Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SOLICITUI

No. 16-050256- -00000-0000

IN

Fecha: 2016-02-26 16:56:32 Dep: 2020 DIR NUEVAS CR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 7

TITULO: INHIBIDORES DE RORC2 Y SUS MÉTODOS DE USO.

SOLICITANTE: PFIZER INC.

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, New York 10017

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 23 de febrero de 2016

P2016/000007

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & AS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-050256- -00000-0000
Fecha 2016-02-26 16:56:32 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 7

1

A-S.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2016/000007**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: **PFIZER INC.**
Dirección: 235 East 42nd Street, New York, New York 10017
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2014/063383 Fecha Julio 24, 2014

Publicación Internacional No. WO2015/015378 Fecha Febrero 05, 2015

Título (54) **INHIBIDORES DE RORC2 Y SUS MÉTODOS DE USO.**

(6)

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 413/14, A61K 31/454, A61K 31/497, A61K 31/506, A61K 31/519, A61K 31/5355, C07D 401/04, C07D 407/14, C07D 413/04, C07D 417/14, C07D 471/04, C07D 487/04, A61P 29/02, A61P 37/08.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 02, 2013	61/861,709

(9) **Comprobante de pago No.** 14- **Fecha** _____

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Bajo la regla 4.17. (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario IB 306.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/063383

James Robert BLINN
693 Rolling Thunder
Drive O'Fallon,
Missouri 63368
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Andrew Christopher FLICK
49 Economy Road,
Westbrook,
Connecticut, 06498
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Göran Mattias WENNERSTÅL
Sankt Mickelsgatan 149,
Hägersten,
SE-129 44
Suecia
Nacionalidad: Sueco

Peter JONES
61 Henderson Street,
Arlington,
Massachusetts, 02474
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico

Neelu KAILA
17 Augustus Road,
Lexington,
Massachusetts, 02421
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

James Richard KIEFER JR.
2618 Prindle Road,
Belmont,
California, 94002
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Ravi G. KURUMBAIL
4 Harvest Glen,
East Lyme,
Connecticut, 06333
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Scot Richard MENTE
48 Arlmont Street,
Arlington,
Massachusetts, 02476
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Marvin Jay MEYERS
314 Oak Creek Farm Ct.,
Wentzville,
Missouri, 63385
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Mark Edward SCHNUTE
10 Chase Path,
Acton,
Massachusetts, 01720
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Atli THORARENSEN
581 Great Road,
Stow,
Massachusetts, 01775
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Li XING
8 Great Rock Road,
Lexington,
Massachusetts, 02421
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Edouard ZAMARATSKI
Fredsgatan 2 B,
Uppsala,
SE-753 13
Suecia
Nacionalidad: Sueco

Christoph Wolfgang ZAPF
48 Kinder Circle,
Marlborough,
Massachusetts, 01752
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0015840

Bogotá D.C., Febrero 19 de 2016 - 16:23:25

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	695733242	19/02/2016	6.088.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	40.000.00	80.000.00
				$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-050256- -00000-0000
Fecha 2016-02-26 16:56:32 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

TESTIGO DOCUMENTAL

Folio: 6

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 16-050256-0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: CD	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El Cd contiene 10 archivos PDFs cargados y Procesados en el sistema.

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- X CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro

A. S.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de tr:
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establec

Completa ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 16-050256- -00000-0000
Fecha 2016-02-26 16:56:32 Dep 2020 DIR NUEVASOF
Tra 11 PATENTE(YII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 7

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2016/000007**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC.
Dirección: 235 East 42nd Street, New York, New York 10017
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2014/063383 Fecha Julio 24, 2014

Publicación Internacional No. WO2015/015378 Fecha Febrero 05, 2015

6

Título (54) **INHIBIDORES DE RORC2 Y SUS MÉTODOS DE USO.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 413/14, A61K 31/454, A61K 31/497, A61K 31/506, A61K 31/519, A61K 31/5355, C07D 401/04, C07D 407/14, C07D 413/04, C07D 417/14, C07D 471/04, C07D 487/04, A61P 29/02, A61P 37/08.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 02, 2013	61/861,709

9

Comprobante de pago No. 14- **Fecha**

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Bajo la regla 4.17. (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario IB 306.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/063383

James Robert BLINN
693 Rolling Thunder
Drive O'Fallon,
Missouri 63368
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Andrew Christopher FLICK
49 Economy Road,
Westbrook,
Connecticut, 06498
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Göran Mattias WENNERSTÅL
Sankt Mickelsgatan 149,
Hägersten,
SE-129 44
Suecia
Nacionalidad: Sueco

Peter JONES
61 Henderson Street,
Arlington,
Massachusetts, 02474
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico

Neelu KAILA
17 Augustus Road,
Lexington,
Massachusetts, 02421
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

James Richard KIEFER JR.
2618 Prindle Road,
Belmont,
California, 94002
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Ravi G. KURUMBAIL
4 Harvest Glen,
East Lyme,
Connecticut, 06333
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Scot Richard MENTE
48 Arlmont Street,
Arlington,
Massachusetts, 02476
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Marvin Jay MEYERS
314 Oak Creek Farm Ct.,
Wentzville,
Missouri, 63385
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Mark Edward SCHNUTE
10 Chase Path,
Acton,
Massachusetts, 01720
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Atli THORARENSEN
581 Great Road,
Stow,
Massachusetts, 01775
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Li XING
8 Great Rock Road,
Lexington,
Massachusetts, 02421
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Edouard ZAMARATSKI
Fredsgatan 2 B,
Uppsala,
SE-753 13
Suecia
Nacionalidad: Sueco

Christoph Wolfgang ZAPF
48 Kinder Circle,
Marlborough,
Massachusetts, 01752
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruíz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER INC.

domiciled in

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, New York 10017

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models, Industrial Designs, or any other intellectual property right** Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** en la República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Date/Fecha: 16 December 2014

City,Country/Ciudad,País: New York, NY, USA

NO LEGALIZATION IS REQUIRED

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-1-1	**Declaration: Identity of the Inventor** Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	In relation to this international application
	Name (LAST, First) Address	BLINN, James Robert of 693 Rolling Thunder Drive O'Fallon, Missouri 63368 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	FLICK, Andrew Christopher of 49 Economy Road Westbrook, Connecticut 06498 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	GÖRAN, Mattias Wennerstål of Sankt Mickelsgatan 149 SE-129 44 Hägersten Sweden is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	JONES, Peter of 61 Henderson Street Arlington, Massachusetts 02474 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	KAILA, Neelu of 17 Augustus Road Lexington, Massachusetts 02421 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	KIEFER JR., James Richard of 2618 Prindle Road Belmont, California 94002 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	KURUMBAIL, Ravi G. of 4 Harvest Glen East Lyme, Connecticut 06333 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

	Name (LAST, First) Address	MENTE, Scot Richard of 48 Arlmont Street Arlington, Massachusetts 02476 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	MEYERS, Marvin Jay of 314 Oak Creek Farm Ct. Wentzville, Missouri 63385 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	SCHNUTE, Mark Edward of 10 Chase Path Acton, Massachusetts 01720 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	THORARENSEN, Atli of 581 Great Road Stow, Massachusetts 01775 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	XING, Li of 8 Great Rock Road Lexington, Massachusetts 02421 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	ZAMARATSKI, Edouard of Fredsgatan 2 B SE-753 13 Uppsala Sweden is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	ZAPF, Christoph Wolfgang of 48 Kinder Circle Marlborough, Massachusetts 01752 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/861,709 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from BLINN, James Robert to PFIZER INC., dated 04 June 2014 (04.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from FLICK, Andrew Christopher to PFIZER INC., dated 29 May 2014 (29.05.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from GÖRAN, Mattias Wennerstål to KARO BIO AR, dated 05 June 2014 (05.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from JONES, Peter to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from KAILA, Neelu to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from KIEFER JR., James Richard to PFIZER INC., dated 05 June 2014 (05.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from KURUMBAIL, Ravi G. to PFIZER INC., dated 29 May 2014 (29.05.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from MENTE, Scot Richard to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from MEYERS, Marvin Jay to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from SCHNUTE, Mark Edward to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from THORARENSEN, Atli to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from XING, Li to PFIZER INC., dated 04 June 2014 (04.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ZAMARATSKI, Edouard to KARO BIO AR, dated 04 June 2014 (04.06.2014)

VIII-3-1(iv)		an assignment from ZAPF, Christoph Wolfgang to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-3-1(iv)		an assignment from KARO BIO AR to PFIZER INC., dated 16 June 2014 (16.06.2014)

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BLINN, James Robert to PFIZER INC., dated 04 June 2014 (04.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from FLICK, Andrew Christopher to PFIZER INC., dated 29 May 2014 (29.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GÖRAN, Mattias Wennerstål to KARO BIO AB, dated 05 June 2014 (05.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from JONES, Peter to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KAILA, Neelu to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KIEFER JR., James Richard to PFIZER INC., dated 05 June 2014 (05.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KURUMBAIL, Ravi G. to PFIZER INC., dated 29 May 2014 (29.05.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MENTE, Scot Richard to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MEYERS, Marvin Jay to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SCHNUTE, Mark Edward to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from THORARENSEN, Atli to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from XING, Li to PFIZER INC., dated 04 June 2014 (04.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ZAMARATSKI, Edouard to KARO BIO AB, dated 04 June 2014 (04.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ZAPF, Christoph Wolfgang to PFIZER INC., dated 02 June 2014 (02.06.2014)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KARO BIO AR to PFIZER INC., dated 16 June 2014 (16.06.2014)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 February 2015 (05.02.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/015378 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/IB2014/063383

(22) International Filing Date:
24 July 2014 (24.07.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/861,709 2 August 2013 (02.08.2013) US

(71) Applicant: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors: **BLINN, James, Robert**; 693 Rolling Thunder Drive, O'Fallon, Missouri 63368 (US). **FLICK, Andrew, Christopher**; 49 Economy Road, Westbrook, Connecticut 06498 (US). **WENNERSTÅL, Göran, Mattias**; Sankt Mickelsgatan 149, SE-129 44 Hägersten (SE). **JONES, Peter**; 61 Henderson Street, Arlington, Massachusetts 02474 (US). **KAILA, Neelu**; 17 Augustus Road, Lexington, Massachusetts 02421 (US). **KIEFER, James, Richard, Jr.**; 2618 Prindle Road, Belmont, California 94002 (US). **KURUMBAIL, Ravi, G.**; 4 Harvest Glen, East Lyme, Connecticut 06333 (US). **MENTE, Scot, Richard**; 48 Arlmont Street, Arlington, Massachusetts 02476 (US). **MEYERS, Marvin, Jay**; 314 Oak Creek Farm Ct., Wentzville, Missouri 63385 (US). **SCHNUTE, Mark, Edward**; 10 Chase Path, Acton, Massachusetts 01720 (US). **THORARENSEN, Atli**; 581 Great Road, Stow, Massachusetts 01775 (US). **XING, Li**; 8 Great Rock Road, Lexington, Massachusetts 02421 (US). **ZAMARATSKI, Edouard**; Fredsgatan 2 B, SE-753 13 Uppsala (SE). **ZAPF, Christoph, Wolfgang**; 48 Kinder Circle, Marlborough, Massachusetts 01752 (US).

(74) Agent: **KLEIMAN, Gabriel, L.**; Pfizer Inc., 235 East 42nd. Street, Mail Stop 235/9/64, New York, New York 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

WO 2015/015378 A2

(54) Title: RORC2 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides compounds, pharmaceutical compositions, methods of inhibiting RORγ activity and/or reducing the amount of IL-17 in a subject, and methods of treating various medical disorders using such compounds and pharmaceutical compositions.

RORC2 Inhibitors and Methods of Use Thereof

BACKGROUND OF THE INVENTION

Retinoid-related orphan receptors (ROR) are reported to have an important role in numerous biological processes. Scientific investigations relating to each of retinoid-related orphan receptors RORα, RORβ, and RORγ have been described in the literature. Continuing research in this field is spurred by the promise of developing new therapeutic agents to treat medical disorders associated with retinoid-related orphan receptor activity.

RORγ has been reported to be expressed in high concentration in various tissues, such as thymus, kidney, liver, muscle, and certain fat tissue. Two isoforms of RORγ have been identified and are referred to as γ1 and γ2 (also referred to as RORγt). Expression of the γ2 isoform has been reported to appear in, for example, double-positive thymocytes. Compounds capable of modulating RORγt activity are contemplated to provide a therapeutic benefit in the treatment of multiple medical disorders, including immune and inflammatory disorders.

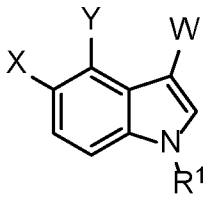
Numerous immune and inflammatory disorders continue to afflict millions of patients worldwide. Significant advances have been made in treating these disorders. However, current therapies do not provide satisfactory results for all patients due to, for example, detrimental side effects or insufficient efficacy. Treatments for immune and inflammatory disorders vary depending on the particular medical disorder, and often involve use of immunosuppressive drugs. Surgery (*e.g.*, splenectomy), plasmapheresis, or radiation can be used in certain instances.

One exemplary immune disorder in need of better therapy is psoriasis. Psoriasis is a T cell-mediated inflammatory disease that affects approximately 2% to 3% of adults and has a substantial adverse impact on the quality of life for patients suffering from this disorder. Plaques resulting from psoriasis can be painful and are visually unappealing. Various therapeutics have been developed in an attempt to treat psoriasis. However, the traditional therapies for psoriasis often have toxic adverse effects.

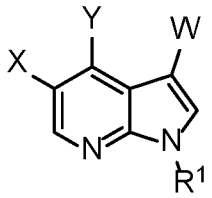
Accordingly, a need exists for improved treatments for psoriasis as well as other immune and inflammatory disorders. The present invention addresses this need and provides other related advantages.

SUMMARY

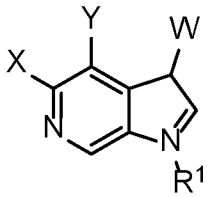
The present invention provides compounds, pharmaceutical compositions, methods of inhibiting RORγ activity and/or reducing the amount of IL-17 in a subject, and methods of treating various medical disorders using such compounds. In particular, one aspect of the invention relates to compounds represented by Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII:



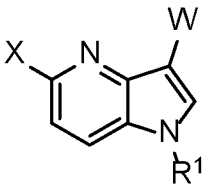
I



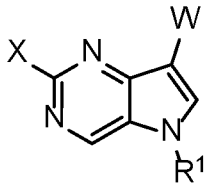
II



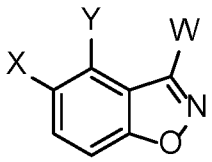
III



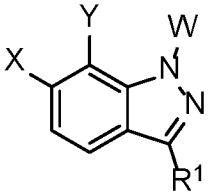
IV



V



VI



VII

and pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically active metabolites, pharmaceutically acceptable prodrugs, and pharmaceutically acceptable solvates thereof; wherein R, X, Y and W are as defined in the Detailed Description.

Another aspect of the invention provides a method of treating a subject suffering from a medical disorder. The method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI or VII, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as described in the Detailed Description. A large number of disorders can be treated using the compounds described herein. For example, the compounds described herein can be used to treat an immune disorder or inflammatory disorder, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, chronic graft-

versus-host disease, acute graft-versus-host disease, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, Celiac Sprue, idiopathic thrombocytopenic thrombotic purpura, myasthenia gravis, Sjogren's syndrome, scleroderma, ulcerative colitis, asthma, epidermal hyperplasia, and other medical disorders described herein.

DETAILED DESCRIPTION

The invention provides compounds, pharmaceutical compositions, methods of inhibiting RORγ activity and/or reducing the amount of IL-17 in a subject, and therapeutic uses of said compounds and pharmaceutical compositions. The practice of the present invention employs, unless otherwise indicated, conventional techniques of organic chemistry, pharmacology, molecular biology (including recombinant techniques), cell biology, biochemistry, and immunology. Such techniques are explained in the literature, such as in "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987, and periodic updates); and "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan *et al.,* eds., 1991), each of which is herein incorporated by reference in its entirety.

Various aspects of the invention are set forth below in sections; however, aspects of the invention described in one particular section are not to be limited to any particular section. Further, when a variable is not accompanied by a definition, the previous definition of the variable controls.

Definitions

It is to be understood that the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of any subject matter claimed. In this application, the use of the singular includes the plural unless specifically stated otherwise. It must be noted that, as used in the specification and the appended claims, the singular forms "a," "an" and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. In this application, the use of "or" means "and/or" unless stated otherwise. Furthermore, use of the term "including" as well as other forms, such as "include", "includes," and "included," is not limiting.

It is to be understood that the methods and compositions described herein are not limited to the particular methodology, protocols, cell lines, constructs, and reagents described herein and as such may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to limit the scope of the methods and compositions described herein, which will be limited only by the appended claims.

All publications and patents mentioned herein are incorporated herein by reference in their entirety for the purpose of describing and disclosing, for example, the constructs and methodologies that are described in the publications, which might be used in connection with the methods, compositions and compounds described herein.

Chemical names, common names, and chemical structures may be used interchangeably to describe the same structure. If a chemical compound is referred to using both a chemical structure and a chemical name, and an ambiguity exists between the structure and the name, the structure predominates.

"ROR" stands for Retinoic acid receptor-Related Orphan Receptor. There are three forms of ROR, ROR-α, -β, and -γ and each is encoded by a separate gene (RORA, RORB, and RORC respectively). There are two subtypes of RORC: 1 and 2. Subtype 2 is also called "t". The human RORC gene is also called TOR; RORG; RZRG; NRIF3; and RZR-GAMMA. The human protein RORC is also called nuclear receptor ROR-gamma; nuclear receptor RZR-gamma; retinoic acid-binding receptor gamma; retinoid-related orphan receptor gamma; RAR-related orphan receptor C, isoform a; RAR-related orphan nuclear receptor variant 2; nuclear receptor subfamily 1 group F member 3. As used herein, "RORγ" and "RORC2" are used interchangeably to refer to a protein from a RORC subtype 2 gene.

As used herein, the term "modulator" refers to a compound that alters an activity of a molecule. For example, a modulator can cause an increase or decrease in the magnitude of a certain activity of a molecule compared to the magnitude of the activity in the absence of the modulator. In certain embodiments, a modulator is an inhibitor, which decreases the magnitude of one or more activities of a molecule. In certain embodiments, an inhibitor completely prevents one or more activities of a molecule. In certain embodiments, a modulator is an activator, which increases the magnitude of at least one activity of a

molecule. In certain embodiments the presence of a modulator results in an activity that does not occur in the absence of the modulator.

The term "heteroatom" refers to an atom other than carbon or hydrogen. Heteroatoms are typically independently selected from among oxygen, sulfur, nitrogen, silicon and phosphorus, but are not limited to these atoms. In embodiments in which two or more heteroatoms are present, the two or more heteroatoms can all be the same as one another, or some or all of the two or more heteroatoms can each be different from the others.

The term "alkyl" refers to a linear or branched-chain saturated hydrocarbyl substituent (i.e., a substituent obtained from a hydrocarbon by removal of a hydrogen) containing from one to ten carbon atoms. Examples of such substituents include methyl, ethyl, propyl (including n-propyl and isopropyl), butyl (including n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl), pentyl, isoamyl, hexyl and the like. The terms "haloalkyl" and "haloalkoxy" include alkyl, and alkoxy structures, respectively, in which at least one hydrogen is replaced with a halogen atom. In certain embodiments in which two or more hydrogen atoms are replaced with halogen atoms, the halogen atoms are all the same as one another. In other embodiments in which two or more hydrogen atoms are replaced with halogen atoms, the halogen atoms are not all the same as one another.

The term "fluoroalkyl," as used herein, refers to alkyl group in which at least one hydrogen is replaced with a fluorine atom. Examples of fluoroalkyl groups include, but are not limited to, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ and the like.

The term "cycloalkyl" refers to a carbocyclic substituent obtained by removing a hydrogen from a saturated carbocyclic molecule and having three to ten carbon atoms. Cycloalkyl may be a single ring, which typically contains from 3 to 6 ring atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Alternatively, cycloalkyl may be 2 or 3 rings fused together, such as bicyclo[4.2.0]octane and decalinyl and may also be referred to as "bicycloalkyl".

The term "aryl" refers to an aromatic substituent containing one ring or two or three fused rings. The aryl substituent may have six to eighteen carbon atoms. As an example, the aryl substituent may have six to fourteen carbon atoms. The term "aryl" may refer to substituents such as phenyl, naphthyl and anthracenyl. The term "aryl" also includes

substituents such as phenyl, naphthyl and anthracenyl that are fused to a (C_4-C_{10})carbocyclic ring, such as a C_5 or a C_6 carbocyclic ring, or to a 4- to 10-membered heterocyclic ring, wherein a group having such a fused aryl group as a substituent is bound to an aromatic carbon of the aryl group. When such a fused aryl group is substituted with one more substituents, the one or more substitutents, unless otherwise specified, are each bound to an aromatic carbon of the fused aryl group. The fused (C_4-C_{10})carbocyclic or 4- to 10-membered heterocyclic ring may be optionally substituted with halogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, or =O. Examples of aryl groups include accordingly phenyl, naphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl (also known as "tetralinyl"), indenyl, isoindenyl, indanyl, anthracenyl, phenanthrenyl, benzonaphthenyl (also known as "phenalenyl"), and fluorenyl.

In some instances, the number of atoms in a cyclic substituent containing one or more heteroatoms (i.e., heteroaryl or heterocycloalkyl) is indicated by the prefix "A-B membered", wherein A is the minimum and B is the maximum number of atoms forming the cyclic moiety of the substituent. Thus, for example, 5- to 8-membered heterocycloalkyl refers to a heterocycloalkyl containing from 5 to 8 atoms, including one or more heteroatoms, in the cyclic moiety of the heterocycloalkyl.

The term "hydroxy" or "hydroxyl" refers to OH.

The term "cyano" (also referred to as "nitrile") means CN.

The term "thio" means S.

The terms "halogen" and “halo” refer to fluorine (which may be depicted as F), chlorine (which may be depicted as Cl), bromine (which may be depicted as Br), or iodine (which may be depicted as I). In one embodiment, the halogen is chlorine. In another embodiment, the halogen is fluorine. In another embodiment, the halogen is bromine.

The terms "heterocycloalkyl" and “heterocyclyl” are used interchangeably and refer to a substituent obtained by removing a hydrogen from a saturated or partially saturated ring structure containing a total of 4 to 14 ring atoms in which at least one of the ring atoms is a heteroatom (i.e., oxygen, nitrogen, or sulfur), with the remaining ring atoms being independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur. For example, as used herein, the term "4- to 10-membered heterocycloalkyl" means the

substituent is a single ring with 4 to 10 total members. A heterocycloalkyl alternatively may comprise 2 or 3 rings fused together, wherein at least one such ring contains a heteroatom as a ring atom (i.e., nitrogen, oxygen, or sulfur). In a group that has a heterocycloalkyl substituent, the ring atom of the heterocycloalkyl substituent that is bound to the group may be one of the heteroatoms, or it may be a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the heteroatom(s) or where the ring carbon atom may be in a different ring from the heteroatom(s). Similarly, if the heterocycloalkyl substituent is in turn substituted with a group or substituent, the group or substituent may be bound to the heteroatom(s), or it may be bound to a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the at least one heteroatom or where the ring carbon atom may be in a different ring from the heteroatom(s).

The term "heteroaryl" refers to a substituent obtained by removing a hydrogen from an aromatic ring structure containing from 5 to 14 ring atoms in which at least one of the ring atoms is a heteroatom (i.e., oxygen, nitrogen, or sulfur), with the remaining ring atoms being independently selected from the group consisting of carbon, oxygen, nitrogen, and sulfur. A heteroaryl may be a single ring or 2 or 3 fused rings. Examples of heteroaryl substituents include but are not limited to: 6-membered ring substituents such as pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, and pyridazinyl; 5-membered ring substituents such as triazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, or 1,3,4-oxadiazolyl and isothiazolyl; 6/5-membered fused ring substituents such as benzothiofuranyl, isobenzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, and anthranilyl; and 6/6-membered fused ring substituents such as quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, and 1,4-benzoxazinyl. In a group that has a heteroaryl substituent, the ring atom of the heteroaryl substituent that is bound to the group may be the at least one heteroatom, or it may be a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the at least one heteroatom or where the ring carbon atom may be in a different ring from the at least one heteroatom. Similarly, if the heteroaryl substituent is in turn substituted with a group or substituent, the group or substituent may be bound to the heteroatom, or it may be bound to a ring carbon atom, where the ring carbon atom may be in the same ring as the heteroatom(s) or where the ring carbon atom may be in a different ring from the heteroatom(s). The term "heteroaryl" also includes pyridyl N-oxides and groups containing a pyridine N-oxide ring.

This specification uses the terms "substituent," "radical," and "group" interchangeably.

If a group of substituents are collectively described as being optionally substituted by one or more of a list of substituents, the group may include: (1) unsubstitutable substituents, (2) substitutable substituents that are not substituted by the optional substituents, and/or (3) substitutable substituents that are substituted by one or more of the optional substituents.

If a substituent is described such that it "may be substituted" or as being optionally substituted with up to a particular number of non-hydrogen substituents, that substituent may be either (1) not substituted; or (2) substituted by up to that particular number of non-hydrogen substituents or by up to the maximum number of substitutable positions on the substituent, whichever is less. Thus, for example, if a substituent is described as a heteroaryl optionally substituted with up to 3 non-hydrogen substituents, then any heteroaryl with less than 3 substitutable positions would be optionally substituted by up to only as many non-hydrogen substituents as the heteroaryl has substitutable positions. To illustrate, tetrazolyl (which has only one substitutable position) would be optionally substituted with up to one non-hydrogen substituent. To illustrate further, if an amino nitrogen is described as being optionally substituted with up to 2 non-hydrogen substituents, then the nitrogen will be optionally substituted with up to 2 non-hydrogen substituents if the amino nitrogen is a primary nitrogen, whereas the amino nitrogen will be optionally substituted with up to only 1 non-hydrogen substituent if the amino nitrogen is a secondary nitrogen.

A prefix attached to a multi-moiety substituent only applies to the first moiety. To illustrate, the term "alkylcycloalkyl" contains two moieties: alkyl and cycloalkyl. Thus, a (C_1-C_6) prefix on (C_1-C_6)alkyl(C_3-C_{10})cycloalkyl means that the alkyl moiety of the alkylcycloalkyl contains from 1 to 6 carbon atoms; the (C_1-C_6)-prefix does not describe the cycloalkyl moiety. To illustrate further, the prefix "halo" on haloalkoxyalkyl indicates that only the alkoxy moiety of the alkoxyalkyl substituent is substituted with one or more halogen substituents. If the halogen substitution only occurs on the alkyl moiety, the substituent would be described as "alkoxyhaloalkyl." If the halogen substitution occurs on

both the alkyl moiety and the alkoxy moiety, the substituent would be described as "haloalkoxyhaloalkyl."

As used herein compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII may be referred to as a "compound(s) of the invention." Such terms are also defined to include all forms of the Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII including hydrates, solvates, isomers, crystalline and non-crystalline forms, isomorphs, polymorphs, and metabolites thereof. For example, the compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, and pharmaceutically acceptable salts thereof, may exist in unsolvated and solvated forms. When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

A "metabolite" of a compound disclosed herein is a derivative of that compound that is formed when the compound is metabolized. The term "active metabolite" refers to a biologically active derivative of a compound that is formed when the compound is metabolized. The term "metabolized," as used herein, refers to the sum of the processes (including, but not limited to, hydrolysis reactions and reactions catalyzed by enzymes, such as, oxidation reactions) by which a particular substance is changed by an organism. Thus, enzymes may produce specific structural alterations to a compound. For example, cytochrome P450 catalyzes a variety of oxidative and reductive reactions while uridine diphosphate glucuronyl transferases catalyze the transfer of an activated glucuronic-acid molecule to aromatic alcohols, aliphatic alcohols, carboxylic acids, amines and free sulfhydryl groups. Further information on metabolism may be obtained from The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996). Metabolites of the compounds disclosed herein can be identified either by administration of compounds to a host and analysis of tissue samples from the host, or by incubation of compounds with hepatic cells in vitro and analysis of the resulting compounds. Both methods are well known in the art. In some embodiments, metabolites of a compound are formed by oxidative processes and correspond to the corresponding hydroxy-containing compound. In some embodiments, a compound is metabolized to pharmacologically active metabolites.

In some embodiments, compounds described herein could be prepared as prodrugs. A "prodrug" refers to an agent that is converted into the parent drug in vivo. Prodrugs are often useful because, in some situations, they may be easier to administer than the parent drug. They may, for instance, be bioavailable by oral administration whereas the parent is not. The prodrug may also have improved solubility in pharmaceutical compositions over the parent drug. An example, without limitation, of a prodrug would be a compound described herein, which is administered as an ester (the "prodrug") to facilitate transmittal across a cell membrane where water solubility is detrimental to mobility but which then is metabolically hydrolyzed to the carboxylic acid, the active entity, once inside the cell where water-solubility is beneficial. A further example of a prodrug might be a short peptide (polyaminoacid) bonded to an acid group where the peptide is metabolized to reveal the active moiety. In certain embodiments, upon in vivo administration, a prodrug is chemically converted to the biologically, pharmaceutically or therapeutically active form of the compound. In certain embodiments, a prodrug is enzymatically metabolized by one or more steps or processes to the biologically, pharmaceutically or therapeutically active form of the compound. To produce a prodrug, a pharmaceutically active compound is modified such that the active compound will be regenerated upon in vivo administration. The prodrug can be designed to alter the metabolic stability or the transport characteristics of a drug, to mask side effects or toxicity, to improve the flavor of a drug or to alter other characteristics or properties of a drug. By virtue of knowledge of pharmacodynamic processes and drug metabolism in vivo, those of skill in this art, once a pharmaceutically active compound is known, can design prodrugs of the compound. (see, for example, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985).

Prodrug forms of the herein described compounds, wherein the prodrug is metabolized *in vivo* to produce a derivative as set forth herein are included within the scope of the claims. In some cases, some of the herein-described compounds may be a prodrug for another derivative or active compound.

Prodrugs are often useful because, in some situations, they may be easier to administer than the parent drug. They may, for instance, be bioavailable by oral administration whereas the parent is not. The prodrug may also have improved solubility in pharmaceutical compositions over the parent drug. Prodrugs may be designed as reversible drug derivatives, for use as modifiers to enhance drug transport to site-specific tissues. In some embodiments, the design of a prodrug increases the effective water solubility. See, e.g., Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, all incorporated herein in their entirety.

The compounds of the invention may have asymmetric carbon atoms. The carbon-carbon bonds of the compounds of the invention may be depicted herein using a solid line, a solid wedge or a dotted wedge. The use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers (*e.g.* specific enantiomers, racemic mixtures, etc.) at that carbon atom are included. The use of either a solid or dotted wedge to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that only the stereoisomer shown is meant to be included. It is possible that compounds of the invention may contain more than one asymmetric carbon atom. In those compounds, the use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers are meant to be included. For example, unless stated otherwise, it is intended that the compounds of the invention can exist as enantiomers and diastereomers or as racemates and mixtures thereof. The use of a solid line to depict bonds to one or more asymmetric carbon atoms in a compound of the invention and the use of a solid or dotted wedge to depict bonds to other asymmetric carbon atoms in the same compound is meant to indicate that a mixture of diastereomers is present.

Stereoisomers of compounds of the invention include cis and trans isomers, optical isomers such as R and S enantiomers, diastereomers, geometric isomers, rotational

isomers, conformational isomers, and tautomers of the compounds of the invention, including compounds exhibiting more than one type of isomerism; and mixtures thereof (such as racemates and diastereomeric pairs). Also included are acid addition or base addition salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

When any racemate crystallizes, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

The present invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that may be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as, but not limited to, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl. Certain isotopically-labeled compounds of Formula (I) and Formula (II), for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}O are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically-labeled compounds the invention may generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting an isotopically-labeled reagent for a non-isotopically-labeled reagent.

The compounds of this invention may be used in the form of salts derived from inorganic or organic acids. Depending on the particular compound, a salt of the compound may be advantageous due to one or more of the salt's physical properties, such as enhanced pharmaceutical stability in differing temperatures and humidities, or a desirable

solubility in water or oil. In some instances, a salt of a compound also may be used as an aid in the isolation, purification, and/or resolution of the compound.

Where a salt is intended to be administered to a patient (as opposed to, for example, being used in an *in vitro* context), the salt preferably is pharmaceutically acceptable. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt prepared by combining a compound of Formula (I) and Formula (II) with an acid whose anion, or a base whose cation, is generally considered suitable for human consumption. Pharmaceutically acceptable salts are particularly useful as products of the methods of the present invention because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound. For use in medicine, the salts of the compounds of this invention are non-toxic "pharmaceutically acceptable salts." Salts encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention which are generally prepared by reacting the free base with a suitable organic or inorganic acid.

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention when possible include those derived from inorganic acids, such as hydrochloric, hydrobromic, hydrofluoric, boric, fluoroboric, phosphoric, metaphosphoric, nitric, carbonic, sulfonic, and sulfuric acids, and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, trifluoromethanesulfonic, succinic, toluenesulfonic, tartaric, and trifluoroacetic acids. Suitable organic acids generally include but are not limited to aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic, and sulfonic classes of organic acids.

Specific examples of suitable organic acids include but are not limited to acetate, trifluoroacetate, formate, propionate, succinate, glycolate, gluconate, digluconate, lactate, malate, tartaric acid, citrate, ascorbate, glucuronate, maleate, fumarate, pyruvate, aspartate, glutamate, benzoate, anthranilic acid, stearate, salicylate, p-hydroxybenzoate, phenylacetate, mandelate, embonate (pamoate), methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, pantothenate, toluenesulfonate, 2-hydroxyethanesulfonate, sufanilate, cyclohexylaminosulfonate, algenic acid, β-hydroxybutyric acid, galactarate, galacturonate, adipate, alginate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, dodecylsulfate, glycoheptanoate, glycerophosphate, heptanoate, hexanoate, nicotinate, 2-

naphthalesulfonate, oxalate, palmoate, pectinate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, thiocyanate, and undecanoate.

Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, i.e., sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g., calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic ligands, e.g., quaternary ammonium salts. In another embodiment, base salts are formed from bases which form non-toxic salts, including aluminum, arginine, benzathine, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, meglumine, olamine, tromethamine and zinc salts.

Organic salts may be made from secondary, tertiary or quaternary amine salts, such as tromethamine, diethylamine, N,N'-benzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), and procaine. Basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents such as lower alkyl (C_1-C_6) halides (e.g., methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides, and iodides), dialkyl sulfates (i.e., dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (i.e., decyl, lauryl, myristyl, and stearyl chlorides, bromides, and iodides), arylalkyl halides (i.e., benzyl and phenethyl bromides), and others.

In one embodiment, hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

Compounds

In the following description of compounds suitable for use in the methods described herein, definitions of referred-to standard chemistry terms may be found in reference works (if not otherwise defined herein), including Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Unless otherwise indicated, conventional methods of mass spectroscopy, NMR, HPLC, protein chemistry, biochemistry, recombinant DNA techniques and pharmacology, within the ordinary skill of the art are employed. Unless specific definitions are provided, the nomenclature employed in connection with, and the laboratory procedures and techniques of, analytical chemistry, synthetic organic chemistry, and medicinal and pharmaceutical chemistry described herein are those known in the art. Standard techniques can be used

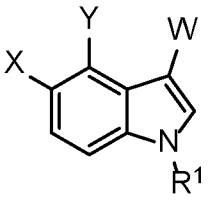
for chemical syntheses, chemical analyses, pharmaceutical preparation, formulation, and delivery, and treatment of patients.

In certain embodiments, the compounds of the invention described herein are selective for RORγ over RORα and/or RORβ.

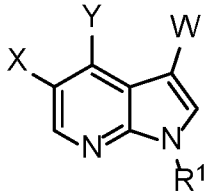
Generally, an inhibitor compound of RORγ used in the methods described herein is identified or characterized in an *in vitro* assay, e.g., an acellular biochemical assay or a cellular functional assay. Such assays are useful to determine an in vitro IC_{50} for said compounds. In some embodiments, the RORγ inhibitor compound used for the methods described herein inhibits RORγ activity with an *in vitro* IC_{50} of less than 25 μM (e.g., less than 20 μM, less than 10 μM, less than 1 μM, less than 0.5 μM, less than 0.4 μM, less than 0.3 μM, less than 0.1, less than 0.08 μM, less than 0.06 μM, less than 0.05 μM, less than 0.04 μM, less than 0.03 μM, less than less than 0.02 μM, less than 0.01, less than 0.008 μM, less than 0.006 μM, less than 0.005 μM, less than 0.004 μM, less than 0.003 μM, less than less than 0.002 μM, less than 0.001, less than 0.00099 μM, less than 0.00098 μM, less than 0.00097 μM, less than 0.00096 μM, less than 0.00095 μM, less than 0.00094 μM, less than 0.00093 μM, less than 0.00092, or less than 0.00090 μM). In some embodiments, the RORγ inhibitor compound is a compound described in the Exemplification.

Described herein are compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII. Also described herein are pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable prodrugs of such compounds. Pharmaceutical compositions that include at least one such compound or a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically acceptable solvate, pharmaceutically active metabolite or pharmaceutically acceptable prodrug of such compound, are provided. In some embodiments, when compounds disclosed herein contain an oxidizable nitrogen atom, the nitrogen atom can be converted to an N-oxide by methods well known in the art. In certain embodiments, isomers and chemically protected forms of compounds having a structure represented by Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII are also provided.

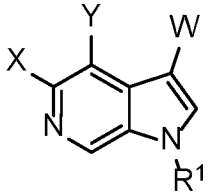
One aspect of the invention relates to a compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI or VII:



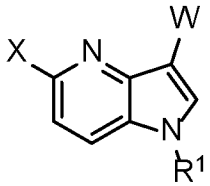
I



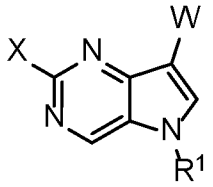
II



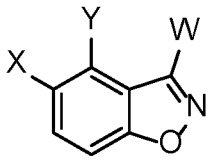
III



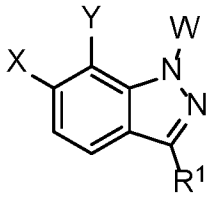
IV



V



VI

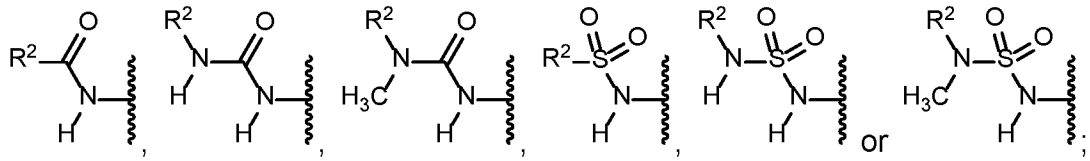


VII

or a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein,

Y is hydrogen, halo, cyano, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3) hydroxyalkyl, (C_1-C_5)alkenyl, (C_1-C_3)haloalkyl, (C_1-C_3) hydroxyhaloalkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkoxy or (C_1-C_3)haloalkoxy;

R^1 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)hydroxyalkyl or (C_1-C_6)haloalkyl;

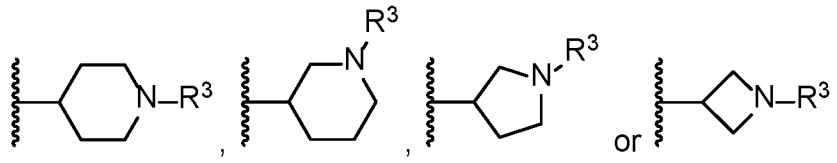
X is  ;

R^2 is (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-

C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A;

R is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl or (C_3-C_8)heterocycloalkyl; or where a nitrogen is substituted with two R groups they may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated (C_3-C_8)heterocycloalkyl which, when so formed, may be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_4)alkyl, halo, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, (C_1-C_4)haloalkyl and =O;

A is independently selected for each occurrence from the group consisting of (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$ and -N(R)S(=O)$_2$R;

W is  , optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)hydroxyalkyl and (C_1-C_6)haloalkyl;

R^3 is (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -C(=O)R^4, -C(=O)OR^4, -C(=O)N(R^5)$_2$ or -S(=O)$_2$$R^4$, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, (C_1-

C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A;

R^4 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A; and

R^5 is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, aryl and heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A; or where a nitrogen is substituted with two R^5 groups may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated C_{3-8}heterocycloalkyl which, when so formed, may be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_4)alkyl, halo, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)haloalkyl and =O.

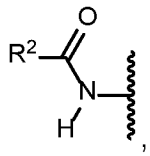
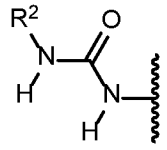
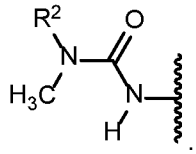
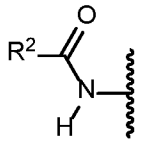
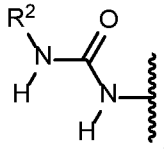
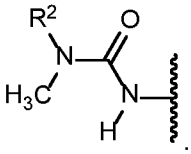
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein the compound is represented by Formula I or is a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof. In certain embodiments, the present

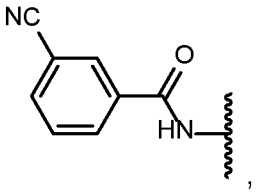
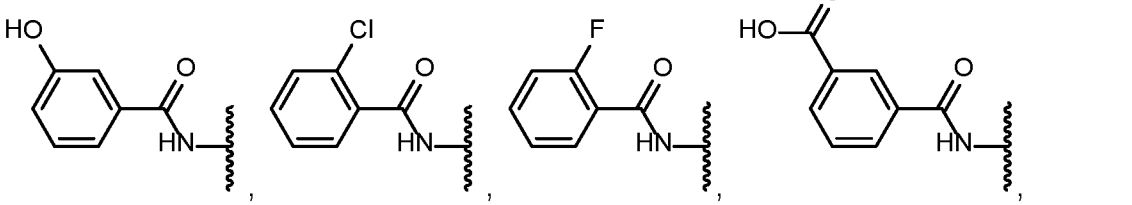
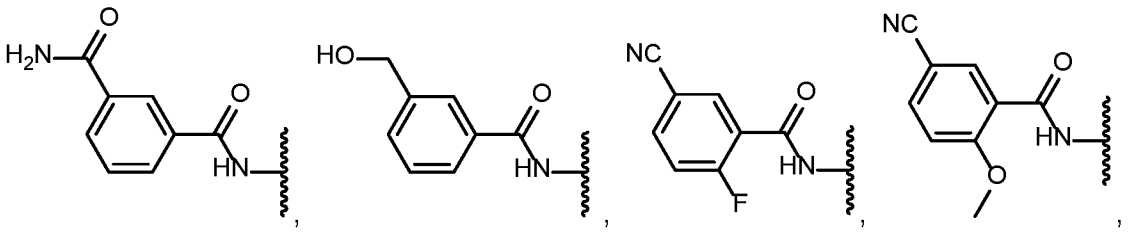
invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein the compound is represented by Formula II or is a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein the compound is represented by Formula III or is a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein the compound is represented by Formula IV or is a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein the compound is represented by Formula V or is a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein the compound is represented by Formula VI or is a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein the compound is represented by Formula VII or is a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof.

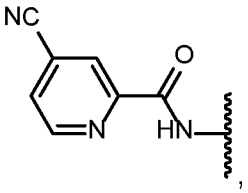
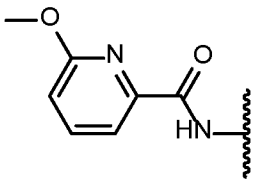
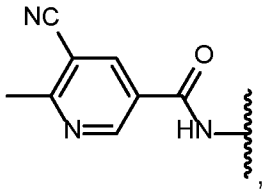
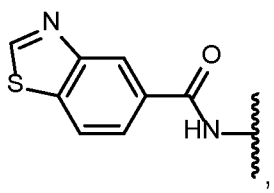
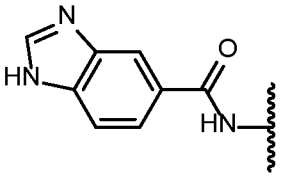
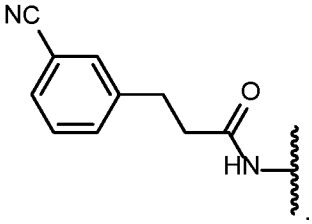
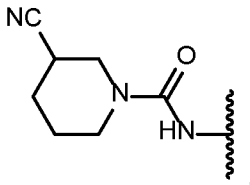
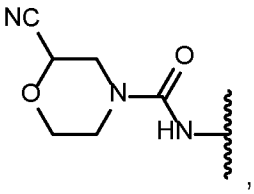
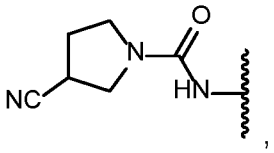
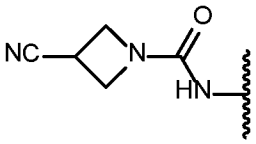
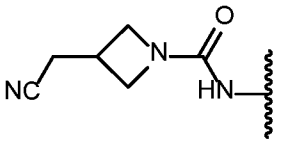
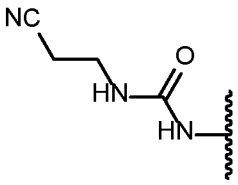
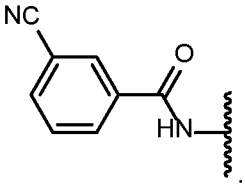
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^1 is hydrogen. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^1 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^1 is methyl.

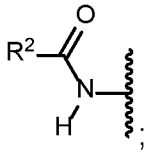
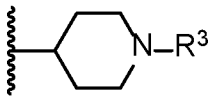
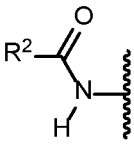
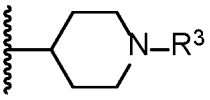
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein Y is hydrogen. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein Y is $(C_1\text{-}C_3)$alkyl. In certain

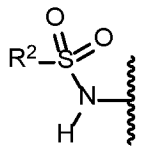
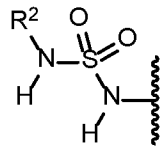
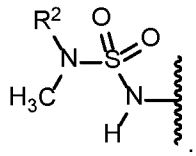
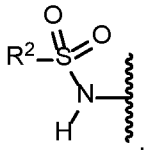
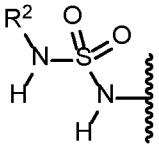
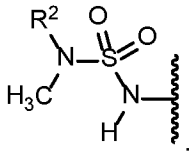
embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein Y is methyl.

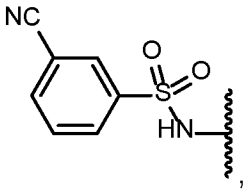
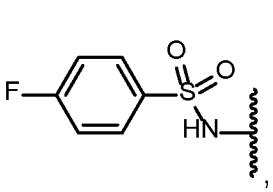
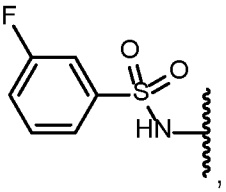
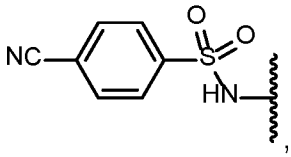
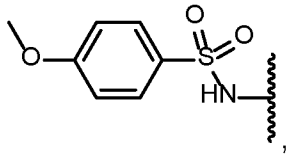
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  ,  or  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  .

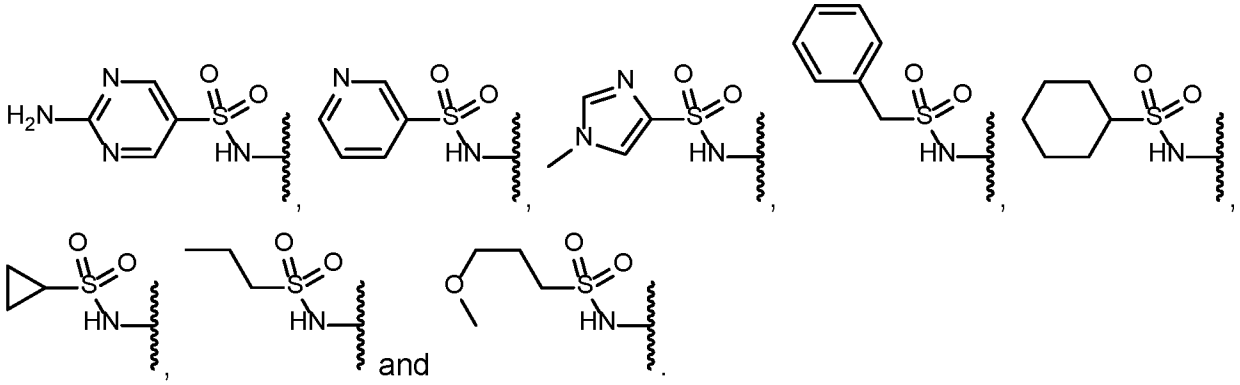
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is selected from the group consisting of  ,  ,  ,

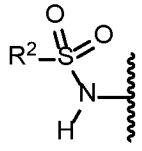
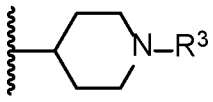
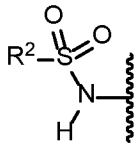
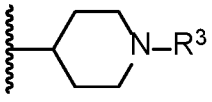





and  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is selected from the group consisting of 




and  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  .

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  ; and W is  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  ; W is  ; and R^3 is $-C(=O)R^4$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  ,  or  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  .

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is selected from the group consisting of  ,  ,  ,  ,  .



In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  ; and W is  . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein X is  ; W is  ; and R^3 is $-C(=O)R^4$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, hydroxyl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, hydroxyl, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, hydroxyl$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkoxy, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, $-C(=O)NR_2$, -N(R)C(=O)R, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, hydroxyl, -C(=O)R, -C(=O)OR, $-C(=O)NR_2$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$cyanoalkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hydroxyl, -OR, hydroxyl$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkoxy, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, $-C(=O)NR_2$, -N(R)C(=O)R, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is aryl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, hydroxyl$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkoxy, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio,

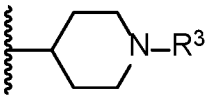
-C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -CH_2A.

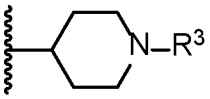
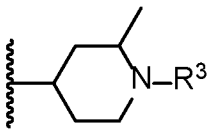
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is phenyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, hydroxyl(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2NR_2$ and -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -CH_2A.

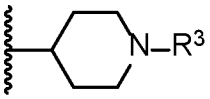
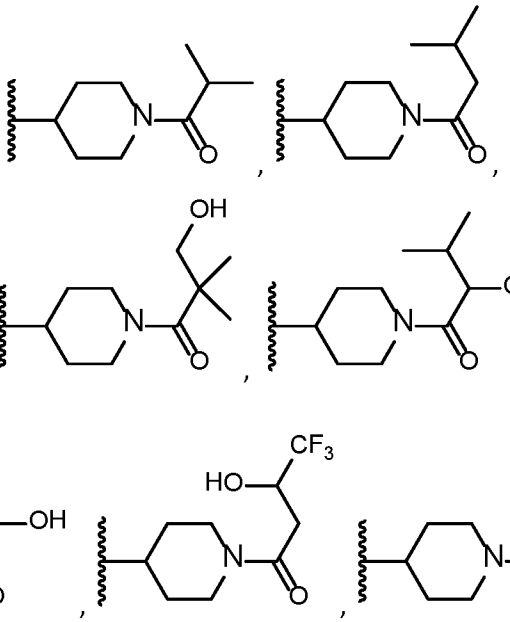
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is heteroaryl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, hydroxyl(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2NR_2$, N(R)S(=O)$_2$R, -A and -CH_2A.

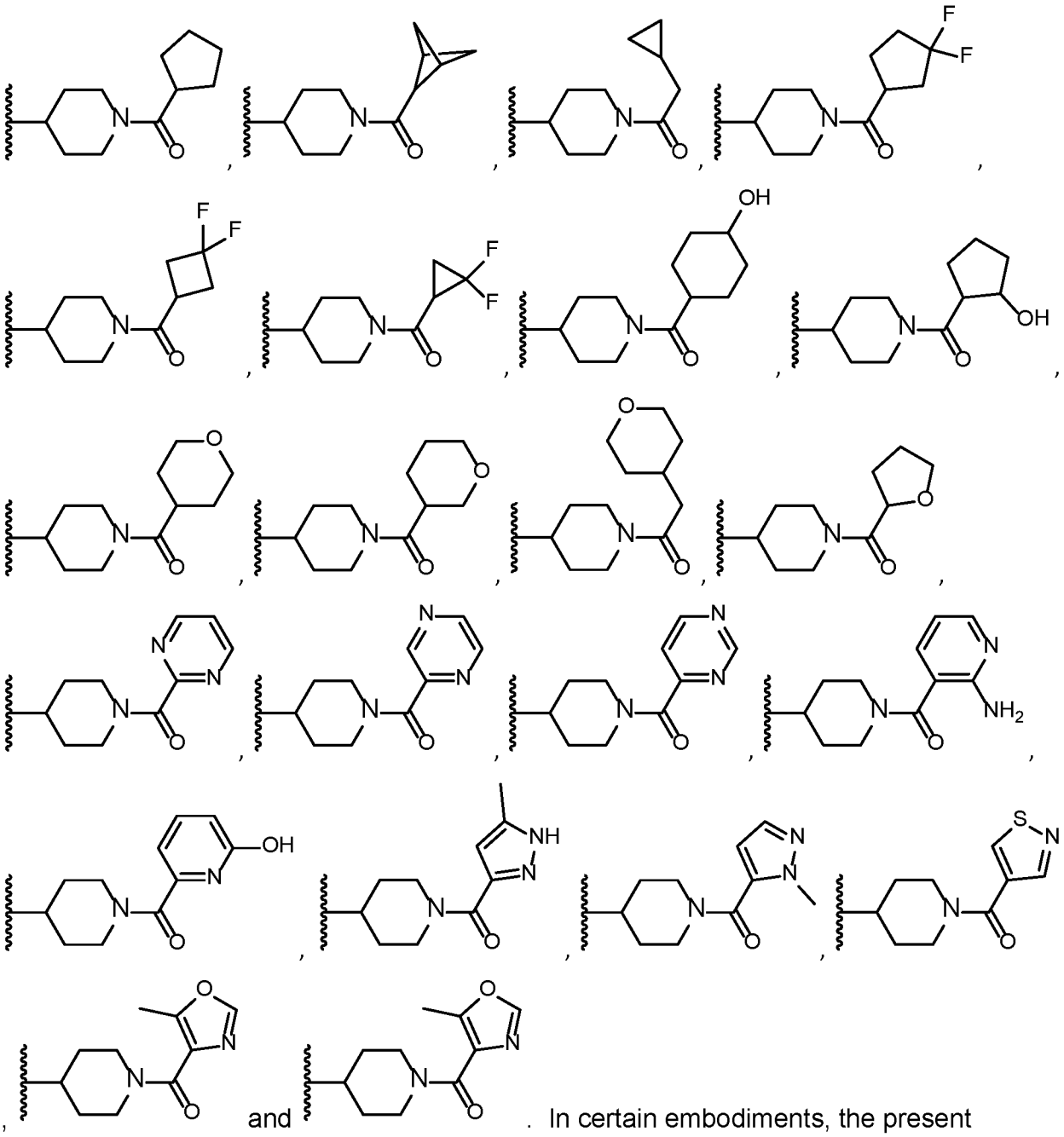
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^2 is pyridyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, hydroxyl(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy, (C_1-C_4)hydroxyalkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR,

$-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

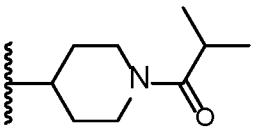
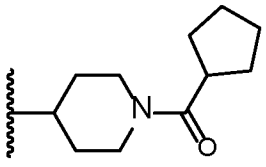
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$hydroxyalkyl and $(C_1\text{-}C_6)$haloalkyl.

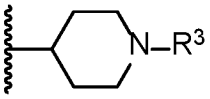
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  substituted with methyl. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  .

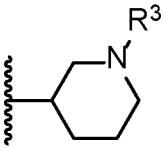
In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  ; and R^3 is $-C(=O)R^4$. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is selected from the group consisting of  .

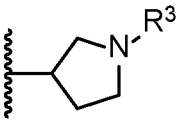


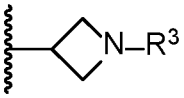
. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is

 . In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  .

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  ; and R^3 is $-S(=O)_2R^4$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$hydroxyalkyl and $(C_1\text{-}C_6)$haloalkyl.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$hydroxyalkyl and $(C_1\text{-}C_6)$haloalkyl.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein W is  optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$hydroxyalkyl and $(C_1\text{-}C_6)$haloalkyl.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is aryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo,

cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hydroxyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hydroxyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ and $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is pyrazoyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hydroxyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is pyrimidinyl optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, hydroxyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is $-C(=O)R^4$. In certain embodiments, the present invention

relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is $-C(=O)OR^4$. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is $-S(=O)_2R^4$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is $-C(=O)N(R^5)_2$; and R^5 is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl)$(C_1\text{-}C_6)$alkyl and $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl)$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein wherein R^3 is $-C(=O)N(R^5)_2$; and R^5 is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen, aryl and heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^3 is $-C(=O)N(R^5)_2$; and the two R^5 groups are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated $C_3\text{-}_8$heterocycloalkyl which is substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl and =O.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, $(C_3\text{-}$

C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_3-C_8)heterocycloalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_8)heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, substituted with cyano and further optionally substituted with an additional one, two, three or four substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is aryl or heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is aryl or heteroaryl, substituted with cyano and optionally further substituted with one, two, three or four substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R,

$-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is phenyl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ and $-N(R)S(=O)_2R$. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is phenyl, substituted with cyano and optionally further substituted with an additional one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ and $-N(R)S(=O)_2R$.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is pyridyl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ and $-N(R)S(=O)_2R$. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R^4 is pyridyl, substituted with phenyl and further optionally substituted with an additional one, two, three or four substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$,

-C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2NR_2$ and -N(R)S(=O)$_2$R.

In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkyl, (C_1-C_4)cyanoalkyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl and (C_3-C_8)heterocycloalkyl. In certain embodiments, the present invention relates to any of the aforementioned compounds, wherein R is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen and (C_1-C_4)alkyl.

Another embodiment of the invention is a compound selected from the group consisting of the compounds of Examples 1-95 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therapeutic Applications

It is contemplated that the compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII provide therapeutic benefits to subjects suffering from an immune disorder or inflammatory disorder. Accordingly, one aspect of the invention provides a method of treating a disorder selected from the group consisting of an immune disorder or inflammatory disorder. The method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, to a subject in need thereof to ameliorate a symptom of the disorder, wherein Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII are as described above. In certain embodiments, the particular compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII is a compound defined by one of the embodiments described above.

In certain embodiments, the disorder an immune disorder. In certain other embodiments, the disorder is an inflammatory disorder. In certain other embodiments, the disorder is an autoimmune disorder. In certain other embodiments, the disorder is rheumatoid arthritis, psoriasis, chronic graft-versus-host disease, acute graft-versus-host disease, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, Celiac Sprue, idiopathic thrombocytopenic thrombotic purpura, myasthenia gravis, Sjogren's syndrome, scleroderma, ulcerative colitis, asthma, or epidermal hyperplasia.

In certain other embodiments, the disorder is cartilage inflammation, bone degradation, arthritis, juvenile arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, juvenile ankylosing spondylitis, juvenile enteropathic arthritis, juvenile reactive arthritis, juvenile Reter's Syndrome, SEA Syndrome, juvenile dermatomyositis, juvenile psoriatic arthritis, juvenile scleroderma, juvenile systemic lupus erythematosus, juvenile vasculitis, pauciarticular rheumatoid arthritis, polyarticular rheumatoid arthritis, systemic onset rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, enteropathic arthritis, reactive arthritis, Reter's Syndrome, dermatomyositis, psoriatic arthritis, vasculitis, myolitis, polymyolitis, dermatomyolitis, osteoarthritis, polyarteritis nodossa, Wegener's granulomatosis, arteritis, polymyalgia rheumatica, sarcoidosis, sclerosis, primary biliary sclerosis, sclerosing cholangitis, dermatitis, atopic dermatitis, atherosclerosis, Still's disease, chronic obstructive pulmonary disease, Guillain-Barre disease, Type I diabetes mellitus, Graves' disease, Addison's disease, Raynaud's phenomenon, autoimmune hepatitis, psoriatic epidermal hyperplasia, plaque psoriasis, guttate psoriasis, inverse psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, or an immune disorder associated with or arising from activity of pathogenic lymphocytes. In certain embodiments, the psoriasis is plaque psoriasis, guttate psoriasis, inverse psoriasis, pustular psoriasis, or erythrodermic psoriasis.

In certain other embodiments, the disorder is noninfectious uveitis, Behcet's disease or Vogt–Koyanagi–Harada syndrome.

Another aspect of the invention provides for the use of a compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII in the manufacture of a medicament. In certain embodiments, the medicament is for treating a disorder described herein.

Another aspect of the invention provides for the use of a compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII for treating a medical disorder, such a medical disorder described herein.

Further, it is contemplated that compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, can inhibit the activity of RORγ. Accordingly, another aspect of the invention provides a method of inhibiting the activity of RORγ. The method comprises exposing a RORγ to an effective amount of a compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, to inhibit said RORγ,

wherein Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII are as described above. In certain embodiments, the particular compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII is the compound defined by one of the embodiments described herein.

Further, it is contemplated that compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, can reduce the amount of interleukin-17 (IL-17) in a subject. IL-17 is a cytokine that affects numerous biological functions, including inducing and mediating pro-inflammatory responses. Accordingly, another aspect of the invention provides a method of reducing the amount of IL-17 in a subject. The method comprises administering to a subject an effective amount of a compound of I to reduce the amount of IL-17 in the subject, wherein Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII are as described above. In certain embodiments, the particular compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII is the compound defined by one of the embodiments described herein.

In certain embodiments, the subject is a human. In certain embodiments, administering the compound reduces the amount of IL-17 produced by Th-17 cells in the subject. A change in the amount of IL-17 produced by, for example, Th-17 cells can be measured using procedures described in the literature, such as an ELISA assay or intracellular staining assay.

Further, it is contemplated that compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, may inhibit the synthesis of IL-17 in a subject. Accordingly, another aspect of the invention provides a method of inhibiting the synthesis IL-17 in a subject. The method comprises administering to a subject an effective amount of a compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, to inhibit the synthesis IL-17 in the subject, wherein Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII are as described above. In certain embodiments, the particular compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII is the compound defined by one of the embodiments described herein.

The description above describes multiple embodiments providing definitions for variables used herein. The application specifically contemplates all combinations of such variables.

Combination Therapy

Another aspect of the invention provides for combination therapy. For example, the compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII or their pharmaceutically acceptable salts may be used in combination with additional therapeutic agents to treat medical disorders, such as medical disorders associated with inappropriate IL-17 pathway activity. Exemplary additional therapeutic agents include, for example, (1) a TNF-a inhibitor; (2) a non-selective COX-I/COX-2 inhibitor; (3) a selective COX-2 inhibitor, such as celecoxib and rofecoxib; (4) other agents for treating inflammatory disease and autoimmune disease including, for example, methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, azathioprine, penicillamine, bucillamine, actarit, mizoribine, lobenzarit, hydroxychloroquine, d-penicillamine, aurothiomalate, auranofin, parenteral gold, oral gold, cyclophosphamide, Lymphostat-B, a BAFF/ APRIL inhibitor, CTLA-4-Ig, or a mimetic of CTLA-4-Ig; (5) a leukotriene biosynthesis inhibitor, such as a 5-lipoxygenase (5-LO) inhibitor, or a 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonist; (6) a LTD4 receptor antagonist; (7) a phosphodiesterase type IV (PDE-IV) inhibitor, such as cilomilast (ariflo) or roflumilast; (8) an antihistamine HI receptor antagonist; (9) an od- and oc2-adrenoceptor agonist; (10) an anticholinergic agent; (11) a β-adrenoceptor agonist; (12) an insulin-like growth factor type I (IGF-1) mimetic; (13) a glucocorticosoid; (14) a kinase inhibitor such as an inhibitor of a Janus Kinase (e.g., JAK 1 and/or JAK2 and/or JAK 3 and/or TYK2), p38 MAPK, Syk or IKK2; (15) a B-cell target biologic such as rituximab; (16) a selective co-stimulation modulator such as abatacept; (17) an interleukin inhibitor or interleukin receptor inhibitor, such as the IL-1 inhibitor anakinra, IL-6 inhibitor tocilizumab, and IL12/IL-23 inhibitor ustekimumab; (18) an anti-IL17 antibody, anti-IL21 antibody, or anti-IL22 antibody (19) a S1P1 agonist, such as fingolimod; (20) an interferon, such as interferon beta 1; (21) an integrin inhibitor such as natalizumab; (22) a mTOR inhibitor such as rapamycin, cyclosporin and tacrolimus; (23) a non-steroidal antiinflammatory agent (NSAID), such as propionic acid derivatives (alminoprofen, benoxaprofen, bucloxic acid, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, pirprofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofenic acid, and tioxaprofen), acetic acid derivatives (indomethacin, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fenclozic acid, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin, and zomepirac), fenamic acid derivatives (flufenamic acid, meclofenamic acid, mefenamic

acid, niflumic acid and tolfenamic acid), biphenylcarboxylic acid derivatives (diflunisal and flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam and tenoxican), salicylates (acetyl salicylic acid, sulfasalazine) and pyrazolones (apazone, bezpiperylon, feprazone, mofebutazone, oxyphenbutazone, phenylbutazone); (24) a NRF2 pathway activator, such as the fumaric acid derivative, BG-12; and (25) a chemokine or chemokine receptor inhibitor, such as a CCR9 antagonist.

In certain embodiments, the additional therapeutic agent is selected from the group consisting of Corticosteroids, Vitamin D3, Anthralin and Retinoids. In certain embodiments, the additional therapeutic agent is a Corticosteroid. In certain embodiments, the additional therapeutic agent is Vitamin D3. In certain embodiments, the additional therapeutic agent is Anthralin. In certain embodiments, the additional therapeutic agent is a Retinoids.

The amount of the compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII and additional therapeutic agent and the relative timing of administration may be selected in order to achieve a desired combined therapeutic effect. For example, when administering a combination therapy to a patient in need of such administration, the therapeutic agents in the combination, or a pharmaceutical composition or compositions comprising the therapeutic agents, may be administered in any order such as, for example, sequentially, concurrently, together, simultaneously and the like. Further, for example, a compound of any one of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII may be administered during a time when the additional therapeutic agent(s) exerts its prophylactic or therapeutic effect, or vice versa.

The doses and dosage regimen of the active ingredients used in the combination therapy may be determined by an attending clinician. In certain embodiments, the compound of any one of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII and the additional therapeutic agent(s) are administered in doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating the disorder. In other embodiments, the compound of any one of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII and the additional therapeutic agent(s) are administered in doses lower than the doses commonly employed when such agents are used as monotherapy for treating the disorder. In certain embodiments, a compound of any one of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII and the additional therapeutic agent(s) are present in the same composition, which is suitable for oral administration.

In certain embodiments, the compound of any one of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII and the additional therapeutic agent(s) may act additively or synergistically. A synergistic combination may allow the use of lower dosages of one or more agents and/or less frequent administration of one or more agents of a combination therapy. A lower dosage or less frequent administration of one or more agents may lower toxicity of the therapy without reducing the efficacy of the therapy.

Another aspect of this invention is a kit comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent, and optionally at least one additional therapeutic agent listed above.

Pharmaceutical Compositions and Dosing Considerations

Typically, a compound of the invention is administered in an amount effective to treat a condition as described herein. The compounds of the invention are administered by any suitable route in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment intended. Therapeutically effective doses of the compounds required to treat the progress of the medical condition are readily ascertained by one of ordinary skill in the art using preclinical and clinical approaches familiar to the medicinal arts. The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to that amount of the compound being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disorder being treated.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above. The term "treating" also includes adjuvant and neo-adjuvant treatment of a subject.

As indicated above, the invention provides pharmaceutical compositions, which comprise a therapeutically-effective amount of one or more of the compounds described above, formulated together with one or more pharmaceutically acceptable carriers (additives) and/or diluents. The pharmaceutical compositions may be specially formulated for administration in solid or liquid form, including those adapted for the following: (1) oral

administration, for example, drenches (aqueous or non-aqueous solutions or suspensions), tablets, e.g., those targeted for buccal, sublingual, and systemic absorption, boluses, powders, granules, pastes for application to the tongue; (2) parenteral administration, for example, by subcutaneous, intramuscular, intravenous or epidural injection as, for example, a sterile solution or suspension, or sustained-release formulation; (3) topical application, for example, as a cream, ointment, or a controlled-release patch or spray applied to the skin; (4) intravaginally or intrarectally, for example, as a pessary, cream or foam; (5) sublingually; (6) ocularly; (7) transdermally; or (8) nasally.

The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Wetting agents, emulsifiers and lubricants, such as sodium lauryl sulfate and magnesium stearate, as well as coloring agents, release agents, coating agents, sweetening, flavoring and perfuming agents, preservatives and antioxidants can also be present in the compositions.

Examples of pharmaceutically-acceptable antioxidants include: (1) water soluble antioxidants, such as ascorbic acid, cysteine hydrochloride, sodium bisulfate, sodium metabisulfite, sodium sulfite and the like; (2) oil-soluble antioxidants, such as ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), lecithin, propyl gallate, alpha-tocopherol, and the like; and (3) metal chelating agents, such as citric acid, ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), sorbitol, tartaric acid, phosphoric acid, and the like.

Formulations of the present invention include those suitable for oral, nasal, topical (including buccal and sublingual), rectal, vaginal and/or parenteral administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. The amount of active ingredient which can be combined with a carrier material to produce a single dosage form will vary depending upon the host being treated, the particular mode of administration. The amount of active ingredient which can be combined with a carrier material to produce a single dosage form

will generally be that amount of the compound which produces a therapeutic effect. Generally, out of one hundred per cent, this amount will range from about 0.1 per cent to about ninety-nine percent of active ingredient, preferably from about 5 percent to about 70 percent, most preferably from about 10 percent to about 30 percent.

In certain embodiments, a formulation of the present invention comprises an excipient selected from the group consisting of cyclodextrins, celluloses, liposomes, micelle forming agents, e.g., bile acids, and polymeric carriers, e.g., polyesters and polyanhydrides; and a compound of the present invention. In certain embodiments, an aforementioned formulation renders orally bioavailable a compound of the present invention.

Methods of preparing these formulations or compositions include the step of bringing into association a compound of the present invention with the carrier and, optionally, one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association a compound of the present invention with liquid carriers, or finely divided solid carriers, or both, and then, if necessary, shaping the product.

Formulations of the invention suitable for oral administration may be in the form of capsules, cachets, pills, tablets, lozenges (using a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth), powders, granules, or as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or as an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion, or as an elixir or syrup, or as pastilles (using an inert base, such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia) and/or as mouth washes and the like, each containing a predetermined amount of a compound of the present invention as an active ingredient. A compound of the present invention may also be administered as a bolus, electuary or paste.

In solid dosage forms of the invention for oral administration (capsules, tablets, pills, dragees, powders, granules, trouches and the like), the active ingredient is mixed with one or more pharmaceutically-acceptable carriers, such as sodium citrate or dicalcium phosphate, and/or any of the following: (1) fillers or extenders, such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and/or silicic acid; (2) binders, such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinyl pyrrolidone, sucrose and/or acacia; (3) humectants, such as glycerol; (4) disintegrating agents, such as agar-agar, calcium

carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate; (5) solution retarding agents, such as paraffin; (6) absorption accelerators, such as quaternary ammonium compounds and surfactants, such as poloxamer and sodium lauryl sulfate; (7) wetting agents, such as, for example, cetyl alcohol, glycerol monostearate, and non-ionic surfactants; (8) absorbents, such as kaolin and bentonite clay; (9) lubricants, such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, zinc stearate, sodium stearate, stearic acid, and mixtures thereof; (10) coloring agents; and (11) controlled release agents such as crospovidone or ethyl cellulose. In the case of capsules, tablets and pills, the pharmaceutical compositions may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-shelled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugars, as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared using binder (for example, gelatin or hydroxypropylmethyl cellulose), lubricant, inert diluent, preservative, disintegrant (for example, sodium starch glycolate or cross-linked sodium carboxymethyl cellulose), surface-active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

The tablets, and other solid dosage forms of the pharmaceutical compositions of the present invention, such as dragees, capsules, pills and granules, may optionally be scored or prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical-formulating art. They may also be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose in varying proportions to provide the desired release profile, other polymer matrices, liposomes and/or microspheres. They may be formulated for rapid release, e.g., freeze-dried. They may be sterilized by, for example, filtration through a bacteria-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use. These compositions may also optionally contain opacifying agents and may be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain portion of the gastrointestinal tract, optionally, in a

delayed manner. Examples of embedding compositions which can be used include polymeric substances and waxes. The active ingredient can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-described excipients.

Liquid dosage forms for oral administration of the compounds of the invention include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active ingredient, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor and sesame oils), glycerol, tetrahydrofuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof.

Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, coloring, perfuming and preservative agents.

Suspensions, in addition to the active compounds, may contain suspending agents as, for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, and mixtures thereof.

Formulations of the pharmaceutical compositions of the invention for rectal or vaginal administration may be presented as a suppository, which may be prepared by mixing one or more compounds of the invention with one or more suitable nonirritating excipients or carriers comprising, for example, cocoa butter, polyethylene glycol, a suppository wax or a salicylate, and which is solid at room temperature, but liquid at body temperature and, therefore, will melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

Formulations of the present invention which are suitable for vaginal administration also include pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing such carriers as are known in the art to be appropriate.

Dosage forms for the topical or transdermal administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments, pastes, creams, lotions, gels, solutions, patches and inhalants. The active compound may be mixed under sterile conditions with a pharmaceutically-acceptable carrier, and with any preservatives, buffers, or propellants which may be required.

The ointments, pastes, creams and gels may contain, in addition to an active compound of this invention, excipients, such as animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof.

Powders and sprays can contain, in addition to a compound of this invention, excipients such as lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants, such as chlorofluorohydrocarbons and volatile unsubstituted hydrocarbons, such as butane and propane.

Transdermal patches have the added advantage of providing controlled delivery of a compound of the present invention to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispersing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across the skin. The rate of such flux can be controlled by either providing a rate controlling membrane or dispersing the compound in a polymer matrix or gel.

Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, solutions and the like, are also contemplated as being within the scope of this invention. Formulations suitable for topical administration to the eye include, for example, eye drops wherein the compound of this invention is dissolved or suspended in a suitable carrier. A typical formulation suitable for ocular or aural administration may be in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (i.e., absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (i.e., silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methylcellulose, or a

heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant. Formulations suitable for intranasal administration are typically administered in the form of a dry powder (either alone; as a mixture, for example, in a dry blend with lactose; or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

Pharmaceutical compositions of this invention suitable for parenteral administration comprise one or more compounds of the invention in combination with one or more pharmaceutically-acceptable sterile isotonic aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions, or sterile powders which may be reconstituted into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use, which may contain sugars, alcohols, antioxidants, buffers, bacteriostats, solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient or suspending or thickening agents.

Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers which may be employed in the pharmaceutical compositions of the invention include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), and suitable mixtures thereof, vegetable oils, such as olive oil, and injectable organic esters, such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents and dispersing agents. Prevention of the action of

microorganisms upon the subject compounds may be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, such as sugars, sodium chloride, and the like into the compositions. In addition, prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

In some cases, in order to prolong the effect of a drug, it is desirable to slow the absorption of the drug from subcutaneous or intramuscular injection. This may be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material having poor water solubility. The rate of absorption of the drug then depends upon its rate of dissolution which, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally-administered drug form is accomplished by dissolving or suspending the drug in an oil vehicle.

Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the subject compounds in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending on the ratio of drug to polymer, and the nature of the particular polymer employed, the rate of drug release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly (anhydrides). Depot injectable formulations are also prepared by entrapping the drug in liposomes or microemulsions which are compatible with body tissue.

When the compounds of the present invention are administered as pharmaceuticals, to humans and animals, they can be given per se or as a pharmaceutical composition containing, for example, 0.1 to 99% (more preferably, 10 to 30%) of active ingredient in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

The preparations of the present invention may be given orally, parenterally, topically, or rectally. They are of course given in forms suitable for each administration route. For example, they are administered in tablets or capsule form, by injection, inhalation, eye lotion, ointment, suppository, etc. administration by injection, infusion or inhalation; topical by lotion or ointment; and rectal by suppositories. Oral administrations are preferred.

The phrases "parenteral administration" and "administered parenterally" as used herein means modes of administration other than enteral and topical administration, usually by injection, and includes, without limitation, intravenous, intramuscular, intraarterial,

intrathecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtracheal, subcutaneous, subcuticular, intraarticulare, subcapsular, subarachnoid, intraspinal and intrasternal injection and infusion.

The phrases "systemic administration," "administered systemically," "peripheral administration" and "administered peripherally" as used herein mean the administration of a compound, drug or other material other than directly into the central nervous system, such that it enters the patient's system and, thus, is subject to metabolism and other like processes, for example, subcutaneous administration.

These compounds may be administered to humans and other animals for therapy by any suitable route of administration, including orally, nasally, as by, for example, a spray, rectally, intravaginally, parenterally, intracisternally and topically, as by powders, ointments or drops, including buccally and sublingually.

Regardless of the route of administration selected, the compounds of the present invention, which may be used in a suitable hydrated form, and/or the pharmaceutical compositions of the present invention, are formulated into pharmaceutically-acceptable dosage forms by conventional methods known to those of skill in the art.

Actual dosage levels of the active ingredients in the pharmaceutical compositions of this invention may be varied so as to obtain an amount of the active ingredient which is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, composition, and mode of administration, without being toxic to the patient.

The selected dosage level will depend upon a variety of factors including the activity of the particular compound of the present invention employed, or the ester, salt or amide thereof, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion or metabolism of the particular compound being employed, the rate and extent of absorption, the duration of the treatment, other drugs, compounds and/or materials used in combination with the particular compound employed, the age, sex, weight, condition, general health and prior medical history of the patient being treated, and like factors well known in the medical arts.

A physician or veterinarian having ordinary skill in the art can readily determine and prescribe the effective amount of the pharmaceutical composition required. For example,

the physician or veterinarian could start doses of the compounds of the invention employed in the pharmaceutical composition at levels lower than that required in order to achieve the desired therapeutic effect and gradually increase the dosage until the desired effect is achieved.

In general, a suitable daily dose of a compound of the invention will be that amount of the compound which is the lowest dose effective to produce a therapeutic effect. Such an effective dose will generally depend upon the factors described above. Preferably, the compounds are administered at about 0.01 mg/kg to about 200 mg/kg, more preferably at about 0.1 mg/kg to about 100 mg/kg, even more preferably at about 0.5 mg/kg to about 50 mg/kg.

When the compounds described herein are co-administered with another agent (e.g. , as sensitizing agents), the effective amount may be less than when the agent is used alone.

If desired, the effective daily dose of the active compound may be administered as two, three, four, five, six or more sub-doses administered separately at appropriate intervals throughout the day, optionally, in unit dosage forms. Preferred dosing is one administration per day.

The invention further provides a unit dosage form (such as a tablet or capsule) comprising a compound of any one of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII or a specific compound described herein, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in a therapeutically effective amount for the treatment of an immune or inflammatory disorder, such as one of the particular immune disorders or inflammatory disorders described herein.

General Synthetic Schemes and Procedures

The compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII may be prepared by the methods described below, together with synthetic methods known in the art of organic chemistry, or modifications and derivatizations that are familiar to those of ordinary skill in the art. The starting materials used herein are commercially available or may be prepared by routine methods known in the art (such as those methods disclosed in standard reference books such as the COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol.

I-VI (published by Wiley-Interscience)). Preferred methods include, but are not limited to, those described below.

During any of the following synthetic sequences it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This can be achieved by means of conventional protecting groups, such as those described in T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, and T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, which are hereby incorporated by reference.

Compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII, or their pharmaceutically acceptable salts, can be prepared according to the reaction Schemes discussed herein below. Unless otherwise indicated, the substituents in the Schemes are defined as above. Isolation and purification of the products is accomplished by standard procedures, which are known to a chemist of ordinary skill.

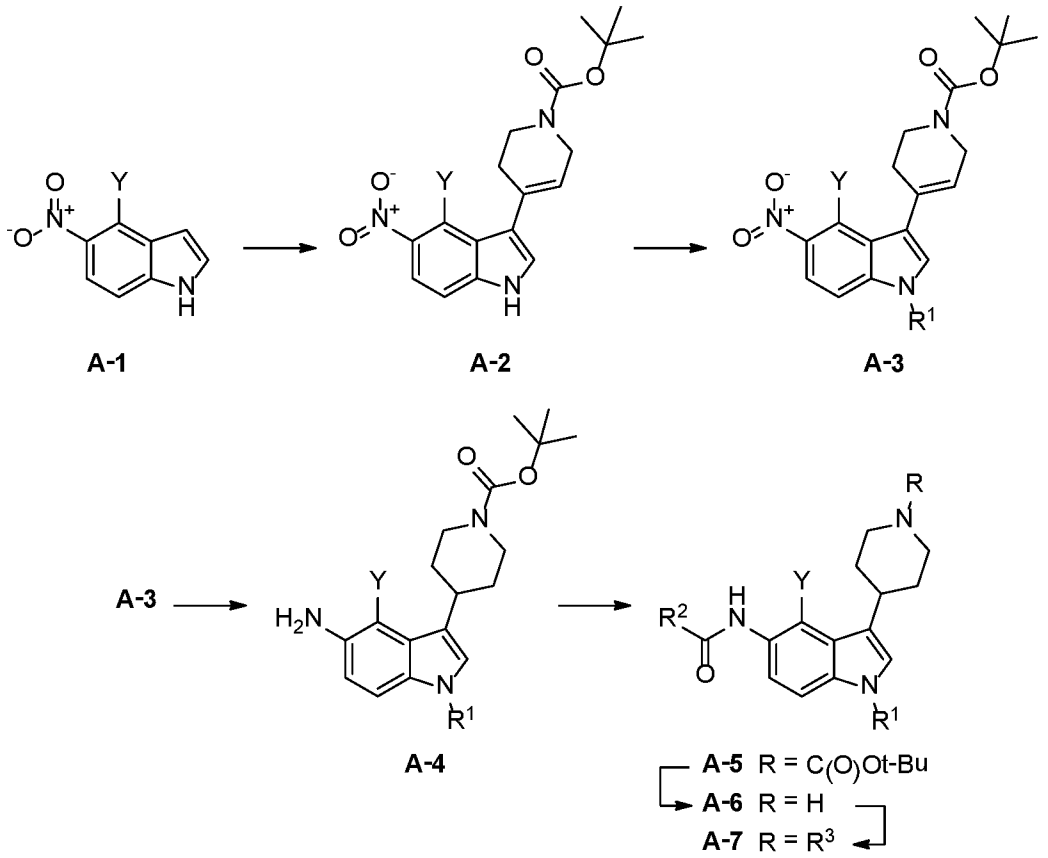
It will be understood by one skilled in the art that the various symbols, superscripts and subscripts used in the schemes, methods and examples are used for convenience of representation and/or to reflect the order in which they are introduced in the schemes, and are not intended to necessarily correspond to the symbols, superscripts or subscripts in the appended claims. The schemes are representative of methods useful in synthesizing the compounds of the present invention. They are not to constrain the scope of the invention in any way.

Compounds of Formulae I, II, III, IV, V, VI and VII may be prepared as single enantiomer or as a mixture of individual enantiomers which includes racemic mixtures. Methods to obtain preferentially a single enantiomer from a mixture of individual enantiomers or a racemic mixture are well known to those ordinarily skilled in the art of organic chemistry. Such methods include but are not limited to preferential crystallization of diastereomeric salts (e.g. tartrate or camphor sulfonate), covalent derivatization by a chiral, non-racemic reagent followed by separation of the resulting diastereomers by common methods (e.g. crystallization, chromatographic separation, or distillation) and chemical reversion to scalemic compound, Simulated Moving Bed technology, or high/medium-pressure liquid chromatography or supercritical fluid chromatography

employing a chiral stationary phase. These techniques may be performed on the final compounds of the invention or on any intermediates to compounds of the invention which bear a stereogenic center. Also, to facilitate separation by any of the methods described above, the compounds of the invention or any intermediates to the compounds of the invention which bear a stereogenic center may be transiently reacted with an achiral reagent, separated, and then reverted to scalemic compound by standard synthetic techniques.

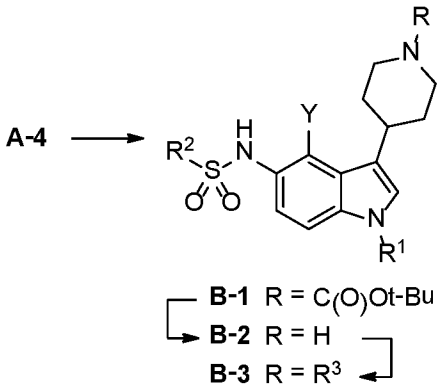
Compounds of formula (I) may be prepared as described in **Scheme A**. Condensation of 5-nitro-1H-indole (A-1, Y = H) with tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate affords A-2. The indole nitrogen is then alkylated with alkyl halides of the formula R^1I or R^1Br in the presence of base to provide A-3. Hydrogenation of A-3 provides compounds of the formula A-4. The resulting amine A-4 may be transformed to amides by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or A-4 may be transformed to ureas by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate A-6 may be transformed into compounds of the formula A-7 (Formula I) through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination. Similarly, beginning with 4-methyl-5-nitro-1H-indole (A-1, Y = Me) and following similar steps provides compounds of the formula A-7 (Y = Me).

SCHEME A



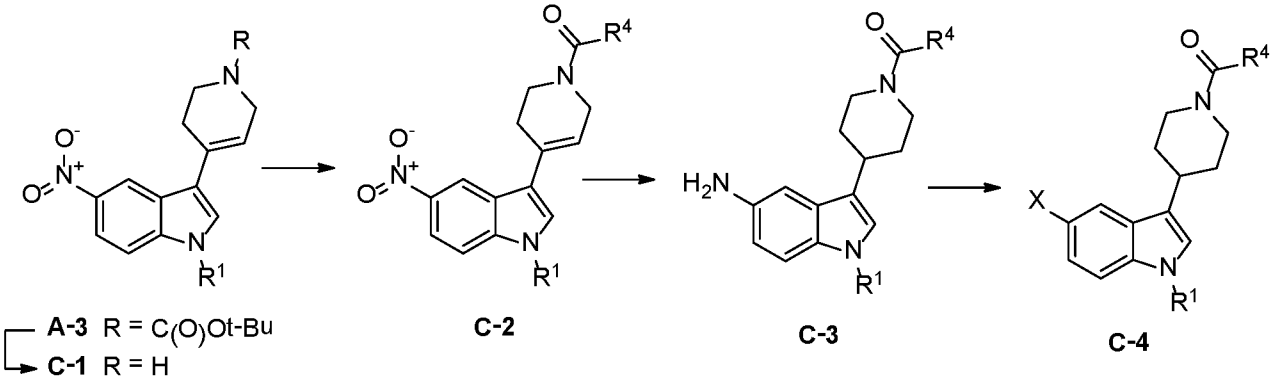
Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared as described in **Scheme B**. Intermediate A-4 can be transformed to sulphonamides of the formula B-1 by reacting with sulfonyl chlorides in the presence of a base. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate B-2 may be transformed into compounds of the formula B-3 (Formula I) through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination.

SCHEME B



Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared as described in **Scheme C**. Deprotection of the nitrogen protecting group in A-3 affords amine C-1 which is then transformed in to amides by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents to provide compounds of the formula C-2. Hydrogenation of intermediate C-2 affords compounds of the formula C-3. The resulting amine C-3 may be transformed to compounds of formula (I) through common procedures for sulphonamide formation, amide formation or urea formation.

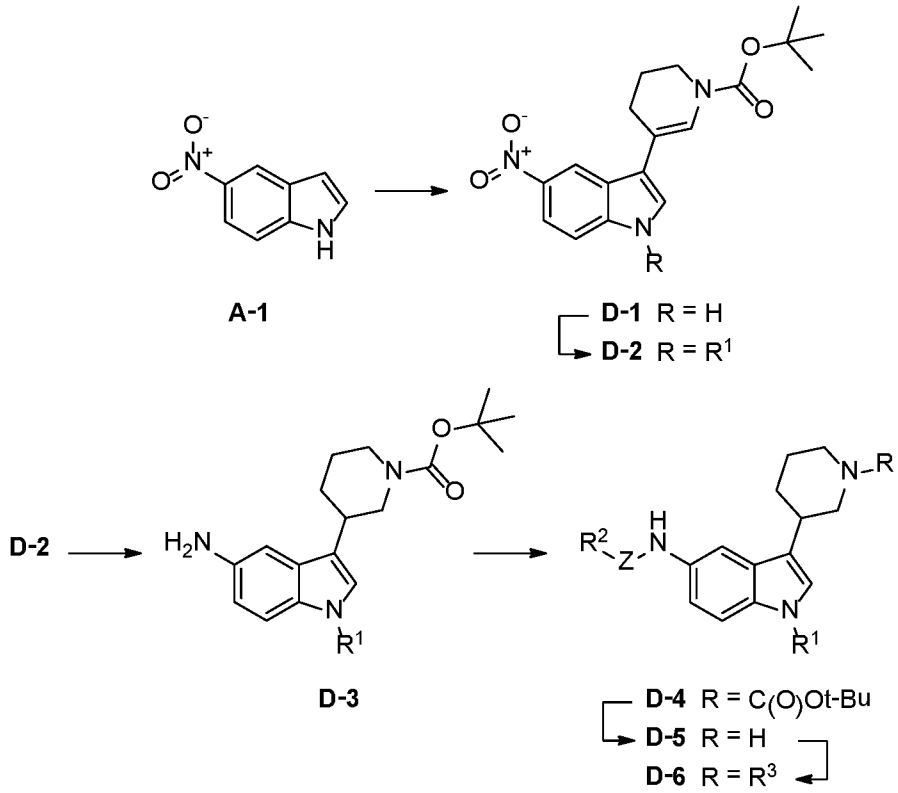
SCHEME C



Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared as described in **Scheme D**. Condensation of 5-nitro-1H-indole (A-1) with tert-butyl 3-oxopiperidine-1-carboxylate affords D-1. The indole nitrogen is then alkylated with alkyl halides of the formula R^1I or R^1Br in the presence of base to provide D-2. Hydrogenation of D-2 provides compounds of the formula D-3. The resulting amine D-3 may be transformed to amides (Z = CO) by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate

coupling agents or D-3 may be transformed to ureas (Z = CO) by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine or D-3 may be transformed to sulfonamides (Z = SO_2) by the reaction with sulfonyl chlorides in the presence of a base. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate D-5 may be transformed into compounds of the formula D-6 (Formula I) through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination.

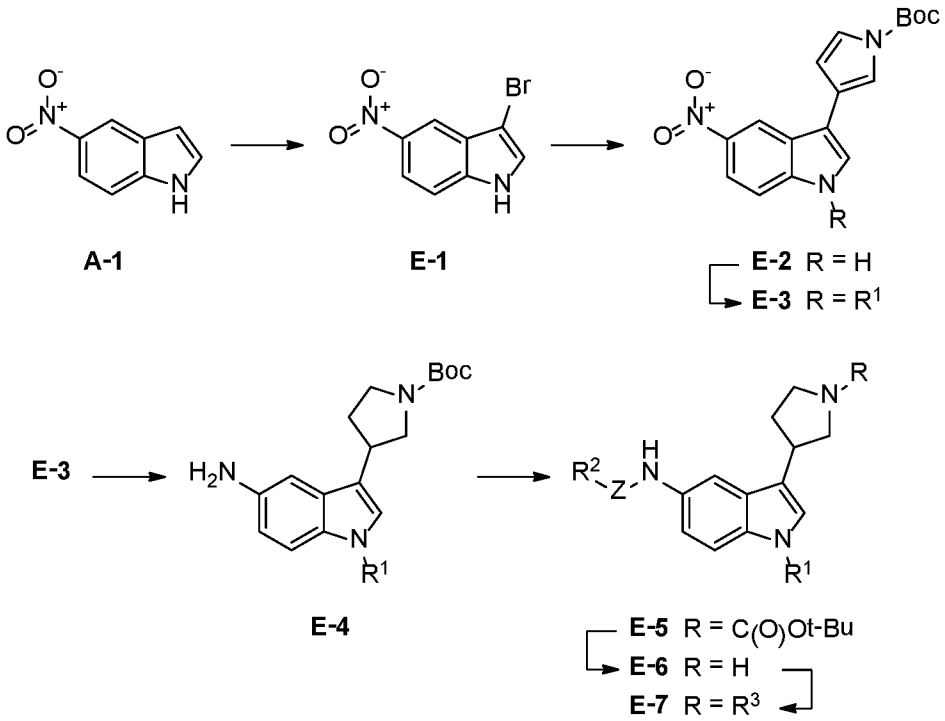
SCHEME D



Alternatively, compounds of formula (I) may be prepared as described in **Scheme E**. 5-Nitro-1H-indole (A-1) is halogenated to afford bromide E-1. Palladium mediated coupling of E-1 with tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate provides E-2. The indole nitrogen is then alkylated with alkyl halides of the formula R^1I or R^1Br in the presence of base to provide compounds of the formula E-3. Hydrogenation of E-3 provides compounds of the formula E-4. The resulting amine E-4 may be transformed to amides (Z = CO) by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or E-4 may be transformed to

ureas (Z = CO) by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine or E-4 may be transformed to sulfonamides (Z = SO_2) by the reaction with sulfonyl chlorides in the presence of a base. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate E-6 may be transformed into compounds of the formula E-7 (Formula I) through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination.

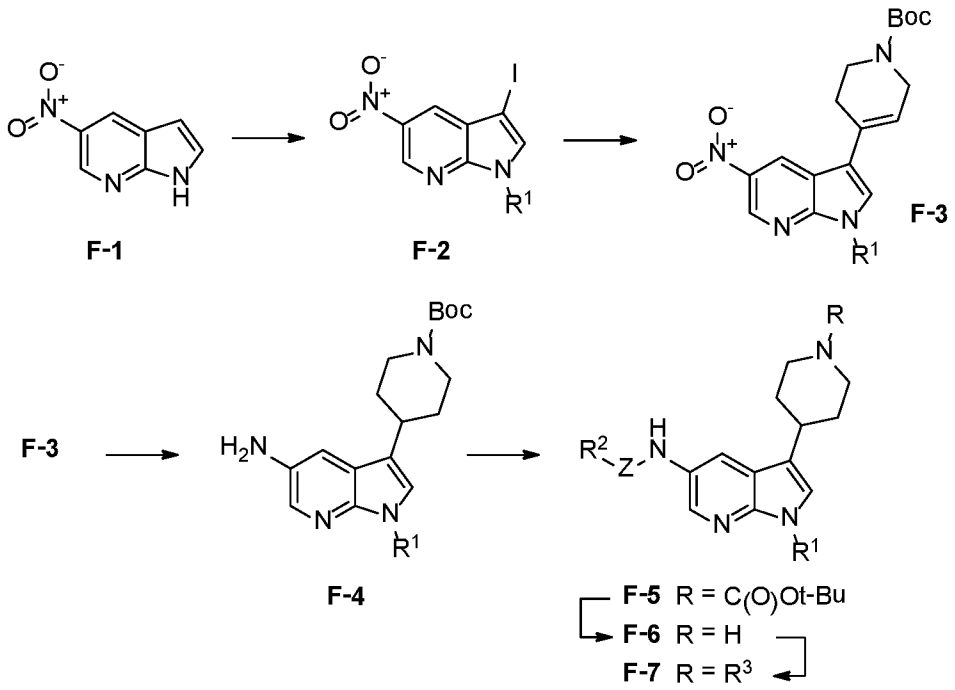
SCHEME E



Compounds of formula (II) may be prepared as described in **Scheme F**. Iodination of 5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (F-1) followed by alkylation of the nitrogen by alkyl halides of the formula R^1I or R^1Br in the presence of base provides compounds of the formula F-2. Palladium mediated coupling of F-2 with tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate provides compounds of the formula F-3. Hydrogenation of F-3 provides compounds of the formula F-4. The resulting amine F-4 may be transformed to amides (Z = CO) by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or F-4 may be transformed to ureas (Z = CO) by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine or F-4 may be transformed to sulfonamides (Z = SO_2) by the reaction with sulfonyl

chlorides in the presence of a base. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate F-6 may be transformed into compounds of the formula F-7 through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination.

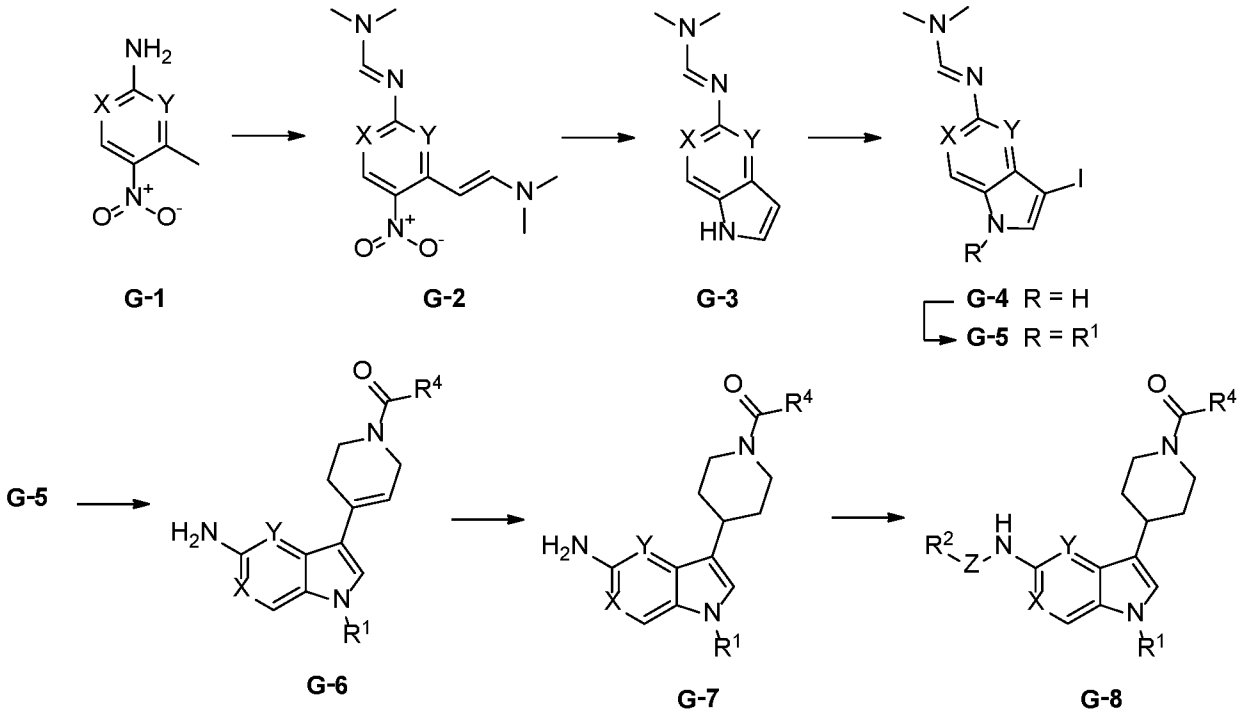
SCHEME F



Compounds of formula (III) or formula (IV) may be prepared as described in **Scheme G**. Amine protection of intermediate G-1 (wherein X=N, Y=CH or X=CH, Y=N) followed by hydrogenation and ring closure-elimination provides compounds of the formula G-3. Iodination of G-3 provides compounds of the formula G-4 which are then alkylated by alkyl halides of the formula R^1I or R^1Br in the presence of base provides compounds of the formula G-5. Palladium mediated coupling of G-5 with 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate amides provide compounds of the formula G-6. Hydrogenation of G-6 provides compounds of the formula G-7. The resulting amine G-7 may be transformed to amides (Z = CO) by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or G-7 may be transformed to ureas (Z = CO) by the reaction with a phosgene equivalent

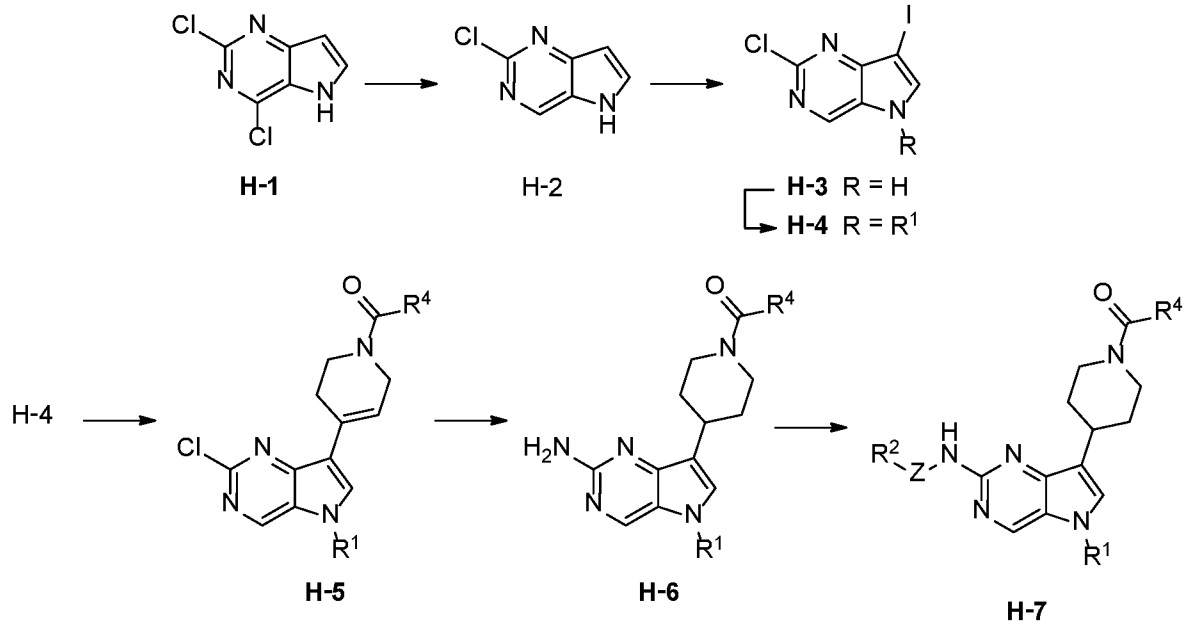
followed by an amine or G-7 may be transformed to sulfonamides (Z = SO_2) by the reaction with sulfonyl chlorides in the presence of a base to provide compounds of the formula G-8.

SCHEME G



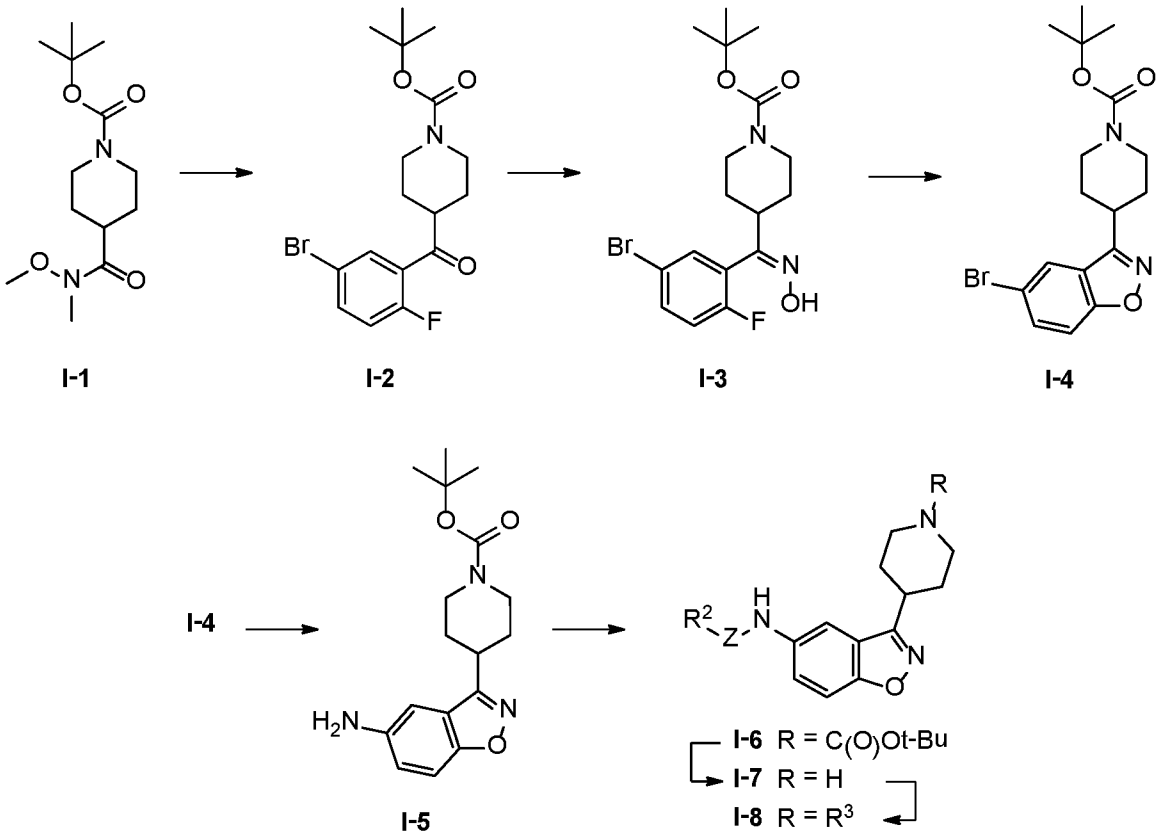
Compounds of formula (V) may be prepared as described in **Scheme H**. Reductive dehalogenation of 2,4-dichloro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (H-1) provides H-2 which is then iodinated to afford compound H-3. Alkylation of the nitrogen by alkyl halides of the formula R^1I or R^1Br in the presence of base provides compounds of the formula H-4. Palladium mediated coupling of H-4 with 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate amides provide compounds of the formula H-5. Hydrogenation of H-5 provides compounds of the formula H-6. The resulting amine H-6 may be transformed to amides (Z = CO) by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or H-6 may be transformed to ureas (Z = CO) by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine or H-6 may be transformed to sulfonamides (Z = SO_2) by the reaction with sulfonyl chlorides in the presence of a base to provide compounds of the formula H-7.

SCHEME H



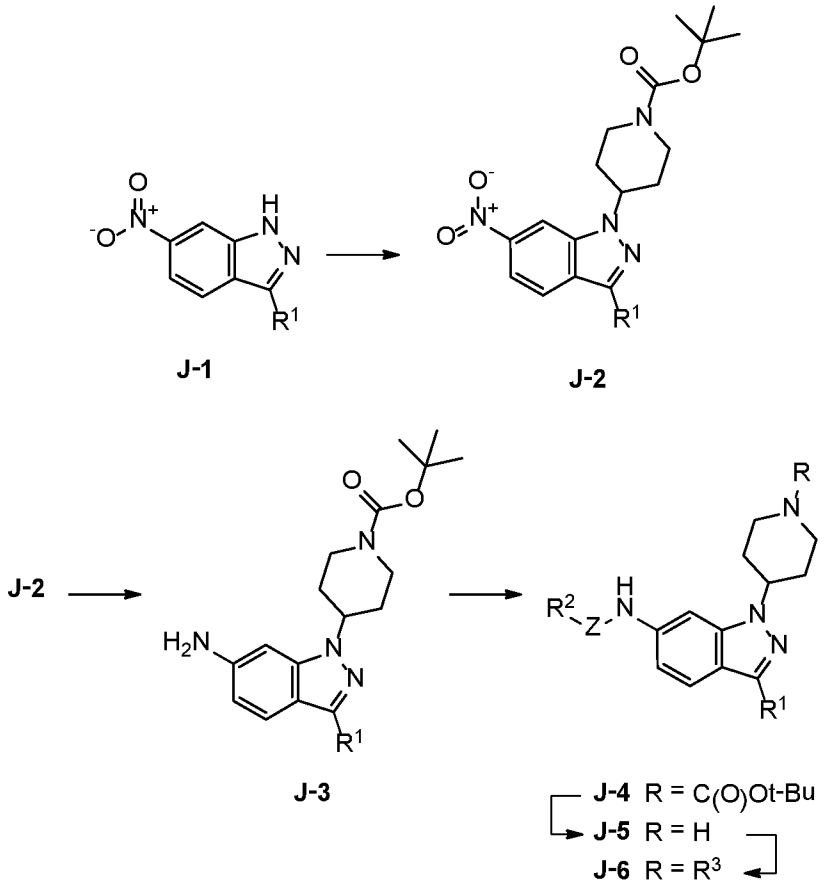
Compounds of formula (VI) may be prepared as described in **Scheme I**. The addition of lithiated 1-bromo-4-fluorobenzene to intermediate I-1 provides the ketone I-2. Condensation of I-2 with hydroxylamine provides hydroxyl imine I-3 which undergoes ring closure in the presence of base to provide isoxazole I-4. Palladium mediated amination of I-4 with an amine surrogate followed by deprotection of the nitrogen protecting group affords intermediate I-5. The resulting amine I-5 may be transformed to amides (Z = CO) by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or I-5 may be transformed to ureas (Z = CO) by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine or I-5 may be transformed to sulfonamides (Z = SO_2) by the reaction with sulfonyl chlorides in the presence of a base. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate I-7 may be transformed into compounds of the formula I-8 through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination.

SCHEME I



Compounds of formula (VII) may be prepared as described in **Scheme J**. Compounds such as 6-nitro-1H-indazole (J-1 wherein R^1 is H) may be alkylated with tert-butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate in the presence of an inorganic base to provide compounds of the formula J-2. Hydrogenation of J-2 provides compounds of the formula J-3. The resulting amine J-3 may be transformed to amides (Z = CO) by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or J-3 may be transformed to ureas (Z = CO) by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine or J-3 may be transformed to sulfonamides (Z = SO_2) by the reaction with sulfonyl chlorides in the presence of a base. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate J-5 may be transformed into compounds of the formula J-6 through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination.

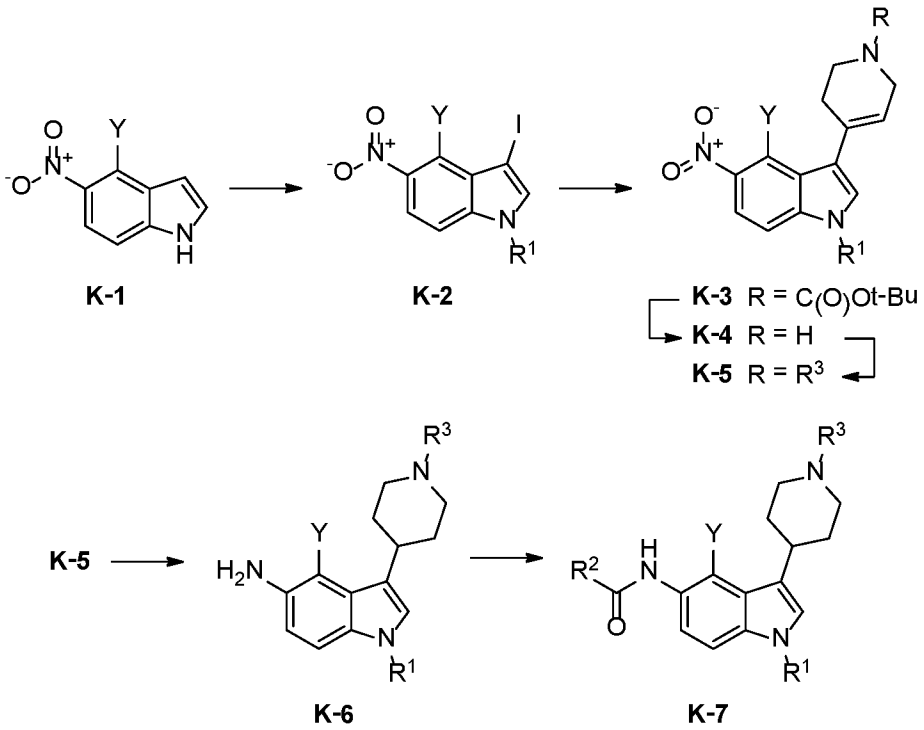
SCHEME J



Compounds of formula (I) may be prepared as described in **Scheme K**. Hologenation of indoles such as 4-methyl-5-nitro-1H-indole (K-1, Y = Me) with iodine in the presence of an inorganic base followed by alkylation of the indole nitrogen with an alkylhalide of the formula R^1I or R^1Br in the presence of base provides compounds of the formula K-2. Coupling of K-2 with tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate in the presence of a palladium catalyst provides compounds of the formula K-3. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate K-4 may be transformed into compounds of the formula K-5 through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination. Compounds of the formula K-5 may be treated with reducing conditions to provide K-6. The resulting amine may be transformed to amides by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate

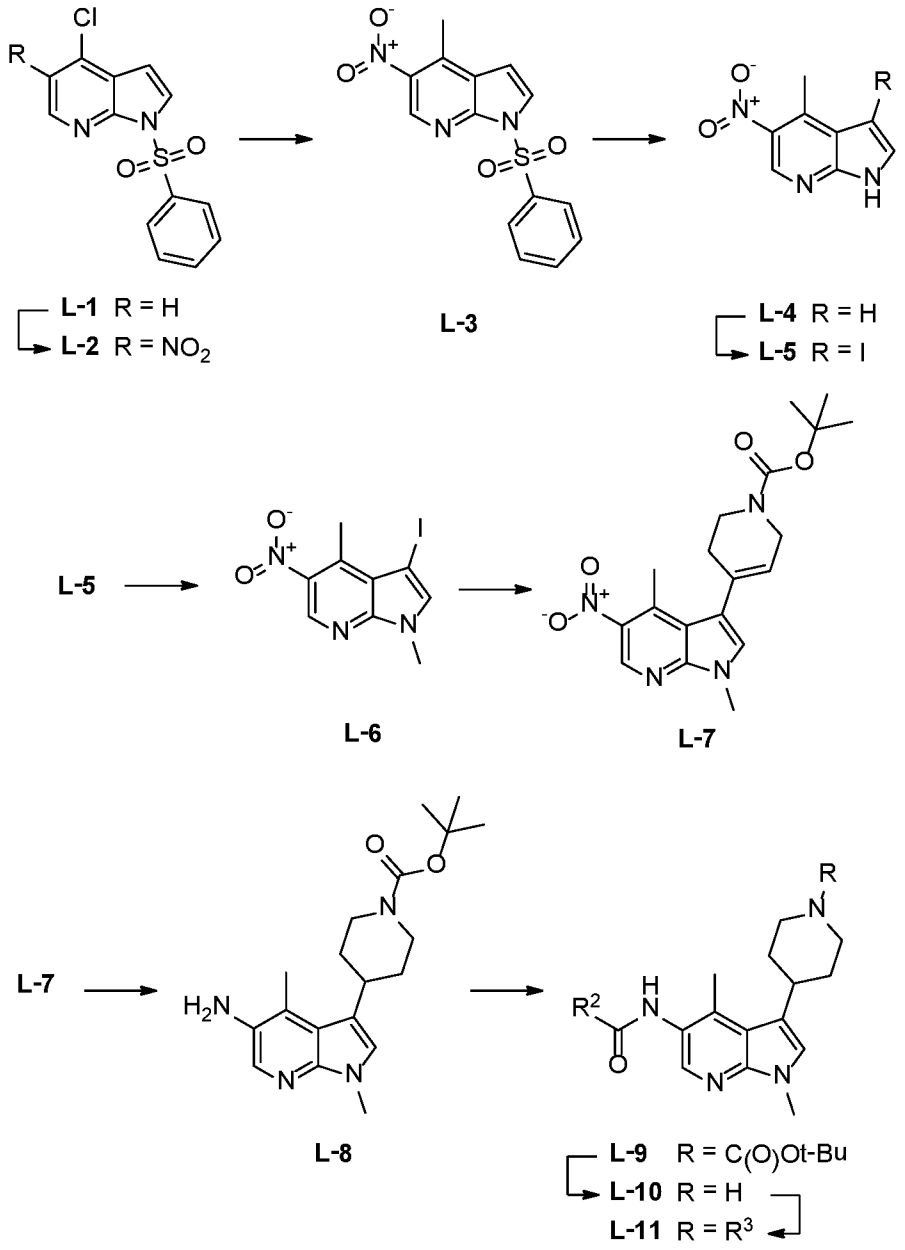
coupling agents or K-6 may be transformed to ureas by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine.

SCHEME K



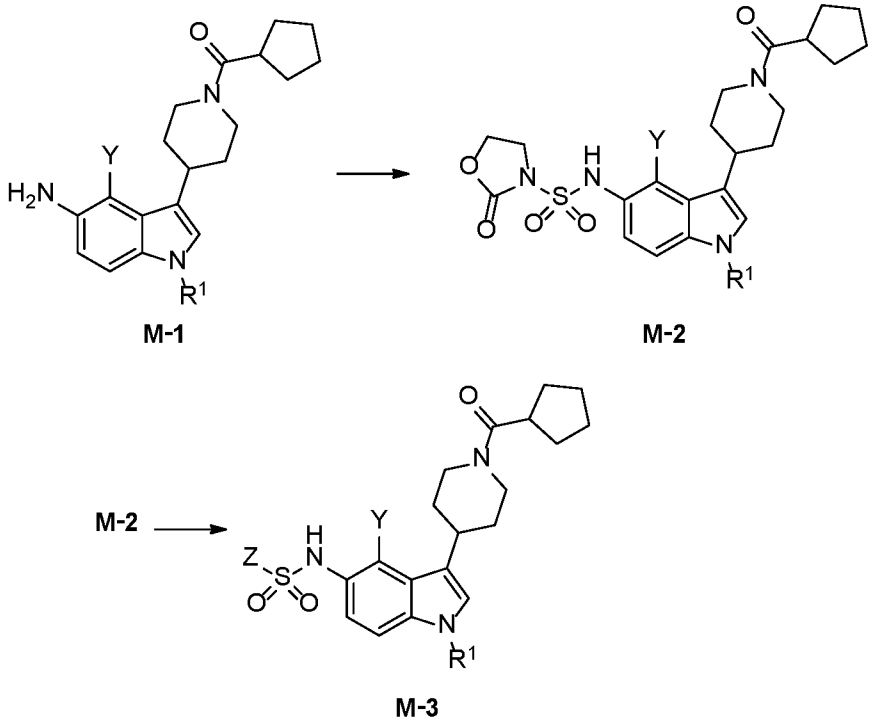
Compounds of formula (II) may be prepared as described in **Scheme L**. Nitration of L-1 provides compound L-2 which is then converted to L-3 by the treatment with trimethylaluminum in the presence of a palladium catalyst. Deprotection of the indole nitrogen followed by iodination provided compound L-5. Alkylation of the indole nitrogen by alkylhalides such as iodomethane provided compound L-6. Coupling of L-6 with tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate in the presence of a palladium catalyst provides compound L-7. Compound L-7 may be treated with reducing conditions to provide L-8. The resulting amine may be transformed to amides by the reaction with acid chlorides in the presence of base or carboxylic acids with appropriate coupling agents or L-8 may be transformed to ureas by the reaction with a phosgene equivalent followed by an amine. Following deprotection of the nitrogen protecting group, intermediate L-10 may be transformed into compounds of the formula L-11 through common amine transformations including amide formation, sulphonamide formation, urea formation and reductive amination.

SCHEME L



Compounds of formula (I) may be prepared as described in **Scheme M**. Condensation of 2-oxooxazolidine-3-sulfonyl chloride with compounds of the formula M-1 in the presence of pyridine provide compounds of the formula M-2. Reaction of M-2 with primary or secondary amines provides compounds of the formula M-3.

SCHEME M



EXEMPLIFICATION

The invention now being generally described, will be more readily understood by reference to the following examples, which are included merely for purposes of illustration of certain aspects and embodiments of the present invention, and are not intended to limit the invention. The following illustrate the synthesis of various compounds of the present invention. Additional compounds within the scope of this invention may be prepared using the methods illustrated in these Examples, either alone or in combination with techniques generally known in the art.

Experiments were generally carried out under inert atmosphere (nitrogen or argon), particularly in cases where oxygen- or moisture-sensitive reagents or intermediates were employed. Commercial solvents and reagents were generally used without further purification, including anhydrous solvents where appropriate. Mass spectrometry data is reported from either liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS), atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or gas chromatography-mass spectrometry (GCMS)

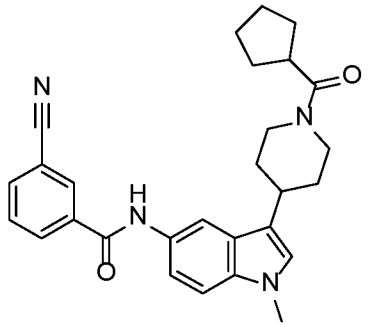
instrumentation. Chemical shifts for nuclear magnetic resonance (NMR) data are expressed in parts per million (ppm, δ) referenced to residual peaks from the deuterated solvents employed. Coupling constants (J values) are reported in Hertz.

For syntheses referencing procedures in other Examples or Methods, reaction conditions (length of reaction and temperature) may vary. In general, reactions were followed by thin layer chromatography or mass spectrometry, and subjected to work-up when appropriate. Purifications may vary between experiments: in general, solvents and the solvent ratios used for eluants/gradients were chosen to provide appropriate Rf's or retention times (RetT).

The following abbreviations are used herein: DCM: dichloromethane; DMF: dimethylformamide; NMP: N-Methylpyrrolidone; BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl; MeOH: methanol; TEA: triethylamine; and THF: tetrahydrofuran.

Example 1

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide



Step 1: tert-Butyl 4-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Int-1). To freshly prepared sodium methoxide (5.0 g, 92.59 mmol) in MeOH (100 mL) was added 5-nitroindole (5.0 g, 30.87 mmol) and tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (18.56 g, 19.52 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 24 h. The progress of reaction was monitored by TLC (40% ethyl acetate in hexane). After most of the starting material consumed (By TLC), reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue obtained was diluted with water (100 mL), extracted by using ethyl acetate (3x100 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to obtain crude material. The crude compound was purified by using column chromatography

(silica gel, 100-200 mesh) to afford the title compound (9.0 g, 87%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); LCMS: m/e 243.95 [M-100]+ Boc deprotected

Step 2: tert-Butyl 4-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Int-2). To a solution of tert-butyl 4-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Int-1; 4.5 g, 13.12 mmol) in 80 mL of THF was added NaH (2.1 g, 52.48 mmol, 60% w/w in mineral oil) at 0 ºC. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and then MeI (3.3 mL, 52.48 mmol) was added dropwise at 0 ºC. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for overnight. The progress of reaction was monitored by TLC (40% ethyl acetate in hexane). After completion, reaction mixture was quenched by addition of ice-water and then extracted by using ethyl acetate (2x100 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to obtain the title compound (4.6 g, 98%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.08 (brs, 2H), 3.86-3.84 (m, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 2.54 (m, 2H, Merged), 1.44 (s, 9H); LCMS: m/e 258.95 [M-100]+ Boc deprotected

Step 3. tert-Butyl 4-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl) piperidine-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 4-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (4.5 g, 12.61 mmol) in 50 mL of methanol was added Pd/C (0.1g) and the reaction mixture was heated at 40 ºC under H_2 atmosphere (Balloon pressure) for 7 h. The progress of reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). After completion, the reaction mixture was filtered through Celite, washed with methanol and the combined filtrate was concentrated in vacuum to obtain the title compound (3.4 g, 82%) as a light brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.09-2.75 (m, 5H), 1.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H). LCMS: m/e 352.10 [M+Na]+

Step 4: 3-Cyanobenzoyl chloride. To a solution of 3-cyanobenzoic acid (7 g, 47.61 mmol) in toluene (100 mL) was added $SOCl_2$ (17.38 mL, 238.09 mmol) and DMF (2-3 drops, catalytic). The reaction mixture was allowed to heat at 95 ºC for 4 h. The progress of reaction was monitored by TLC (30% Ethyl acetate in hexane, the reaction mass was

quenched with dry methanol for TLC). After completion, reaction mixture was concentrated in vacuo to give a crude 3-cyanobenzoyl chloride (7.84 g, 99%) which is used in the next reaction without further purification.

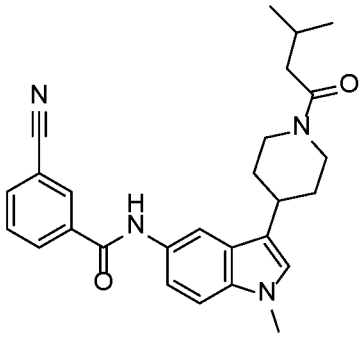
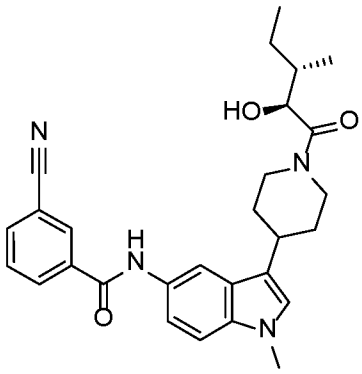
Step 5: tert-Butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 4-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (Int-2; 5 g, 15.19 mmol) in DCM (70 mL) was added TEA (6.4 mL, 45.59 mmol) followed by addition of 3-cyanobenzoyl chloride (3 g, 18.23 mmol) in DCM (10 mL) at 0 ºC. The progress of reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). After completion, reaction mixture was quenched with water and extracted by using DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give a crude compound which was subjected to column chromatography (Silica gel, 100-200 mesh) to afford the title compound (4.32 g, 62%) as a light brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) . LCMS: m/e 358.95 [M-100] + (De-Boc compound observed as a base peak).

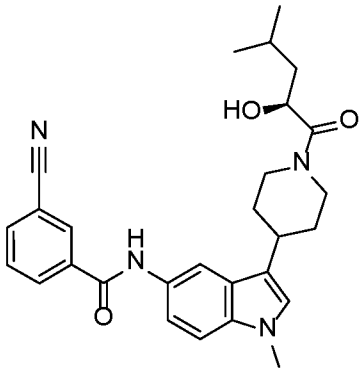
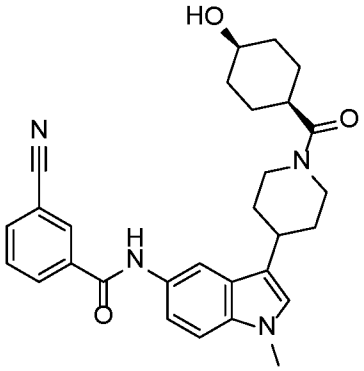
Step 6: 3-cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide. To a solution of tert-butyl 4-(5-(4-cyanopyridine-2-carboxamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (3 g, 9.43 mmol) in 20 mL of methanol was added 4M HCl in dioxane (30 mL) at 0 ºC. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The progress of reaction was monitored by TLC (10% methanol in DCM). After completion, reaction mixture was concentrated in vacuo to give a crude compound which was neutralized with sat. $NaHCO_3$ solution and then extracted with 10% methanol in DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuum to give the title compound (1.5 g, 44.64%) as a brown solid. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.19-2.76 (m, 6H), 2.04-1.65 (m, 4H). LCMS: m/e 358.95 [M+1] +

Step 7: 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide. Cyclopentanecarboxylic acid (128 mg, 1.114 mmol) and TBTU (430 mg, 1.337 mmol) were dissolved in DMF (15 mL) and DIPEA (720 mg, 5.57mmol) was added.

After stirring at 40 ºC for 1 hr, 3-cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide (400 mg, 1.114 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 ºC overnight. The crude product was purified by preparative TLC to give the title compound (21 mg, 4.1%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHZ,$CDCl_3$): δ 8.21 (br.s, 1 H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.01 (br.s, 1H), 7.92 (br.s, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.78 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 13.2 Hz,1H), 3.76 (s, 3H), 3.05-3.23 (m, 2H), 2.91-2.98 (m,1H), 2.69-2.76 (m,1H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 6H), 1.55-1.66 (m, 4H). LCMS: m/e 455.10 [M+1]+.

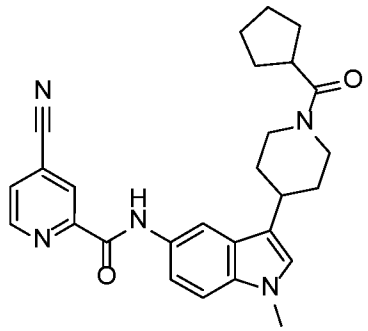
The following examples were prepared analogous to Example 1.

Example	Structure	Name	MS (M+H)
2		3-cyano-N-(1-methyl-3-(1-(3-methylbutanoyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide	442.2
3		3-cyano-N-(3-(1-((2S,3S)-2-hydroxy-3-methylpentanoyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide	472.2

Example	Structure	Name	MS (M+H)
4		3-cyano-N-(3-(1-((2S)-2-hydroxy-4-methylpentanoyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide	472.2
5		3-cyano-N-(3-{1-[(cis-4-hydroxycyclohexyl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide	484.2

Example 6

Preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide



Step 1: tert-Butyl 4-(5-(4-cyanopyridine-2-carboxamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (Int-2). To a solution of tert-butyl 4-(5-(4-cyanopicolinamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl) piperidine-1-carboxylate (prepared in Example 1, 3.3 g, 10.03 mmol)

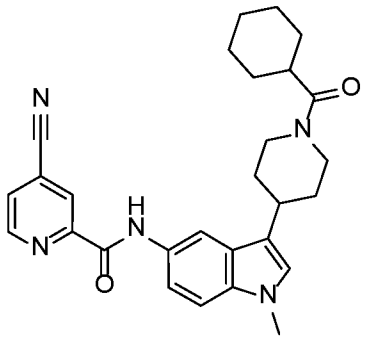
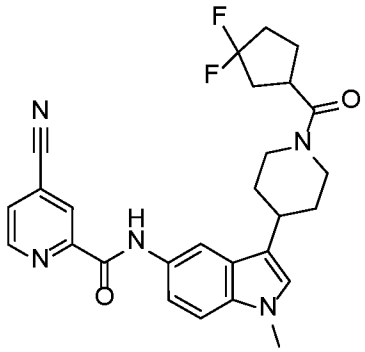
in DCM (20 mL) was added TEA (4.2 mL, 30.09 mmol) followed by addition of 4-cyanopicolinoyl chloride (2.1 g, 12.53 mmol) in DCM (10 mL) at 0 ºC. The progress of reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). After completion, reaction mixture was quenched with water and extracted by using DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo to give a crude compound which was subjected to column chromatography (Silica gel, 100-200 mesh) to afford the title compound (3.7 g, 80%) as a light brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.88 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15-2.88 (m, 3H), 2.03 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); LCMS: m/e 359.90 [M-100]+ Boc deprotected.

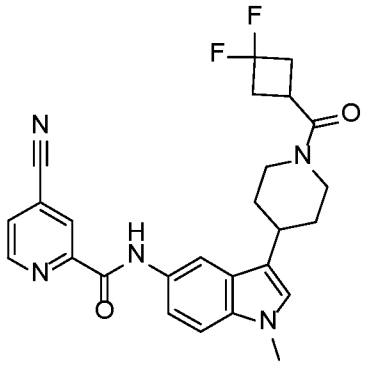
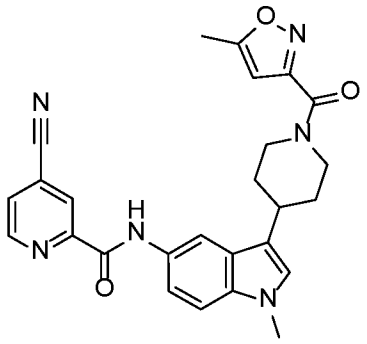
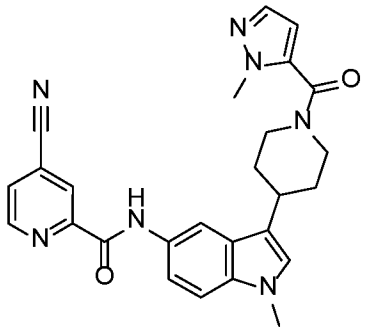
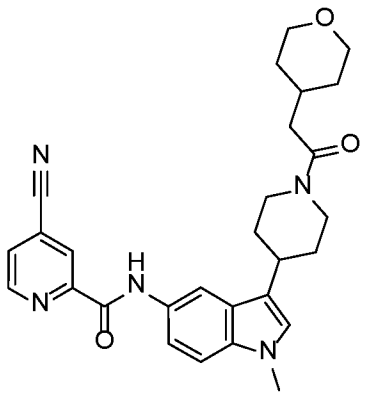
Step 2: 4-Cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl) picolinamide. To a solution of tert-butyl 4-(5-(4-cyanopyridine-2-carboxamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (Int-2; 3.7 g, 8.04 mmol) in 15 mL of methanol was added 4M HCl in dioxane (30 mL) at 0 ºC. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The progress of the reaction was monitored by TLC (10% methanol in DCM). After completion, reaction mixture was concentrated in vacuo to give a crude compound which was neutralized with sat. $NaHCO_3$ solution and then extracted with 10% methanol in DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuum to give the title compound (2.2 g, 78%) as a brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.03 (s, 1H), 8.79-8.77 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.78 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22-2.79 (m, 5H), 2.03 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H). LCMS: m/e 377. 90 [M+H_2O]+

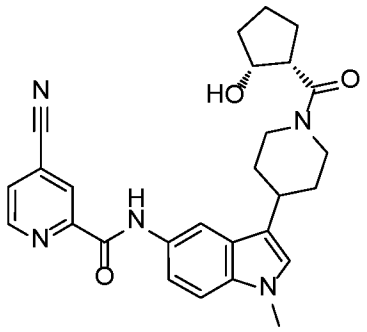
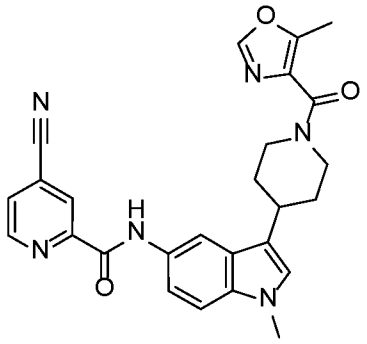
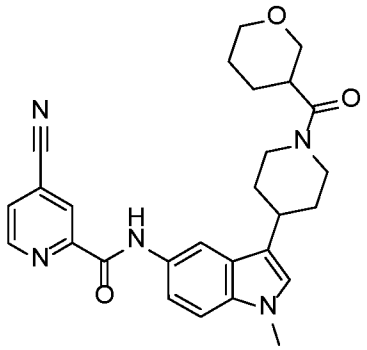
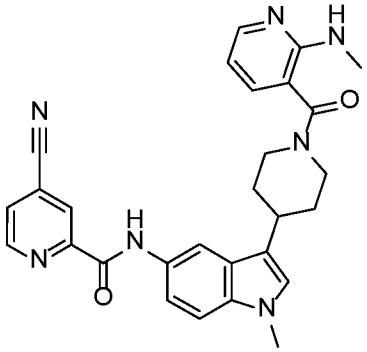
Step 3: 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide. A solution of cyclopentylcarboxylic acid (105 mg, 0.92 mmol), DIPEA (0.75 mL, 4.2 mmol) and EDCI.HCl (531 mg, 2.77 mmol) and HOBT (340 mg, 2.52 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at room temperature for 1h. KB 4-Cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl) picolinamide (300 mg, 0.84 mmol) was added to the above mixture and stirred at room temperature. The progress of reaction was monitored by TLC (5% methanol in DCM) and LCMS. After completion of the reaction (overnight), the reaction

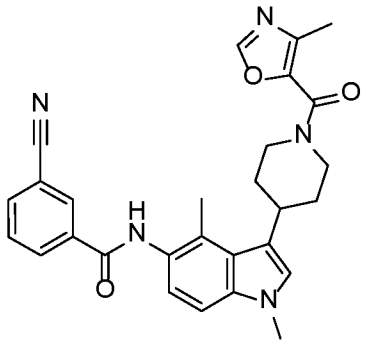
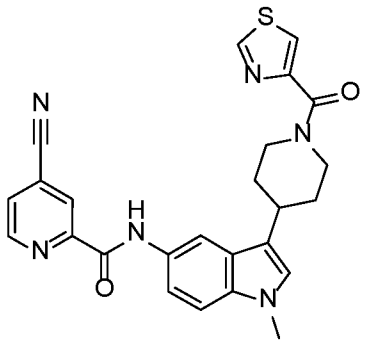
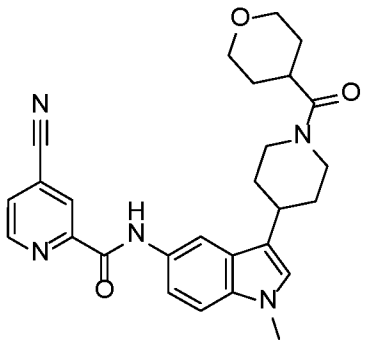
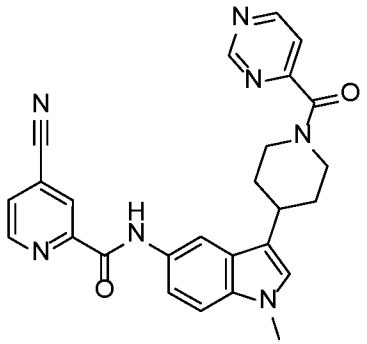
was diluted with water and extracted with DCM. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered, concentrated and the crude material was purified by column chromatography (silica gel, 230-400 mesh) to give the title compound (280 mg, 74%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHZ, CDCl3): δ 9.88 (s, 1H), 8.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (dd, J= 1.2, 4.8, Hz, 1H), 7.44 (dd, J= 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.8, Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.78 (d, J= 12.8 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (t, J= 12.8 Hz, 1H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.75 (t, J= 12.8 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.87-1.59 (m, 10H). LCMS: m/e 456.00 [M+H]+

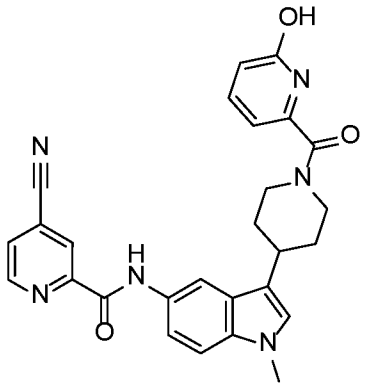
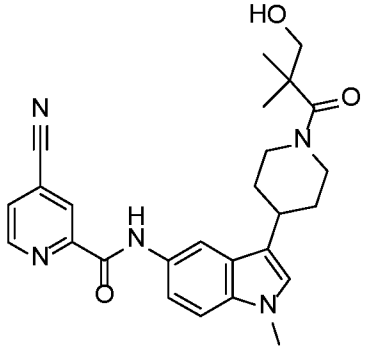
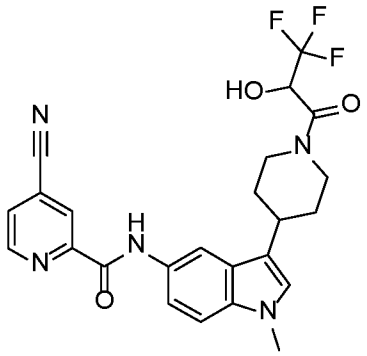
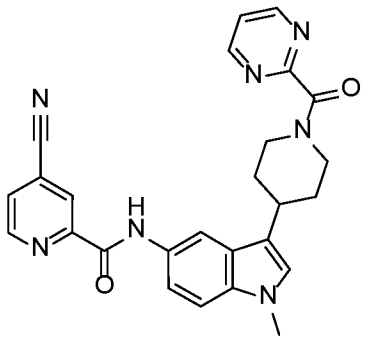
The following examples were prepared analogous to Example 6.

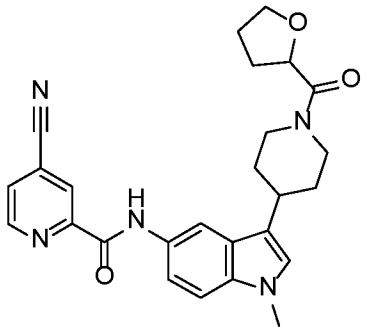
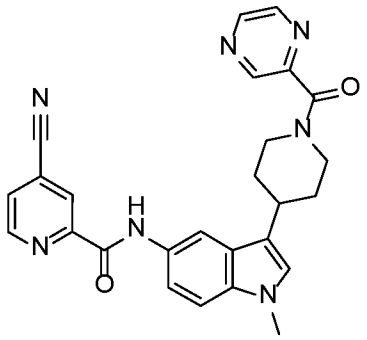
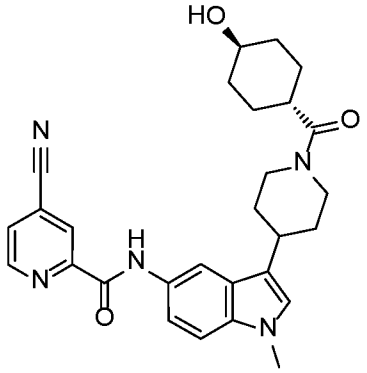
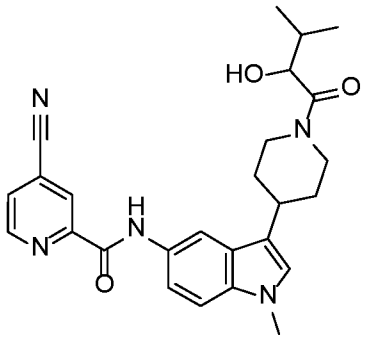
Example	Structure	Name	MS (M+H)
7		4-cyano-N-{3-[1-(cyclohexylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	470.2
8		4-cyano-N-(3-{1-[(3,3-difluorocyclopentyl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	490.1

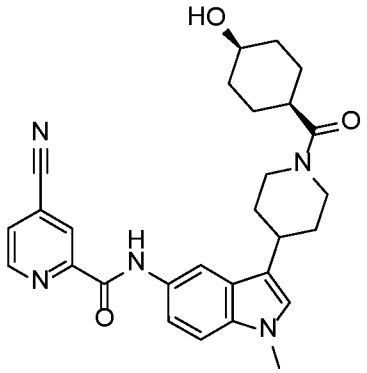
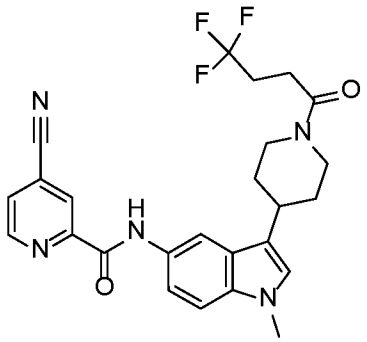
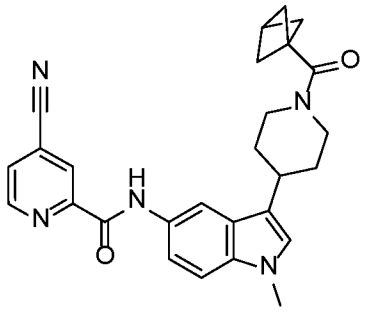
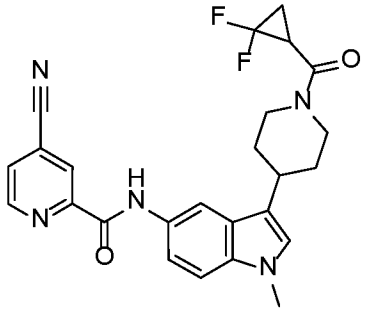
Example	Structure	Name	MS (M+H)
9		4-cyano-N-(3-{1-[(3,3-difluorocyclobutyl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	477.2
10		4-cyano-N-(1-methyl-3-{1-[(5-methylisoxazol-3-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	469.15
11		4-cyano-N-(1-methyl-3-{1-[(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	468.15
12		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylacetyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	486.20

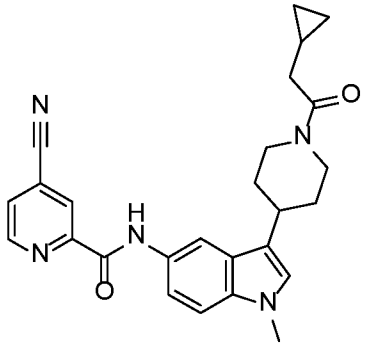
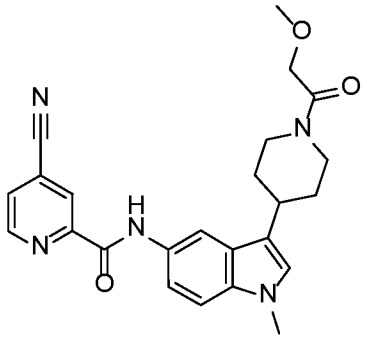
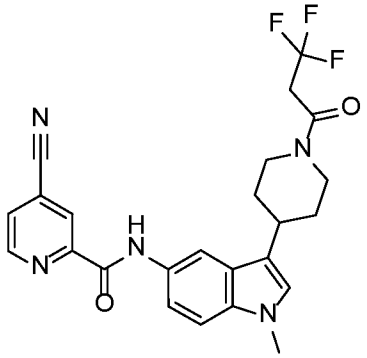
Example	Structure	Name	MS (M+H)
13		4-cyano-N-[3-(1-{[(1S*,2R*)-2-hydroxycyclopentyl]carbonyl}piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl]pyridine-2-carboxamide	472.20
14		4-cyano-N-(1-methyl-3-{1-[(4-methyl-1,3-oxazol-5-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	469.10
15		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	472.20
16		4-cyano-N-[1-methyl-3-(1-{[2-(methylamino)pyridin-3-yl]carbonyl}piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]pyridine-2-carboxamide	494.15

Example	Structure	Name	MS (M+H)
17		4-cyano-N-(1-methyl-3-{1-[(5-methyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	469.15
18		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(1,3-thiazol-4-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	471.00
19		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	472.20
20		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(pyrimidin-4-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	466.15

Example	Structure	Name	MS (M+H)
21		4-cyano-N-(3-{1-[(6-hydroxypyridin-2-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	481.15
22		4-cyano-N-{3-[1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropanoyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	460.15
23		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	486.20
24		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(pyrimidin-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	466.15

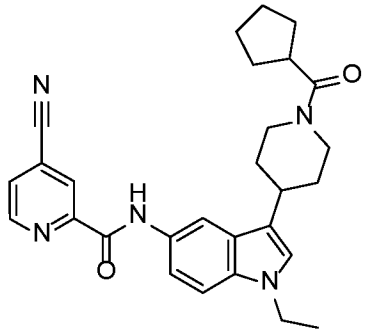
Example	Structure	Name	MS (M+H)
25		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	458.15
26		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(pyrazin-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	466.20
27		4-cyano-N-(3-{1-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	486.30
28		4-cyano-N-{3-[1-(2-hydroxy-3-methylbutanoyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	460.25

Example	Structure	Name	MS (M+H)
29		4-cyano-N-(3-{1-[(cis-4-hydroxycyclohexyl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	486.25
30		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(4,4,4-trifluorobutanoyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	484.1
31		N-{3-[1-(bicyclo[1.1.1]pent-1-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}-4-cyanopyridine-2-carboxamide	454.2
32		4-cyano-N-(3-{1-[(2,2-difluorocyclopropyl)carbonyl]piperidin-4-yl}-1-methyl-1H-indol-5-yl)pyridine-2-carboxamide	464.2

Example	Structure	Name	MS (M+H)
33		4-cyano-N-{3-[1-(cyclopropylacetyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	442.3
34		4-cyano-N-{3-[1-(methoxyacetyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	432.2
35		4-cyano-N-{1-methyl-3-[1-(3,3,3-trifluoropropanoyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}pyridine-2-carboxamide	470.2

Example 36

Preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-ethyl-1H-indol-5-yl)picolinamide



Step 1: preparation of tert-butyl 4-(5-amino-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. A high pressure flask was charged with ethanol (140 mL), tert-butyl 4-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (prepared in Example 1, 7 g, 0.02 mol), acetic acid (1.2 g, 0.02 mol) and 20% Pd/C (50% wet, 0.7 g). The mixture was agitated under a hydrogen atmosphere for 16 h. The reaction was filtered through a pad of Celite® and the solvent removed under reduced pressure. The resulting solid was partitioned between saturated potassium carbonate and EtOAc. The organic phase was extracted and evaporated to afford the title compound which was carried further in the sequence without any further purification or characterization.

Step 2: preparation of tert-butyl 4-(5-(4-cyanopicolinamido)-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To a slurry of tert-butyl 4-(5-amino-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (8.25 g, 26.2 mmol) in dichloromethane (120 mL) was added Et_3N and the mixture was cooled to 0 °C, whereupon 4-cyanopicolinoyl chloride (4.49 g, 26,9 mmol) in DCM (60 mL) was added slowly. The cooling bath was removed after one hour and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Saturated aqueous sodium chloride was added, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM and ethyl acetate, and the combined organic extracts were evaporated. The crude was concentrated in vacuo and was then triturated in ethanol (150 ml, 99.7%), filtered and washed with 50 ml ethanol. The product was dissolved in acetone and DCM, filtered, evaporated and dried in vacuo to provide 12.16 g (95%) the title compound as a yellow solid. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%HCOOH(aq) gradient over 5 min): 3.20 min. 447 M+H.

Step 3: preparation of tert-butyl 4-(5-(4-cyanopicolinamido)-1-ethyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. Tert-butyl 4-(5-(4-cyanopicolinamido)-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.45 mmol) was dissolved in DCM. NaOH (6.3 ml, 2.5M), a few drops of phase transfer catalyst Aliquat 336 and ethyl iodide (1.1 ml, 13.5 mmol) were

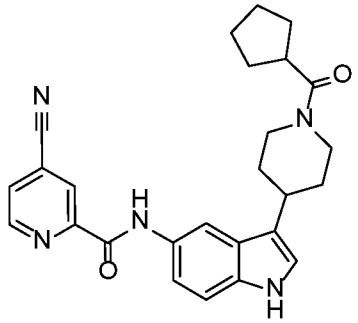
added and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The phases were partitioned. The aqueous phase was extracted with DCM and the combined organic phase was evaporated. The residue was purified by prep-HPLC to provide 110 mg (52%) of the title compound as a yellow solid. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%HCOOH(aq) gradient over 5 min): 3.80 min. 474 M+H.

Step 4: preparation of 4-cyano-N-(1-ethyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)picolinamide. To tert-butyl 4-(5-(4-cyanopicolinamido)-1-ethyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (110 mg, 0.23 mmol) was added HCl (0.9 ml, 4 M in Dioxane) and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Saturated aqueous $NaHCO_3$ and DCM were added, the phases were separated and the organic phase was evaporated to obtain 86 mg (87%) of the title compound. The crude was used without further purification in the subsequent step. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 3.87 min. 374 M+H.

Step 5: preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-ethyl-1H-indol-5-yl)picolinamide. 4-Cyano-N-(1-ethyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)picolinamide (HCl salt)(82 mg, 0.20 mmol), triethylamine (32 µl, 0.23 mmol) and cyclopentanecarbonyl chloride (28 µl, 0.23 mmol) were stirred in dry DCM (5 ml) at room temperature for 1h. 1M HCl (20 ml) and DCM (50 ml) were added, the phases were separated, and the solvents were evaporated. The residue was purified by prep-HPLC to provide 60 mg (64%) of the title compound as a white powder. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%HCOOH(aq) gradient over 5 min): 3.12 min. 470 M+H. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.89 (d, J=4.82, 1H), 8.41 (d, J=2.0, 1H), 8.11 (d, J= 2.0, 1H), 7.88 (dd, J=4.94, 1.61, 1H), 7.44 (dd, J=8.64, 2.0, 1H), 7.36 (d, J=8.64, 1H), 7.07 (s, 1H); 4.67 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.75 (m, 10H), 1.40 (t, J=7.23, 3H).

Example 37

Preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)picolinamide

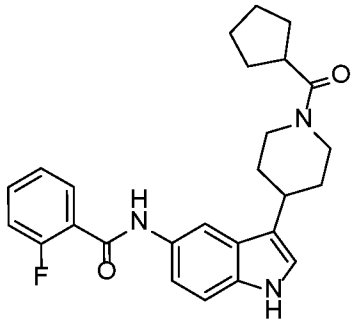


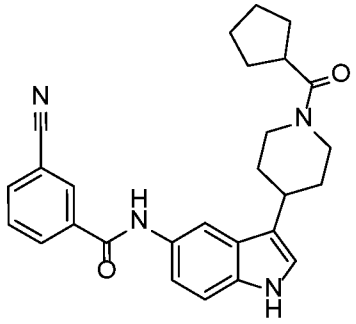
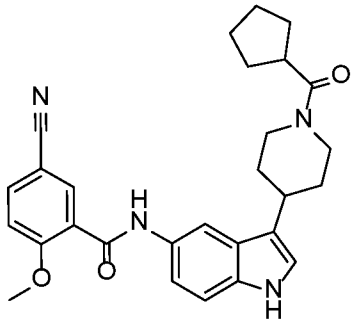
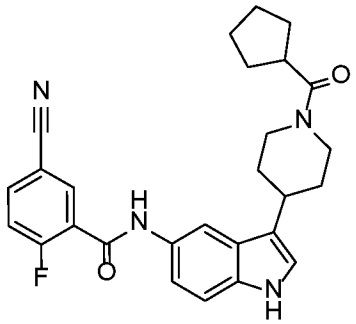
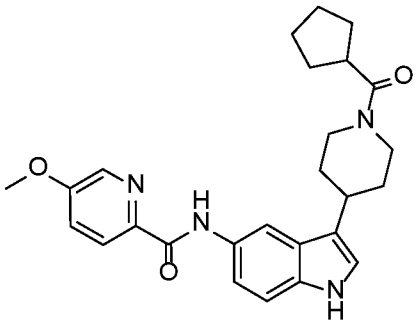
Step 1: (4-(5-amino-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone. To a solution of *tert*-butyl 4-(5-amino-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (prepared in Example 36, 5.0 g, 16.0 mmol) in 100 mL of dichloromethane was added (9H-fluoren-9-yl)methyl-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl carbonate (5.9 g, 17.4 mmol), and *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine (2.3 g, 17.4 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 18 hours then was washed with water and saturated sodium chloride. The organic layer was then collected and was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure to give 6.7 g of a crude solid which was immediately diluted with 120 mL of methanol and treated with 30 mL of 4N hydrochloric acid in dioxane. This mixture was then stirred for 3 hours at room temperature and then concentrated under reduced pressure to give 5.5 g of a crude solid which was immediately treated with 30 mL of dimethylformamide. To this stirring solution was then added cyclopentyl carboxylic acid (1.72 g, 15.10 mmol), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (4.99 g, 15.10 mmol), and *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine (4.59 g, 34.80 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 1 hour then concentrated under reduced pressure and added to 300 mL of ethyl acetate. The mixture was then washed with water, saturated sodium chloride, dried with magnesium sulphate and then concentrated under reduced pressure to give 6.4 g of a crude solid which was immediately dissolved in ethyl acetate (120 mL) and the resulting solution was cooled to 0 ºC. To this chilled solution was added piperidine (2.0 g, 23.0 mmol) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature while stirring over the course of 18 hours. The mixture was then concentrated under reduced pressure, then triturated with heptane and dried under vacuum to give 1.4 g (60%) of the titled compound as an off-white solid: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4): δ: 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.65 (m, 1H),

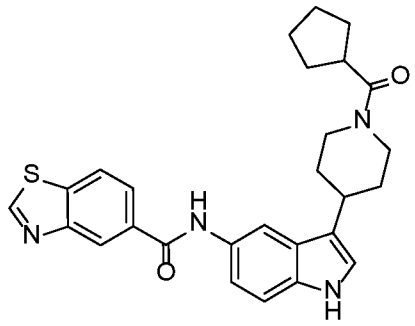
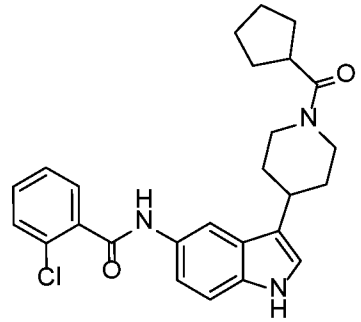
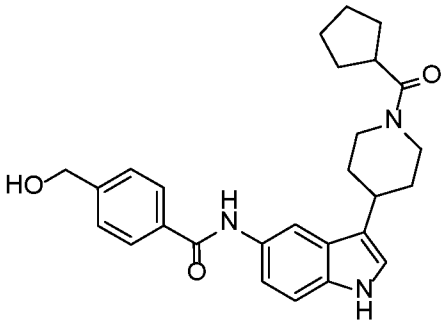
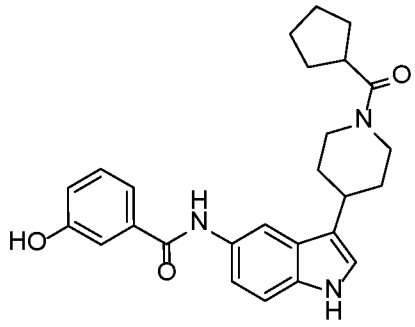
4.20 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.63 (m, 4H).

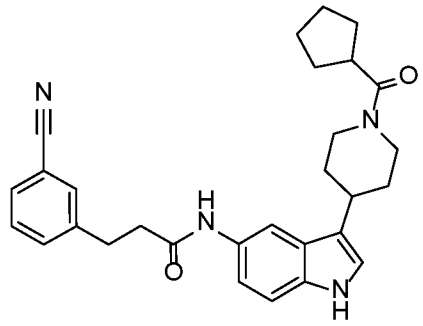
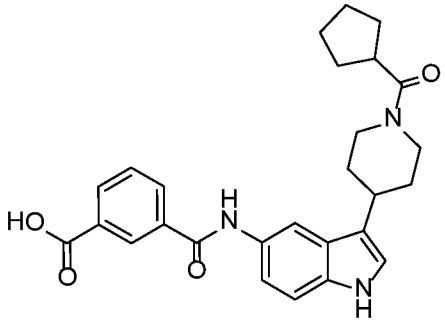
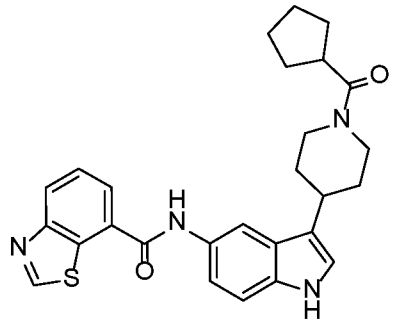
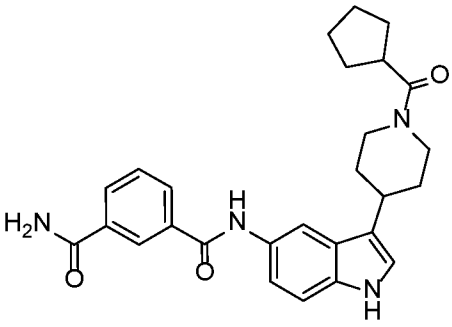
Step 2: 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)picolinamide. To a solution of 4-cyanopicolinic acid (21.3 mg, 0.14 mmol) in 1 mL of toluene was added (4-(5-amino-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone (30.0 mg, 0.09 mmol), O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (47.7 mg, 0.14 mmol), and diisopropylethylamine (38.0 mg, 0.29 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 30 minutes then was washed with saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was then collected and was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound. LC/MS (10%-90% CH_3CN:H_2O gradient over 10 min): 5.35 min. 442.1 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (br. s., 1 H), 10.56 (s, 1 H), 8.97 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.07 - 8.20 (m, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.54 (d, *J*=12.70 Hz, 1 H), 4.09 (d, *J*=13.18 Hz, 1 H), 3.18 (t, *J*=12.45 Hz, 1 H), 2.95 - 3.06 (m, 2 H), 2.69 (t, *J*=11.96 Hz, 1 H), 1.92 - 2.10 (m, 2 H), 1.41 - 1.85 (m, 10 H).

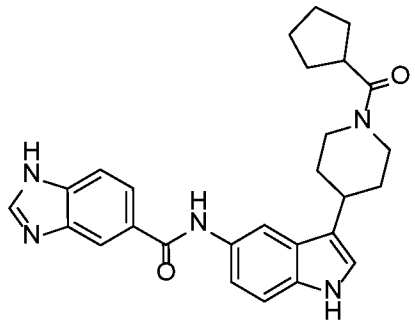
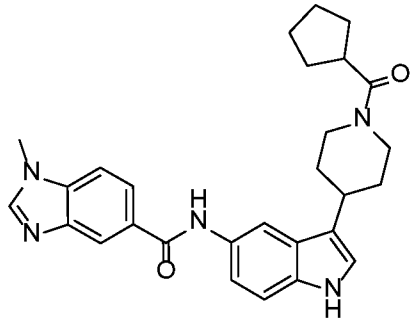
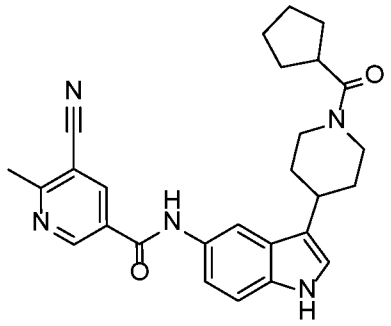
The following examples were prepared analogous to Example 37.

Example	Structure	Name	MS (M+H)
38		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-2-fluorobenzamide	433.2

Example	Structure	Name	MS (M+H)
39		3-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}benzamide	440.2
40		5-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-2-methoxybenzamide	470.2
41		5-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-2-fluorobenzamide	458.2
42		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-5-methoxypyridine-2-carboxamide	446.2

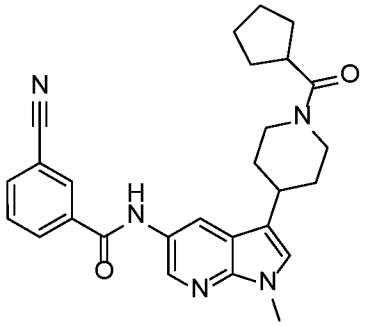
Example	Structure	Name	MS (M+H)
43		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-1,3-benzothiazole-5-carboxamide	472.2
44		2-chloro-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}benzamide	449.2
45		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-4-(hydroxymethyl)benzamide	455.2
46		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-3-hydroxybenzamide	431.2

Example	Structure	Name	MS (M+H)
47		3-(3-cyanophenyl)-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}propanamide	468.3
48		3-({3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}carbamoyl)benzoic acid	459.2
49		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-1,3-benzothiazole-7-carboxamide	473.0
50		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}isophthalamide	459.1

Example	Structure	Name	MS (M+H)
51		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-1H-benzimidazole-5-carboxamide	456.1
52		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide	470.1
53		5-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-yl}-6-methylnicotinamide	456.2

Example 54

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)benzamide



Step 1: preparation of 3-iodo-1-methyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine. To a suspension of 5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (500 mg, 3.06 mmol) in DMF (15 ml) was added KOH (241 mg, 4.29 mmol, pellets). The mixture was stirred at room temperature for 10 min. A clear orange solution was obtained. Iodine (856 mg, 3.37 mmol) was then added, and stirring was continued for 90 min. To the mixture was added K_2CO_3 (974 mg, 7.05 mmol) followed by iodomethane (1.14 ml, 18.4 mmol), and stirring was continued at room temperature for 2.5 hours. The mixture was diluted with water (50 ml), treated with NaHSO3 until yellow, and was then stirred for 30 min. The precipitate was collected by filtration, washed with plenty of water, and dried in vacuo to provide 845 mg (91%) of the title compound as a yellow solid. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.40 min. 288 M+H.

Step 2: preparation of tert-butyl 4-(1-methyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate. 3-iodo-1-methyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (500 mg, 1.65 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (612 mg, 1.98 mmol), Pd EnCat TPP30 (palladium acetate / PPh3, encapsulated, Aldrich 644706, 110 mg), K_2CO_3 (456 mg, 3.30 mmol), DME (8 ml), EtOH (2 ml) and H_2O (2 ml) were mixed in a reaction vessel, and the mixture was degassed with nitrogen for 10 min. The tube was then sealed, and the mixture was heated at 60 °C for 18 h. $CHCl_3$ and water were added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted three times with CHCl3 and the combined organics were dried over Na_2SO_4. Evaporation of the solvents gave a solid yellow residue. The crude was purified by flash chromatography to provide 410 mg (69%) of the title compound as a bright yellow solid. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 3.42 min. 359 M+H.

Step 3: preparation of tert-butyl 4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate. A mixture of tert-butyl 4-(1-methyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (102 mg, 0.28 mmol), 5% Pd/C (30 mg), ammonium formate (215 mg, 3.42 mmol) in 96% EtOH (5 ml) was flushed with nitrogen, and the mixture was heated at 80 °C for 1 hour in a sealed vessel. The mixture was filtered through a plug of Celite, and the filtrate was concentrated in vacou. The residue was partitioned between CHCl3 and water. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with CHCl3. The combined extracts were evaporated. The crude was dissolved in EtOH (10 ml), and treated with 2 M NaOH (10 ml) and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. The mixture was concentrated in vacuo until most of the EtOH was removed, and was then extracted four times with chloroform. The combined extracts were evaporated in vacuo, leaving 77 mg (82%) of the title compound as a light-tan foam. No further purification was performed. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 1.35 min. 331 M+H.

Step 4: preparation of tert-butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To an ice-cold solution of tert-butyl 4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (100 mg, 0.30 mmol) and 3-cyanobenzoyl chloride (55 mg, 0.33 mmol) in DCM (5 ml) was added triethylamine (169 µl, 1.21 mmol). The temperature was allowed to room temperature and the mixture was stirred for 90 min. The solvents were evaporated and the residue was purified by flash chromatography to provide 105 mg (76%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.85 min. 460 M+H.

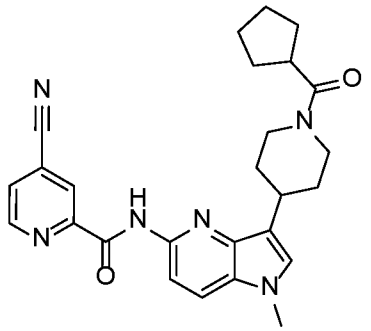
Step 5: preparation of 3-cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)benzamide (HCl salt). To 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (105 mg, 0.23 mmol) was added a solution of HCl in dioxane (2.3 ml, 4M). The mixture was stirred at room temperature for 1h. The solvents were evaporated to provide 78 mg (86%) of the title compound. The crude product was used without further purification in the next step. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 1.22 min. 360 M+H.

Step 6: preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)benzamide. To an ice-cold solution of 3-cyano-N-(1-

methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)benzamide (HCl salt)(78 mg, 0.2 mmol) and cyclopentanecarbonyl chloride (29 µl, 0.24 mmol) in DCM (4 ml) was added triethylamine (121 µl, 0.87 mmol). The temperature was allowed to room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The solvents were evaporated and the residue was purified by flash chromatography to provide 68 mg (75%) of the title compound as a white powder. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.47 min. 456 M+H. ^1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ ppm 8.56 (m, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 3H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.67 (m, 3H), 1.57 (m, 3H).

Example 55

Preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)picolinamide



Step 1: preparation of (E)-N'-(6-((E)-2-(dimethylamino)vinyl)-5-nitropyridin-2-yl)-N,N-dimethylformimidamide. To a stirred solution of 6-methyl-5-nitropyridin-2-amine (1.0 g, 6.5 mmol) in DMF (5 ml) was added 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (4.3 ml, 33 mmol) and the mixture was heated to 110 °C for 24 h. Evaporation of the solvents in vacuo provided 1.7 g (100%) of the title compound. The crude product was used in the next step without further purification.

Step 2: preparation of (E)-N,N-dimethyl-N'-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)formimidamide. (E)-N'-(6-((E)-2-(dimethylamino)vinyl)-5-nitropyridin-2-yl)-N,N-dimethylformimidamide (1.7 g, 6.6 mmol) was dissolved in EtOH (12 ml) and Pd/C (27 mg, 10%) was added. The mixture was hydrogenated in a hydrogenation apparatus for four hours at 30 psi. The mixture was passed through a plug of celite and the fitrate was

evaporated. The residue was purified by chromatography on neutral alumina to provide 1.24 g (100%) of the title compound. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 189 M+H.

Step 3: preparation of (E)-N'-(3-iodo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide. To a stirred solution of (E)-N,N-dimethyl-N'-(1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)formimidamide (470 mg, 2.50 mmol) in DMF at 0 °C was added N-iodosuccinimide (590 mg, 2.62 mmol), and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by neutral alumina chromatography to provide 785 mg (100%) of the title compound. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05%NH4Ac(aq) gradient over 5 min): 2.32 min. 315 M+H.

Step 4: preparation of (E)-N'-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide. To a stirred solution of (E)-N'-(3-iodo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide (785 mg, 2.5 mmol) in DCM (22 ml), tetrabutylammonium bromide (80 mg, 0.25 mmol), NaOH (4 ml, 2M) and MeI (200 µl, 3.25 mmol) were added and the mixture was stirred for 16 hours at room temperature. Water, DCM and EtOAc were added and the phases were separated. The solvents were evaporated and the residue was purified by neutral alumina chromatography to provide 686mg (84%) of the title compound. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% NH4Ac(aq) gradient over 5 min): 3.05 min. 329 M+H.

Step 5: preparation of (4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)(cyclopentyl)methanone. A mixture of (E)-N'-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide (40 mg, 0.12 mmol), cyclopentyl(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone (89 mg, 0.29 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)Pd(0)(14 mg, 0.01 mmol) and K_2CO_3 (50 mg, 0.37 mmol) in a mixture of DMF/water 8:1 (1.5 ml) was degassed and flushed with nitrogen gas. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 hours. Water and DCM were added and the phases were separated. The solvents were evaporated and the residue was purified by preparative HPLC to provide 15mg (35%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%NH4Ac(aq) gradient over 5 min): 1.20 min. 325 M+H.

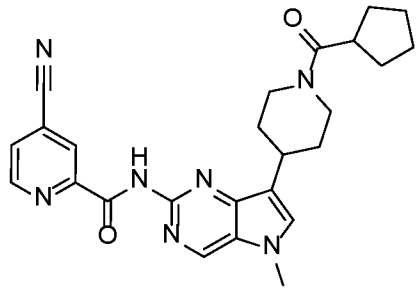
Step 6: preparation of (4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone. (4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-5,6-

dihydropyridin-1(2H)-yl)(cyclopentyl)methanone (12 mg, 0.04 mmol), ammonium formate (47 mg, 0.74 mmol) and palladium black (2.0 mg, 0.02 mmol) were mixed in DMF/NMP 5:1 (1 ml). The reaction mixture was heated under microwave irradiation at 150 °C for 60 minutes. The mixture was filtered through a plug of celite, the solvents were evaporated (except NMP) to provide the crude title compound. Yield not calculated. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%NH_4Ac(aq) gradient over 5 min): 2.69 min. 327 M+H.

Step 7: preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)picolinamide. To the crude (4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone from step 6 was added DCM (0.5mL), Et_3N (30µL, 0.22 mmol) and 4-cyanopicolinoyl chloride (11mg, 0.07 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, whereupon the solvents were evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to provide10 mg (59%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.63 min. 357 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ ppm 8.96 (dd, J=5.0, 1.0, 1H) 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.0, 1H), 7.98 (dd, J=5.0, 1.56, 1H), 7.89 (d, J= 9.0, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.94-1.60 (m, 12H).

Example 56

Preparation of 4-cyano-N-(7-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2-yl)picolinamide



Step 1: preparation of 2-chloro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine. 2,4-dichloro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (134 mg, 0.71 mmol), $NaHCO_3$ (66 mg, 0.78 mmol) and Pd/C (1.52 mg, 10%) were mixed in EtOH (4 ml). Hydrogen (3psi) was applied and the mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. The mixture was passed through a plug of celite and the filtrate was evaporated. The residue was purified by flash chromatography to

afford 90mg (88%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 1.58 min. 154 M+H.

Step 2: preparation of 2-chloro-7-iodo-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine. To a stirred solution of 2-chloro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (90 mg, 0.59 mmol) in DMF (1 ml) at 0 °C was added N-iodosuccinimide (138 mg, 0.62 mmol). The temperature was allowed to room temperature and the mixture was stirred for 17 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography to provide 110 mg (67%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.75 min. 279 M+H.

Step 3: preparation of 2-chloro-7-iodo-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine. To a stirred solution of 2-chloro-7-iodo-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (110 mg, 0.39 mmol) in DCM (5 ml) was added tetrabutylammonium bromide (19 mg, 0.06 mmol), NaOH (1 ml, 2M) and MeI (47 µl, 0.47 mmol) were added and the mixture was stirred for 16 hours at room temperature. Water, DCM and EtOAc were added and the phases were separated. Concentration by evaporation followed by trituration using Et2O gave 110mg (94%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 3.07 min. 294 M+H.

Step 4: preparation of (4-(2-chloro-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)(cyclopentyl)methanone. 2-chloro-7-iodo-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (25 mg, 0.09 mmol), cyclopentyl(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone (34 mg, 0.11 mmol), Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II)(6 mg, 0.01 mmol) and K_2CO_3 (26 mg, 0.19 mmol) were mixed in DME/EtOH/H_2O 4:1:1 (1 ml) under an atmosphere of nitrogen. The reaction was run at 120 °C for 20 minutes in a microwave reactor. DCM/EtOAc and water were added, the phases were separated and the solvents were evaporated. The residue was purified by prep HPLC to afford 10mg (34%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.48 min. 345 M+H.

Step 5: preparation of cyclopentyl(4-(2-(diphenylmethyleneamino)-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone. Pd(OAc)2 (1 mg, 0.15 mmol) and BINAP (4 mg, 0.22 mmol) were dissolved in degassed dioxane (0.5 ml) and stirred for 5 min. This solution was added to a mixture of (4-(2-chloro-5-methyl-5H-

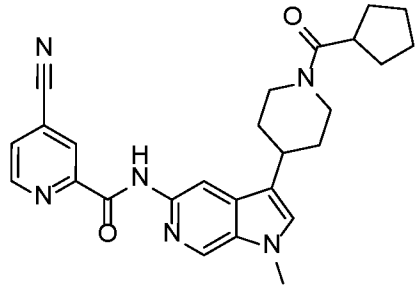
pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)(cyclopentyl)methanone (10 mg, 0.03 mmol), diphenylmethanimine (16 mg, 0.09 mmol) and sodium tert-butoxide (6 mg, 0.06 mmol) in degassed dioxane (0.5 ml). The mixture was heated under microwave irradiation for 30 min at 140 °C. DCM/EtOAc and a small amount of water was added and the phases were separated. The solvents were evaporated and the crude product was purified by preparative HPLC to afford 10 mg (71%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 2 min): 0.97 min. 490 M+H.

Step 6: preparation of (4-(2-amino-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone. Cyclopentyl(4-(2-(diphenylmethyleneamino)-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone (10 mg, 0.02 mmol), ammonium formate (52 mg, 0.82 mmol) and Pd black (1 mg, 0.01 mmol) were mixed in THF/NMP 5:1 (0.5 ml). The mixture was heated under microwave irradiation at 150 °C for 60 minutes. The mixture was filtered through a plug of celite, the solvents were evaporated (except NMP). The crude mixture was directly used in the subsequent step without further purification. Yield not calculated. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 1.48 min. 328 M+H.

Step 7: preparation of 4-cyano-N-(7-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2-yl)picolinamide. To the crude (4-(2-amino-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone from the previous step was added DCM (0.5 ml), Et_3N (30 µl) and 4-cyanopicolinoyl chloride (12mg, 0.07). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min, whereupon the solvents were evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to provide 0.4 mg (4% over two steps) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 1.98 min. 458 M+H. ^1H NMR (500 MHz, (CD3)2CO) δ ppm 9.02 (d, J=5.0,1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (dd, J=5.0, 1.8, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.24, m, 1H), 1.90-1.50 (m, 12H).

Example 57

Preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)picolinamide



Step 1: preparation of (E)-N'-(4-((E)-2-(dimethylamino)vinyl)-5-nitropyridin-2-yl)-N,N-dimethylformimidamide. To a stirred solution of 4-methyl-5-nitropyridin-2-amine (500 mg, 3.26 mmol) in DMF (5 ml) was added 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (4.3 ml, 33 mmol) and the mixture was heated to 110 °C for 24 h. Evaporation of the solvents in vacuo provided 850 mg (99%) of the title compound. The crude product was used in the next step without further purification.

Step 2: preparation of (E)-N,N-dimethyl-N'-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)formimidamide. The crude (E)-N'-(4-((E)-2-(dimethylamino)vinyl)-5-nitropyridin-2-yl)-N,N-dimethylformimidamide (850 mg g, 3.23 mmol) was dissolved in EtOH (9 ml) and Pd/C (22 mg, 10%) was added. The mixture was hydrogenated in a hydrogenation apparatus for four hours at 40 psi. The mixture was passed through a plug of celite and the fitrate was evaporated. The residue was purified by chromatography on neutral alumina to provide 582 mg (96% over two steps) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 1.37 min. 189 M+H.

Step 3: preparation of (E)-N'-(3-iodo-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide. To a stirred solution of (E)-N,N-dimethyl-N'-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)formimidamide (470 mg, 2.50 mmol) in DMF at 0 °C was added N-iodosuccinimide (590 mg, 2.62 mmol), and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by neutral alumina chromatography to provide 407 mg (52%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.62 min. 315 M+H.

Step 4: (E)-N'-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide. To a stirred solution of (E)-N'-(3-iodo-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide (407 mg, 1.30 mmol) in DCM (22 ml), tetrabutylammonium bromide (80 mg, 0.25 mmol), NaOH (4 ml, 2M) and MeI (200 µl, 3.25 mmol) were added

and the mixture was stirred for 16 hours at room temperature. Water, DCM and EtOAc were added and the phases were separated. The solvents were evaporated and the residue was purified by neutral alumina chromatography to provide 131 mg (31%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 1.48 min. 329 M+H.

Step 5: preparation of N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)formamide. A mixture of (E)-N'-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)-N,N-dimethylformimidamide (31 mg, 0.09 mmol), cyclopentyl(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone (38 mg, 0.12 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)Pd(0)(7 mg, 0.01 mmol) and K_2CO_3 (29 mg, 0.21 mmol) in a mixture of DMF/water 8:1 (1 ml) was degassed and flushed with nitrogen gas. The reaction mixture was heated under microwave irradiation at 120 °C for 20 minutes. Water and DCM were added and the phases were separated. The solvents were evaporated and the residue was purified by preparative HPLC to provide 12 mg (36%) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.90 min. 353 M+H.

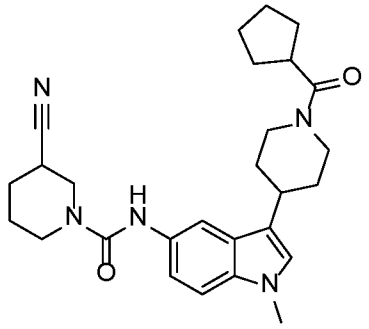
Step 6: preparation of (4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone. N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-5-yl)formamide (6.0 mg, 0.02 mmol), ammonium formate (43 mg, 0.68 mmol) and palladium black (1.0 mg, 0.01 mmol) were mixed in DMF/NMP 5:1 (1 ml). The reaction mixture was heated under microwave irradiation at 150 °C for 60 minutes. The mixture was filtered through a plug of celite, the solvents were evaporated (except NMP) to provide the crude title compound. To the residue was added HCl (1 ml, 2M) and MeOH (1 ml) and the mixture was stirred for 1 hour, whereupon EtOAc was added. The aqueous phase was basified with 2M NaOH and again extracted. The phases were separated and the solvents were evaporated to provide the title compound which was used directly in the subsequent step without further purification. Yield not calculated. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.20 min. 327 M+H.

Step 7: preparation of 4-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)picolinamide. To the crude (4-(5-amino-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone from step 6 was added

DCM (0.5mL), Et_3N (30µL, 0.22 mmol) and 4-cyanopicolinoyl chloride (11mg, 0.07 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, whereupon the solvents were evaporated. The residue was purified by preparative HPLC to provide 0.7 mg (9% over two steps) of the title compound. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 3.75 min. 457 M+H. ^1H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 9.02 (d, J=5.0, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, J=10, 2H), 8.10 (dd, J=5.0, 1.70, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.94-1.52 (m, 12H).

Example 58

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)piperidine-1-carboxamide

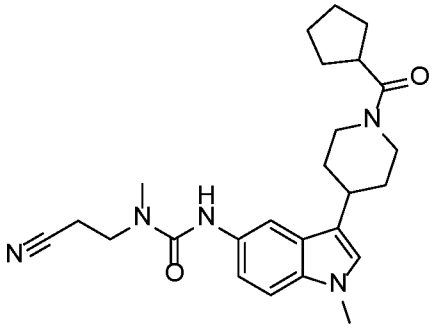
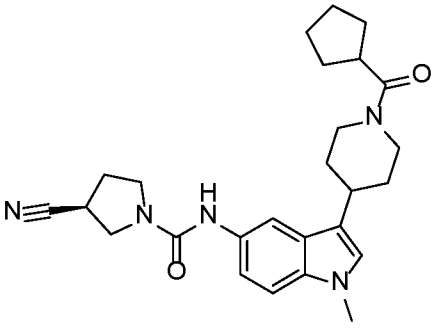
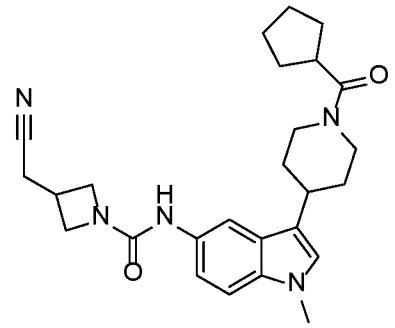


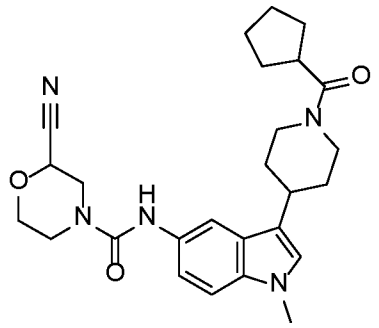
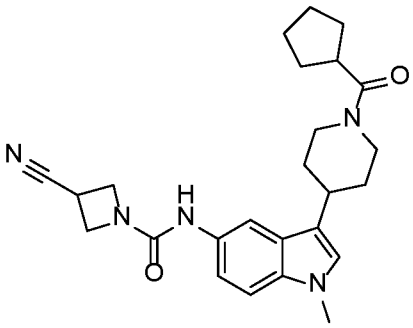
Step 1: preparation of cyclopentyl(4-(5-isocyanato-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)methanone. Triphosgene (7.3 mg, 0.02 mmol) was added to a stirred solution of (4-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone (20 mg, 0.06 mmol) and triethylamine (28 µl, 0.22 mmol) in DCM (1 ml) at room temperature. The mixture was heated at reflux for 16 hours. The solvents were evaporated, whereupon the residue was resuspended in diethylether (5 ml) and stirred at room temperature for 5 min. The ensuing crystals were removed by filtration and the filtrate was concentrated in vacuo to afford the crude title compound which was employed for the next step without further purification.

Step 2: preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)piperidine-1-carboxamide. To the crude cyclopentyl(4-(5-isocyanato-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)methanone in THF (1 ml) was added triethylamine (28 µl, 0.22 mmol) and piperidine-3-carbonitrile (14 mg, 0.12 mmol). The mixture was stirred at room temperature for one hour, whereupon the reaction mixture was filtered through a

syringe filter and then purified by preparative HPLC to afford 5.27mg (19% over two steps) of the title compound. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(aq) gradient over 5 min): 2.40 min. 462 M+H. ^1H NMR (500 MHz, (CD3)2CO δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.0, 1H), 7.25 (dd, J=8.71, 2.0, 1H), 7.21 (d, J=8.71, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.90 (dd, J=13.5, 3.80, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.94-1.49 (m, 14 H).

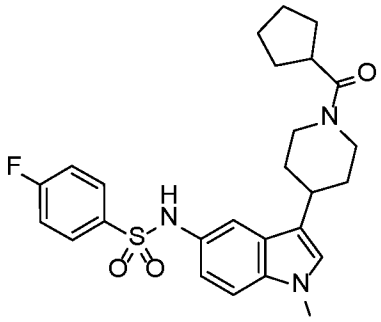
The following examples were prepared analogous to Example 58.

Example	Structure	Name	MS (M+H)
59		1-(2-cyanoethyl)-3-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}-1-methylurea	436.3
60		(3S)-3-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyrrolidine-1-carboxamide	448.3
61		3-(cyanomethyl)-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}azetidine-1-carboxamide	448.3

Example	Structure	Name	MS (M+H)
62		2-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}morpholine-4-carboxamide	464.4
63		3-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}azetidine-1-carboxamide	434.4

Example 64

Preparation of N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-4-fluorobenzenesulfonamide



Step 1: Methyl-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (Int-1). To a solution of tert-butyl 4-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (prepared in Example 1, 2.0g, 5.60 mmol) in 10 mL of methanol was added 4M HCl in dioxane (10 mL) at 0 ºC. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for overnight. The progress of reaction was monitored TLC (10%

methanol in DCM). After completion, reaction mixture was concentrated in vacuo to give a crude compound which was neutralized with sat. $NaHCO_3$ solution and then extracted with 10% methanol in DCM. The combined extracts were dried over (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuum to give the title compound (1.2 g, 85.7%) as a brown solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (br.s, 2H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.47 (br.s, 2H). LCMS: m/e 257.95 [M+H]+

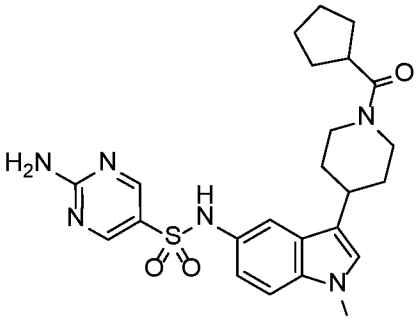
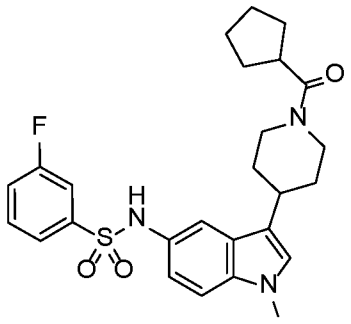
Step 2: Cyclopentyl (4-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone (Int-2). To a solution of methyl-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole (Int-1; 1.2 g, 4.66 mmol) in DCM (20 mL) was added TEA (2 mL, 14 mmol) followed by addition of cyclopentanecarbonyl chloride (0.810 g) in DCM (5 mL) at 0 ºC. The progress of reaction was monitored TLC (5% methanol in DCM). After completion, reaction mixture was quenched with water and extracted by using DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuum to give a crude compound which was washed with diethyl ether and hexane to afford the title compound (1.7 g, 97.7%) as a light yellow colored solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ □8.79 J = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 5H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.89-1.60 (m, 6H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H); LCMS: m/e 353.90 [M+H]+

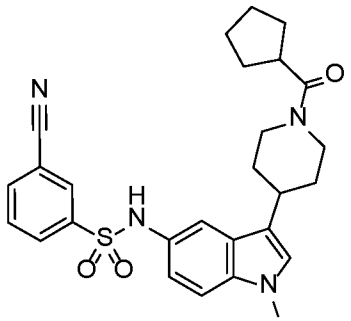
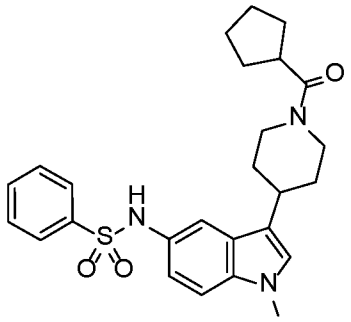
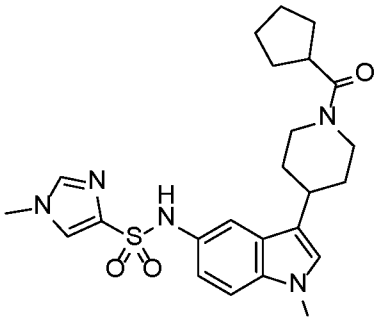
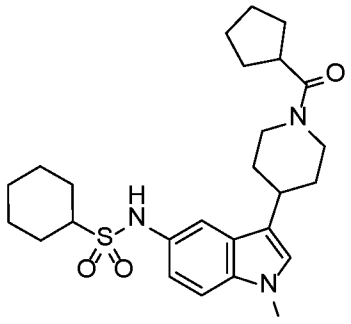
Step 3: 4-(5-Amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone (Int-3). To a solution of cyclopentyl (4-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone (Int-2; 4.5 g, 12.74 mmol) in 50 mL of methanol was added Pd/C (400mg) and reaction mixture was stirred under 50 psi of H2 at 40 °C overnight. The progress of reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). The mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated in vacuum to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14-7.12 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.19-2.67 (m, 4H), 2.09-1.56 (m, 10H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H); LCMS: m/e 325.10 [M+H]+

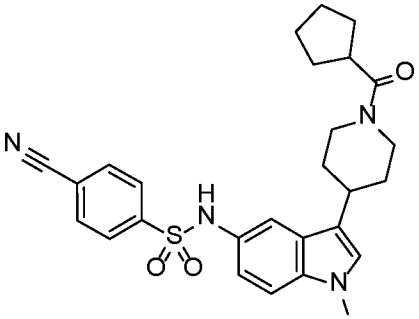
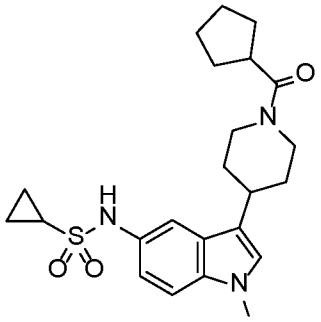
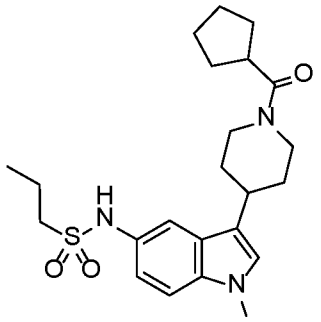
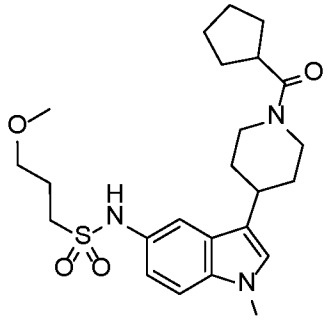
Step 4: N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-4-fluorobenzenesulfonamide. To a stirred solution of of (4-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-

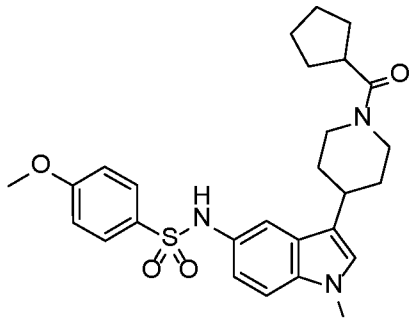
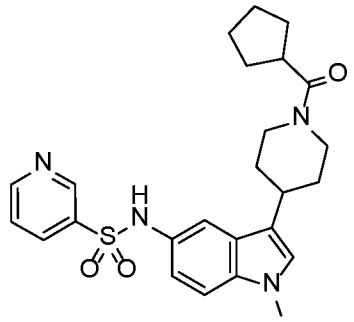
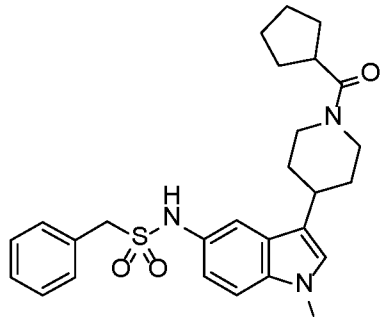
yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone (Int-3; 100 mg, 1eq.) in DCM (3 mL) were added pyridine (5 eq.), DMAP (0.1 eq.) and sulphonyl chloride (1.2-2 eq.) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1-5 h. LC/MS after 1 h showed almost full conversion to the desired product. The conversions were in the range of 70-80% by LCMS (Starting material was 85% pure by LCMS). After completion, reaction mixture was diluted with water and extracted with DCM. The combined organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give crude material which was purified by column chromatography followed by triturating with ether to provide 19 mg of the title compound. ^1H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.28-7.04 (m, 4H), 6.82-6.81 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.76 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.70 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.04-1.54 (m, 12H). LCMS: m/e 484.20 [M+H]+

The following examples were prepared analogous to Example 64.

Example	Structure	Name	MS (M+H)
65		2-amino-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyrimidine-5-sulfonamide	483.25
66		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}-3-fluorobenzenesulfonamide	484.20

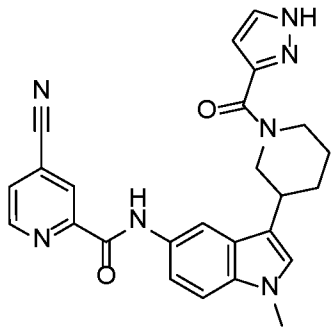
Example	Structure	Name	MS (M+H)
67		3-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}benzenesulfonamide	491.15
68		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}benzenesulfonamide	466.20
69		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonamide	470.20
70		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}cyclohexanesulfonamide	472.20

Example	Structure	Name	MS (M+H)
71		4-cyano-N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}benzenesulfonamide	491.15
72		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}cyclopropanesulfonamide	430.15
73		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}propane-1-sulfonamide	432.2
74		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}-3-methoxypropane-1-sulfonamide	462.25

Example	Structure	Name	MS (M+H)
75		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}-4-methoxybenzenesulfonamide)	496.20
76		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}pyridine-3-sulfonamide	467.20
77		N-{3-[1-(cyclopentylcarbonyl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl}-1-phenylmethanesulfonamide	480.20

Example 78

Preparation of N-(3-(1-(1H-Pyrazole-4-carbonyl)piperidin-3-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-4-cyanopicolinamide



Step 1: tert-Butyl 5-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate. To freshly prepared sodium methoxide (5 g, 30.9 mmol) in MeOH (100 mL) were added 5-nitroindole (5 g, 15.4 mmol) and tert-butyl 3-oxopiperidine-1-carboxylate (11 g, 55.55 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 24 h. The progress of reaction was monitored by TLC (40% ethyl acetate in hexane). After most of the starting material was consumed (By TLC), reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue obtained was diluted with water (50 mL), extracted by using ethyl acetate (3x100 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to obtain crude material. The crude compound was purified by using column chromatography (silica gel, 100-200 mesh) to afford the title compound (3.39 g, 32%; 1.7 g 5-nitroindole was recovered) as a brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.85 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.50 (s, 4H); LCMS: m/e 244 [M-Boc]+

Step 2: tert-Butyl 5-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate. To a solution of tert-butyl 5-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (1 g, 2.92 mmol) in 15 mL of THF was added NaH (466 mg, 11.66 mmol, 60% w/w in mineral oil) at 0 ºC. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and MeI (0.73 mL, 11.66 mmol) was added drop wise at 0 ºC. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for overnight. The progress of reaction was monitored by TLC (40% ethyl acetate in hexane). After completion, reaction mixture was quenched by addition of ice-water and then extracted by using ethyl acetate (2x50 mL). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to obtain the title compound (725 mg, 70%) as a brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.70 (s, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.52-1.38 (s, 9H); LCMS: m/e 258 [M-Boc]+

Step 3: tert-Butyl 3-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 5-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (700 mg, 1.96 mmol) in 20 mL of methanol was added Pd/C (100mg) and the reaction mixture was heated at 40 ºC under H2 atmosphere (Balloon pressure) for 7 h. The progress of reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). After completion, the reaction mixture was filtered through Celite, washed with methanol and the combined filtrate was concentrated in vacuum to obtain the title compound (480 mg, 74%) as a light brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51-3.94 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 3H), 1.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.73-1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). LCMS: m/e 352.10 [M+Na]+

Step 4: tert-Butyl 3-(5-(4-cyanopicolinamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 3-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (475 mg, 1.44 mmol) in DCM (10 mL) was added TEA (0.9 mL, 6.49 mmol) followed by addition of 4-cyanopicolinoyl chloride (217 mg, 1.29 mmol) in DCM (5 mL) at 0 ºC. The progress of reaction was monitored TLC (50% ethylacetate in hexane). After completion, reaction mixture was quenched with water and extracted by using DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo to give a crude compound which was subjected to column chromatography (Silica gel, 100-200 mesh) to afford the title compound (444 mg, 67%) as a light brown colored solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.44-4.06 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.04-2.86 (m, 3H), 2.19-1.59 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); LCMS: m/e 365.05 [M-Boc]+

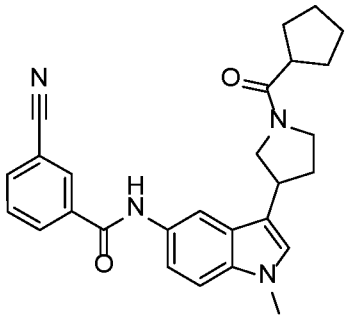
Step 5: 4-Cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-3-yl)-1H-indol-5-yl) picolinamide. To a solution of tert-Butyl 3-(5-(4-cyanopicolinamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (430 mg, 0.93 mmol) in 10 mL of methanol was added 4M HCl in dioxane (8 mL) at 0 ºC. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred overnight. The progress of reaction was monitored TLC (10% methanol in DCM). After completion, reaction mixture was concentrated in vacuo to give a crude compound which was neutralized with sat. $NaHCO_3$ solution and then extracted with 10% methanol in DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo to give the

title compound (275 mg, 88%) as a brown solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.60 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11-2.43 (m, 6H, merged), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 3H); LCMS: m/e 360 [M+H]+

Step 6: N-(3-(1-(1H-Pyrazole-4-carbonyl)piperidin-3-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-4-cyanopicolinamide. A solution of 1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1.1eq.), DIPEA (3 eq.) and HATU (3.3 eq.) in DMF (1 mL) was stirred at room temperature for 1h. 4-Cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-3-yl)-1H-indol-5-yl) picolinamide (1eq.) was then added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 24 hr. The crude product was purified by reverse phase HPLC to afford the title compound. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 10.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 677 (s, 1H), 5.19 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.22 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 1.94-1.79 (m, 4H). LCMS: m/e 454.20 [M+H]+.

Example 79

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide



Step 1: preparation of tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate. A mixture of the compound N-Boc-pyrrole (6 g, 35.9 mmol) and Bis (pinacolato)diboron (53 mg, 5.3 mmol) in THF (50 mL) was degassed for 3 times and then $[Ir(OMe)cod]_2$ (714 mg, 1.1 mmol) and 4,4-di-tert-butyl-2,2-bipyridine (48 mg, 0.018 mmol) was added to the above mixture. The mixture was degassed for another 3 times and heated to reflux 5 h. The progress of reaction was monitored by TLC (10% ethyl acetate in hexane). After completion, reaction mixture was concentrated in vacuum to give a crude

compound which was purified by column chromatography on silica gel (100-200 mesh) to afford the title compound (6.5 g, 61.90 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.32 (12H). LCMS: m/e 294.0 [M+H]+

Step 2: 3-Bromo-5-nitro-1H-indole. To a solution of 5-nitro-indole (200 mg, 1.2 mmol) in pyridine (5 mL) was added Py.HBr_3 (474 mg, 1.4 mmol) at -10 ºC and mixture was stirred for 10 min. Then reaction mixture was quenched by addition of water at 0 ºC and then the reaction mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was washed successively with 6N HCl (20 mL), 5% $NaHCO_3$ (20 mL) followed by brine. The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to obtain the title compound (200 mg, 67%) as yellow colored solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58-8.57 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H). LCMS: m/e 240.80 [M+H]+

Step 3: tert-Butyl 3-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate. To a solution of the 3-bromo-5-nitro-1H-indole (200 mg, 0.83 mmol) and tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (267 mg, 0.91 mmol) in THF (10 mL) was added Na_2CO_3 (175 mg, 1.7 mmol) in H_2O (3 mL). The mixture was degassed and refilled with nitrogen for 3 times. Then Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (47 mg, 0.065 mmol) was added to the above mixture and the mixture was degassed for another 3 times. The mixture was heated to reflux for overnight. Then the reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was dried (Na_2SO_4), and concentrated to get crude product, which was purified by column chromatography on 100-200 mesh silica gel to afford the title compound (100 mg, 37%) as yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (d, J =1.2 Hz, 1H), 8.50 (br.s, 1H), 8.14-8.17 (dd, J =2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 6.53-6.52 (m, 1H), 1.65 (s, 9H). LCMS: m/e 327.85 [M+H]+

Step 4: tert-Butyl 3-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 3-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (650 mg, 1.98 mmol) in THF (10 mL) was added NaH (190 mg, 7.9 mmol, 60% w/w in mineral oil) at 0ºC and reaction mixture was stirred at same the same temperature for 1h. To this was added methyl iodide (1.12 g, 7.9 mmol) and then reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. The progress of reaction was monitored by TLC. After completion, reaction mixture

was concentrated in vacuum, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give crude product which was purified by column chromatography on 100-200 mesh silica gel to afford the title compound (400 mg, 59%) as a yellow solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15-8.18 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.53 (br.s, 1H), 7.26-7.53 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.65 (s, 9H); LCMS: m/e 341.85 [M+H]

Step 5: tert-Butyl 3-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-1-carboxylate. To a solution of tert-Butyl 3-(1-methyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (500 mg, 1.15 mmol) in 20 mL of methanol was added Pd/C (100 mg) and the reaction mixture was heated under 50 psi of H_2 atmosphere at 40ºC for 12 h. The progress of reaction was monitored by TLC (5% methanol in DCM). After 12 h, LCMS showed only reduction of nitro group and pyrrole ring intact. Then reaction was further continued with excess Pd/C (400 mg) at 45 ºC under 100 psi for 12 hrs, when LCMS shows 49% formation of product. Reaction was cooled and filtered through Celite and concentrated to give 220 mg of the title compound which was directly used for next reaction. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51-3.55 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 2.08-2.29 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS: m/e 315.41 [M+H]

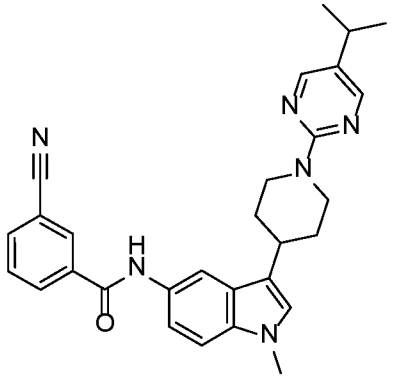
Step 6: tert-Butyl 3-(5-(3-cyanobenzamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 3-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (47.5 mg, 0.15 mmol) in DCM (5 mL) was added TEA (61 mg,0.60 mmol) followed by addition of 3-cyanobenzoyl chloride (50 mg, 0.3 mmol) in DCM (5 mL) at 0 ºC. The progress of reaction was monitored TLC (5% methanol in Chloroform). After completion, reaction mixture was diluted with water and extracted by using DCM. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuum to give a crude compound which was subjected to column chromatography (Silica gel, 100-200 mesh) to afford the title compound (30 mg, 36%) as a brown colored solid. ^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.92-7.95 (m, 3H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.11-2.35 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS: m/e 345.05 [M-Boc]

Step 7: 3-Cyano-N-(1-methyl-3-(pyrrolidin-3-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide. To a solution of Int-5 (1eq) in methanol was added 4M HCl solution in dioxane at 0°C and then reaction was stirred at room temperature for 4-5 hrs. The progress of reaction was monitored TLC (20% methanol in DCM), after completion, reaction mixture was concentrated and diluted with water and extracted by using chloroform. Aqueous layer was separated and basified with sat. solution of $NaHCO_3$ and extracted with 10% solution of methanol in chloroform. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuum to give the title compound as a brown colored solid. ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz 1H), 7.40 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz 1H), 7.05 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35-3.38 (m, 2H), 2.98-3.16 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H). LCMS: m/e 345.2 [M+H]

Step 8: 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide. A solution of cyclopentanecarboxylic acid (1.1eq.), DIPEA (3 eq. mmol) and EDCI.HCl (2.2eq) and HOBT (1.2 eq.) in DMF (2mL) was stirred at room temperature for 1hr. 3-Cyano-N-(1-methyl-3-(pyrrolidin-3-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide (1 eq.) was added to the above mixture and stirred at room temperature for 24 hr. The crude product was purified by reverse phase HPLC to afford the title compound. ^1H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 8.23-8.21 (m, 2H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 6.90 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 4.02-3.49 (m, 8H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.45-1.54 (m, 10H). LCMS: m/e 441.20 [M+H]

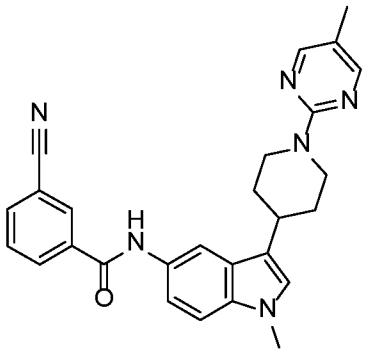
Example 80

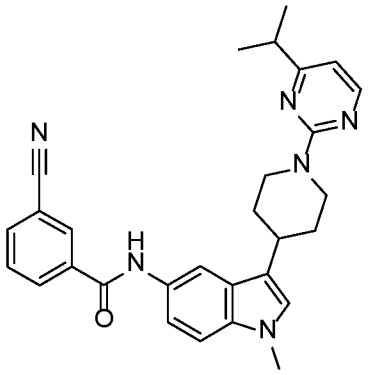
Preparation of N-(3-cyanophenyl)-3-(1-(5-isopropylpyrimidin-2-yl) piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indole-5-carboxamide



A solution of 3-cyano)-N-(1-methyl-3(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide (prepared in Example 1, 1eq.), TEA (6eq.) in IPA (3 mL) was stirred at room temperature for 15min. 2-Chloro-5-isopropylpyrimidine (1eq.) was added to the above reaction mixture and stirred at 85 °C for 6-10h. The progress of reaction was monitored by TLC (5% methanol in DCM) and LCMS. After completion of the reaction, the mixture was concentrated, water was added to it, the mixture was extracted with DCM, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The crude material was purified by column chromatography (Silica gel-100-200mesh, 1-2% MeOH in DCM) and then triturated with ether to provide the title compound. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 10.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (m, 5H), 7.75 (t, J= 8 Hz, 1H), 7.50 (m, J= 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.79-4.76 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.05-2.73 (m, 4H), 2.04-1.55 (m, 4H), 1.19 (s, 3H) 1.17 (s, 3H). LCMS: m/e 479.30 [M+1]+.

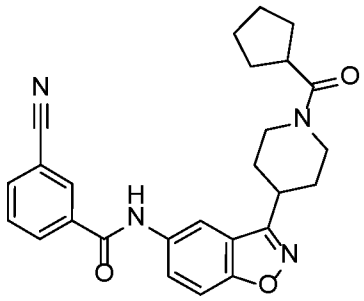
The following examples were prepared analogous to Example 80.

Example	Structure	Name	MS (M+H)
81		3-cyano-N-(1-methyl-3-(1-(5-methylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide	451.25

Example	Structure	Name	MS (M+H)
82		3-cyano-N-(3-[1-(5-isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzamide	479.30

Example 83

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol-5-yl)benzamide



Step 1: tert-butyl 4-(5-bromo-2-fluorobenzoyl)piperidine-1-carboxylate. To a mixture of tert-butyl 4-(methoxy(methyl)carbamoyl)piperidine-1-carboxylate (24 g, 240 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (500 mL) at -70 ºC was added butyllithium (100 mL, 2.5 N) dropwise and then the mixture was stirred for 1 h. Then 1-bromo-4-fluorobenzene (35 g, 200 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added to the solution dropwise at -70 ºC and stirred for 1 h. After that, 1-bromo-4-fluorobenzene (54.4 g, 200 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) was added to the solution dropwise at -70 ºC and stirred for another 30 minutes. Saturated ammonium chloride (200 mL) was added to the solution and the mixture was stirred for 10 minutes. Then the mixture was poured into water (500 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL x 3). The combined organic layers were dried

over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum under reduced pressure to afford the titled compound as an off-white solid (48 g, 62%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7.86-7.84 (s, 1H), 7.60-7.57 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.83 (d, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Step 2: (Z)-tert-butyl 4-((5-bromo-2-fluorophenyl)(hydroxyimino)methyl)piperidine-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 4-(5-bromo-2-fluorobenzoyl)piperidine-1-carboxylate (19.3 g, 50 mmol), hydroxylamine hydrochloride (8.75 g, 125 mmol) in 1:1 isopropanol/water (300 mL) was added potassium hydroxide (28 g, 500 mmol). The mixture was refluxed for 16 hours. And then was poured into water (500 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL x 3). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure to afford the titled compound (12 g, 60 %) as a white solid which was carried on in the synthetic sequence without further purification: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.12 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.35 (t, 1H), 2.72 (s, 2H),1.76 (d, 2H), 1.428 (s, 9H).

Step 3: tert-butyl 4-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. A mixture of (Z)-tert-butyl 4-((5-bromo-2-fluorophenyl)(hydroxyimino)methyl)piperidine-1-carboxylate (4.5 g, 11.0 mmol) and potassium tert-butoxide (2.4 g, 22.0 mmol) in dimethylformamide (30 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. Then the mixture was heated to 80 ºC and stirred for 16 hours. The organic solvent was removed in vacuum under reduced pressure to give the crude residue, which was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ethyl acetate (10:1)) to afford the titled compound (1.4 g, 33 %) as a white solid which was carried further in the sequence immediately without any further purification.

Step 4: tert-butyl 4-(5-(diphenylmethyleneamino)benzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To a mixture of tert-butyl 4-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (1.15 g, 3 mmol), benzophenone imine (0.65 g, 3.6 mmol), sodium tert-butoxide (0.42 g, 4.2 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.37 g, 0.6 mmol) and palladium dibenzylidene acetone (0.275 g, 0.3 mmol) was added toluene (30 mL) was heated to 90 ºC for 16 h under nitrogen atmosphere. The mixture was concentrated in vacuum under reduced pressure to give the residue, which was purified by column chromatography on silica gel (Petreum ether/EtOAc (10:1)) to afford the titled compound

(0.89 g, 67 %) as a light yellow solid which required no further purification and was immediately carried forward in the synthetic sequence.

Step 5: tert-butyl 4-(5-aminobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To a stirred solution of tert-butyl 4-(5-(diphenylmethyleneamino)benzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (7.6 g, 17.2 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) was added saturated citric acid (200 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Saturated sodium carbonate (500 mL) was added to the solution and then the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL x 5). The combined organic layers were concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude residue, which was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc (2:1)) to afford the titled compound (2.39 g, 44 %) as a light yellow solid: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7.36 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.97 (d, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Step 6: tert-butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)benzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To a mixture of tert-butyl 4-(5-aminobenzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (0.18 g, 1.2 mmol), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.38 g, 1.2 mmol), and diisopropylethylamine (0.38 mg, 1.2 mmol) was added dimethylformamide (10 mL) and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. To this mixture was added 3-cyanobenzoic acid (0.32 g, 1 mmol) in dimethylformamide (5 mL) and the solution was stirred overnight. Saturated sodium bicarbonate (200 mL) was added to the solution and stirred for 10 minutes. Then the mixture was poured into water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The combined organic layers were concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ethyl acetate (1:1)) to afford the titled compound (0.3 g, 67 %) as a white solid which was carried forward in the sequence immediately without further purification.

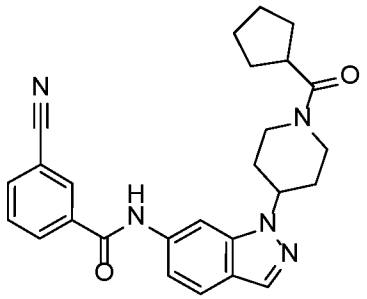
Step 7: 3-cyano-N-(3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol-5-yl)benzamide. To a stirred suspension of tert-butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)benzo[d]isoxazol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (0.30 g, 0.62 mmol) in dichloromethane (5 mL) at 0 ºC was added trifluoroacetic acid (20 mL) dropwise. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 6 hours. The mixture was then concentrated under reduced

pressure and then washed with ethyl acetate (10 mL) to give the titled compound as a white solid which was used directly in the next step without further purification.

Step 8: 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol-5-yl)benzamide. A mixture of 3-cyano-N-(3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazol-5-yl)benzamide (0.092 g, 0.804 mmol), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.26 g, 0.804 mmol) and diisopropylethylamine (2 mL) in dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. Then, cyclopentanecarboxylic acid (0.23 g, 0.67 mmol) was added to the solution and stirred overnight. Saturated sodium bicarbonate (5 mL) was added to the solution and stirred for 10 minutes. Then the mixture was poured into water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (5 mL x 3). The combined organic layers were concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude product, which was purified to give the titled compound (0.112 g, 38 %) as a white solid: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.26 (t, 1H), 3.03 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 10H). LC/MS (10%-90% CH_3CN:H_2O gradient over 8 min): 4.40 min. 443.2 M+H.

Example 84

Preparation of 3-cyano-N-(1-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-indazol-6-yl)benzamide



Step 1: tert-butyl 4-(6-nitro-1H-indazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate. To a solution of 6-nitro-1H-indazole (8.1 g, 50.0 mmol) and tert-butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (14.0 g, 50.0 mmol) in dimethylformamide (150 mL) was added cesium carbonate (19.4 g, 100.0 mmol). The mixture was heated to 60 ºC for 24 hours. The mixture was combined with water (200 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL x 3).

The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum under reduced pressure to afford the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 5:1) to afford the titled compound (6.4 g, 37%) as a yellow solid: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ: 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.50 (s, 9H).

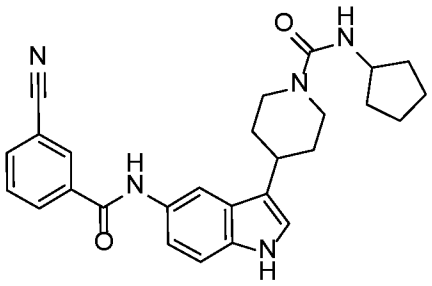
Step 2: tert-butyl 4-(6-amino-1H-indazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate. To a solution of tert-butyl 4-(6-nitro-1H-indazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (5.0 g, 14.5 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added a catalytic amount of 5% palladium on carbon (0.5 g) at room temperature. The mixture was degassed and refilled with hydrogen in triplicate. Then the mixture was then shaken at room temperature for 16 hours under an atmosphere of hydrogen (47 psi). The mixture was filtered and the filtrates were then concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc 2:1) to afford the titled compound (3.8 g, 83 %) as a yellow solid: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7.72 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.06 (d, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.86 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).

Step 3: tert-butyl 4-(6-(3-cyanobenzamido)-1H-indazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate. A mixture of 3-cyanobenzoic acid (0.7 g, 5.0 mmol), O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (1.7 g, 5.5 mmol) and diisopropylethylamine (0.9 mL, 5.5 mmol) in dimethylformamide (15 mL) was stirred at room temperature for 2 hours.. Then tert-butyl 4-(6-amino-1H-indazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (1.6 g, 5.0 mmol) in dimethylformamide (15 mL) was added to the solution dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Then saturated sodium bicarbonate (200 mL) was added to the solution and stirred for 10 minutes. Then the mixture was poured into water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (20 mL x 3). The combined organic layers were concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude product, which was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/ethyl acetate 1:1) to afford the titled compound (1.2 g, 54 %) as a pale solid: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 10.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.96 (d, 4H), 1.42 (s, 9H).

Step 4: 3-cyano-N-(1-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-indazol-6-yl)benzamide. To a solution of tert-butyl 4-(6-(3-cyanobenzamido)-1H-indazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (0.9 g, 2.0 mmol) in methanol (10 mL) at room temperature was added 4N hydrochloric acid in dioxane (10 mL) dropwise. Then, the mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. The solvent was then removed in vacuum under reduced pressure, and the crude product, 3-cyano-N-(1-(piperidin-4-yl)-1H-indazol-6-yl)benzamide, was used in the next step without further purification. A mixture of 3-cyano-N-(1-(piperidin-4-yl)-1H-indazol-6-yl)benzamide (0.23 g, 2 mmol),), O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (0.71 g, 2.2 mmol) and diisopropylethylamine (2 mL) in dimethylformamide (10 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. Then, the cyclopentanecarboxylic acid (0.69 g, 2 mmol) in dimethylformamide (5 mL) was added dropwise and stirred for 18 hours. Saturated sodium bicarbonate (10 mL) was added to the solution and stirred for 10 minutes. Then the mixture was poured into water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The combined organic layers were concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude product, which gave the titled compound (0.50 g, 57 %) as a pale solid: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 10.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.06 (t, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.07-1.52 (m, 13H).

Example 85

Preparation of 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1H-indol-3-yl)-N-cyclopentylpiperidine-1-carboxamide



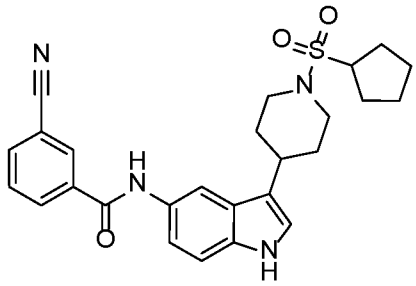
Step 1: 3-cyano-N-(3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide. To a suspension of tert-butyl 4-(5-amino-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (prepared in Example 36, 5.0 g, 16.0 mmol) in 60 mL of dimethylformamide at room temperature was added 3-

cyanobenzoic acid (2.3 g, 15.9 mmol), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (5.8 g, 17.4 mmol), and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (2.3 g, 17.4 mmol). The mixture was then stirred at rt for 96 hours then concentrated under reduced pressure, diluted with 30 mL of ethyl acetate, washed with water and brine, dried with magnesium sulphate, then filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude solid which was immediately dissolved in 100 mL and treated with 20 mL of 4N hydrochloric acid in dioxane. The mixture was then stirred at room temperature for 4 hours then concentrated under reduced pressure to give 5.9 g (99%) of the titled compound as an off-white solid: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4): δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.12 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).

Step 2: 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1H-indol-3-yl)-N-cyclopentylpiperidine-1-carboxamide. To a solution of 3-cyano-N-(3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide (100.0 mg, 0.26 mmol) in 1.5 mL of dimethylformamide was added is isocyanatocyclopentane (35.1 mg, 0.32 mmol), and triethylamine (53.2 mg, 0.53 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 30 minutes then was washed with saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was then collected and was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound. LC/MS (10%-90% CH_3CN:H_2O gradient over 8 min): 3.87 min. 456.1 M+H. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (br. s., 1 H), 10.28 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.75 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H), 6.21 (d, *J*=6.59 Hz, 1 H), 4.11 (d, *J*=12.45 Hz, 2 H), 3.85 - 3.97 (m, 1 H), 2.88 (t, *J*=12.08 Hz, 1 H), 2.78 (t, *J*=12.08 Hz, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 1.91 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H), 1.73 - 1.85 (m, 2 H), 1.33 - 1.69 (m, 9 H).

Example 86

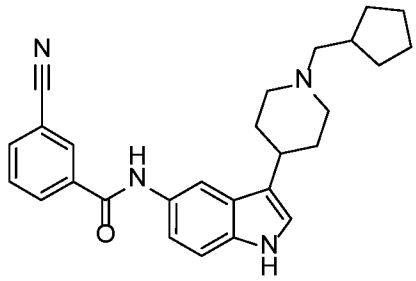
Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide



A mixture of 3-cyano-N-(3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide (prepared in Example 85, 40.0 mg, 0.11 mmol), cyclopentanesulfonyl chloride (21.2 mg, 0.13 mmol) and triethylamine (26.6 mg, 0.26 mmol) in dimethylformamide (1 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. Saturated sodium bicarbonate (1 mL) was added to the solution and stirred for 10 minutes. Then the mixture was poured into water (2 mL) and extracted with ethyl acetate (1 mL x 3). The combined organic layers were concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude product, which was purified to give the titled compound (0.50 g, 57 %) as a pale solid: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.82 (1 H, d, J=2.2 Hz), 10.26 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.08 - 7.94 (1 H, m), 7.71 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.47 - 7.24 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, J=2.2 Hz), 3.81 - 3.50 (1 H, m), 3.06 - 2.80 (1 H, m), 2.46 (1 H, d, J=1.5 Hz), 2.11 - 1.45 (1 H, m).

Example 87

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentylmethyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide

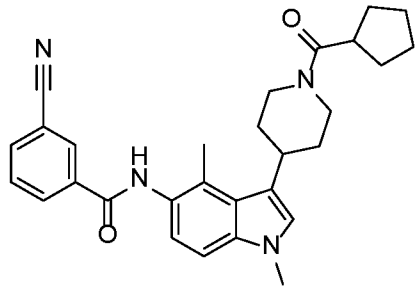


A mixture of 3-cyano-N-(3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide (prepared in Example 85, 50.0 mg, 0.13 mmol), cyclopentanecarbaldehyde (16.7 mg, 0.17 mmol), sodium triacetoxyborohydride (41.8 mg, 0.20 mmol), and triethylamine (19.9 mg, 0.20 mmol) in dichloromethane (2 mL) was stirred at room temperature for 1 hour. Acetic acid (0.1 mL) was then added to the reaction mixture at room temperature and the mixture was

then stirred overnight. Saturated sodium bicarbonate (1 mL) was added to the solution and stirred for 10 minutes. Then the mixture was poured into water (2 mL) and extracted with ethyl acetate (1 mL x 3). The combined organic layers were concentrated in vacuum under reduced pressure to give the crude product, which was purified to give the titled compound: MS (ES+) m/z 427 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.85 (br. s., 1 H), 10.31 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.21 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H), 2.76 - 2.88 (m, 1 H), 2.51 - 2.68 (m, 3 H), 2.15 (dt, *J*=15.19, 7.41 Hz, 1 H), 1.99 (d, *J*=12.45 Hz, 2 H), 1.68 - 1.91 (m, 5 H), 1.42 - 1.62 (m, 5 H), 1.13 - 1.27 (m, 2 H).

Examples 88

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)benzamide



Step 1: 3-iodo-1,4-dimethyl-5-nitro-1H-indole. To a cooled solution (ice-water bath) of 4-methyl-5-nitroindole (1.76 g, 10 mmol) in DMF (30 mL) was added KOH pellets (0.78 g, 14 mmol). The cooling bath was removed, and the mixture was stirred at rt for 10 min. Iodine (2.79 g, 11 mmol) was added, and the stirring was continued for 5 h at room temperature. To this mixture was added potassium carbonate (3.17 g, 23 mmol) and methyl iodide (3.1 mL, 50 mmol), and stirring was continued at room temperature for 16h. The mixture was diluted with water (150 mL), and treated with solid $NaHSO_3$ with stirring until all excess iodine was quenched. The crude product was collected by filtration, washed with plenty of water, and dried. This crude product was suspended in 96% EtOH. After stirring for 15 min, the precipitate was collected and washed with two small portions of EtOH to provide 2.78 g (88%) of a golden-brownish solid. MS *m/z* 316 (M+H).

Step 2: tert-butyl 4-(1,4-dimethyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate. 3-iodo-1,4-dimethyl-5-nitro-1H-indole (2.70 g, 8.5 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (3.17 g, 10.25 mmol), Pd EnCat® TPP30 (polymer based Pd-PPh_3, 337 mg), and potassium carbonate (2.36 g, 17.1 mmol) were charged in a vessel, followed by a mixture of DME/ethanol/water (4:1:1, 18 mL) and the mixture was degassed with nitrogen for 10 min. The vessel was then sealed, and the mixture was stirred at 70 °C for 18h.The mixture was filtered, diluted with water, and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, and concentrated in vacuo. The residue was subjected to flash chromatography (*n*-heptane - 30% EtOAc/*n*-heptane), to provide 2.17 g (68%) of the title compound as a yellow foam. MS *m/z* 372 (M+H]).

Step 3: 1,4-dimethyl-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole hydrochloride. A solution of tert-butyl 4-(1,4-dimethyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (1.53 g, 4.12 mmol) in dioxane (30 mL) was treated with HCl (4 M solution in dioxane, 12 mL) over 10 min. The resulting mixture was stirred at room temperature for 48h. The solvents were removed in vacuo. The residue was co-evaporated twice with with MeOH, followed by thorough drying in vacuo, providing 1.26g (99%) of the title compound as an orange solid. MS *m/z* 272 (M+H).

Step 4: cyclopentyl(4-(1,4-dimethyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone. 1,4-dimethyl-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indole hydrochloride (1.26 g, 4.1 mmol) was suspended in DCM (30 mL), and the mixture was cooled in an ice-water bath. Triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol), followed by cyclopentanecarbonyl chloride (0.65 mL, 5.35 mmol) were added. The mixture was slowly allowed to reach room temperature for 16h. Water was added, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with twice with DCM and the layers were separated. The combined organic extracts were concentrated to a yellow oily residue. The crude was subjected to flash chromatography (*n*-heptane - 50% EtOAc/*n*-heptane), to provide 1.34 g (89%) of the title compound as a yellow solid. LCMS *m/z* 368 (M+H).

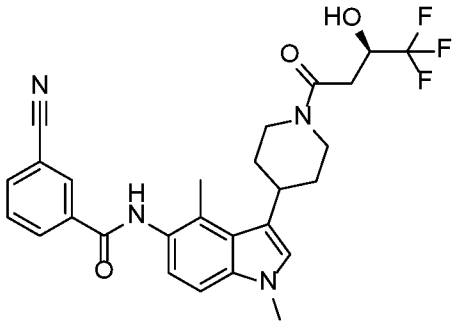
Step 5: preparation of (4-(5-amino-1,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone. A mixture of the cyclopentyl(4-(1,4-dimethyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methanone (1.0 g, 2.72 mmol), ammonium formate (2.1 g,

33 mmol), 5% Pd/C (150 mg), and 96% EtOH (50 mL) was heated at 85 °C for 90 min under an atmosphere of nitrogen. The mixture was filtered and concentrated in vacuo. The residue was diluted with water, and extracted four times with $CHCl_3$. The combined organics were dried, and concentrated in vacuo, to provide 0.84 g (91%) of the title compound as an off-white foam. MS *m/z* 340 (M+H).

Step 6: 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1,4-dimethyl-1H-indol-5-yl)benzamide. (4-(5-amino-1,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone (0.84 g, 2.5 mmol) was dissolved in DCM (50 mL), and the mixture was cooled in an ice-water bath. Triethylamine (1.14 mL, 8.16 mmol) was added over 2 min, followed by 3-cyanobenzoyl chloride (0.68 g, 4.1 mmol) in one portion. The mixture was allowed to reach room temperature, and was then stirred for 20 h. Water was added and the mixture was then extracted four times with EtOAc. The combined organics were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The crude product was purified by prep-HPLC to provide 0.73 g (62%) as an off-white foamy solid. ^{1}H NMR (500 MHz, (CD_3)CO) δ ppm 8.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.99 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.78 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.16 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.09 (s, 1H), 4.72 (d, 1H, J=12.9Hz), 4.19 (d, 1H, J=13.2Hz), 3.77 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.02 (m, 1H) and 1.83-1.45 (m, 10H). LCMS: m/e 469 [M+H].

Example 89

Preparation of (R)-3-cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)-piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide



Step 1: tert-butyl 4-(5-amino-1,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate. A mixture of tert-butyl 4-(1,4-dimethyl-5-nitro-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (180 mg, 0.48 mg), ammonium formate (367 mg, 5.8

mmol), 5% Pd/C (30 mg) in 96% EtOH (10 mL) was heated at 85 °C for 90 min under an atmosphere of nitrogen. The mixture was filtered through a Teflon filter and the filtrate was concentrated. The residue was then partitioned between $CHCl_3$ and water and the aqueous layer was extracted three more times with $CHCl_3$. The combined organics were concentrated in vacuo to provide the title compound. MS *m/z* 344 [M+H].

Step 2: tert-butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. The residue from the previous step was dissolved in pyridine (4 mL). 3-Cyanobenzoyl chloride (120 mg, 0.73 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The pyridine was removed in vacuo. The residue was partitioned between $CHCl_3$ and water. The aqueous layer was extracted twice with $CHCl_3$, and the combined organics were concentrated in vacuo. The residue was subjected to flash chromatography (n-heptane - EtOAc/n-heptane 1:1). Further purification was done by prep-HPLC to provide 74 mg of the title compound as an off-white solid. MS: *m/z* 473 [M+H].

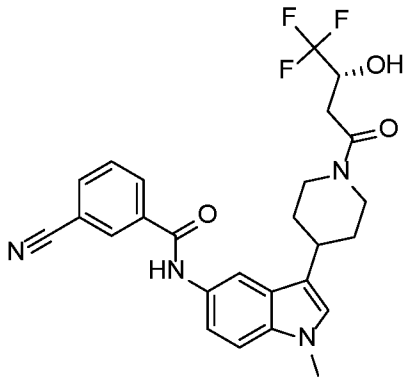
Step 3: 3-cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide hydrochloride. A solution tert-butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (74 mg, 0.16 mmol) in 1,4-dioxane (6 mL) cooled in an ice-water bath was treated with HCl (0.47 mL, 4 M solution in dioxane) over 5 min. The cooling bath was removed and the resulting mixture was stirred at room temperature for 36h. The mixture was evaporated in vacuo, and then co-evaporated twice with MeOH to provide the title compound. The compound was used as such in the subsequent step. MS *m/z* 377 [M+H].

Step 4: (R)-3-cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide. 3-cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide hydrochloride was suspended in DMF (3 mL). A solution of DIPEA (109 µl, 0.63 mmol), HATU (77 mg, 0.20 mmol), and (R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic acid (32 mg, 0.20 mmol) in 0.5 mL DMF) was added at room temperature. A yellow solution was obtained within minutes. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. The mixture was purified directly by prep-HPLC to provide 57 mg (71% over two steps) of the title compound an off-white solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.97 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.75 (t, 1H,

J=7.7Hz), 7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.66 (m, 1H) and 1.52 (m, 1H). MS *m/z* 513 [M+H].

Example 90

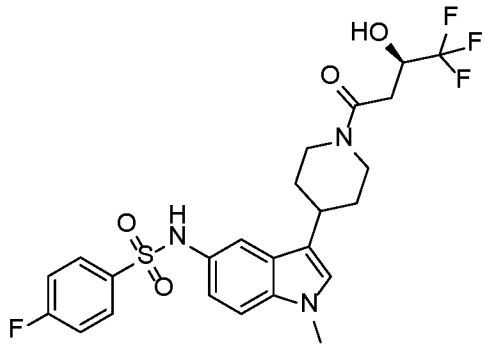
Preparation of (R)-3-cyano-N-(1-methyl-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide



3-cyano-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzamide (40 mg, 0.11 mmol), (R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic acid (26 mg, 0.17 mmol), dimethylaminopropyl-carbodiimide (26 mg, 0.17 mmol), 1-hydroxy-benzotriazole (23 mg, 0.17 mmol) and triethylamine (39 µl, 0.28 mmol) were mixed with DMF (0.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3h. The volatiles were evaporated and the residue was passed through a plug of silica (0.5g) using EtOAc as eluent. After evaporation, the residue was purified by flash chromatography with heptane/EtOAc (1:1 – 4:6) to provide 30 mg (54%) of the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=8.1Hz), 8.19 (d, 1H, J=11.4Hz), 7.98 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.77 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.54 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.8Hz), 4.70 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.11 (m, 1H) and 1.84-1.58 (m, 2H). MS *m/z* 499 [M+H].

Example 91

Preparation of (R)-4-fluoro-N-(1-methyl-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide



Step 1: tert-butyl 4-(5-(4-fluorophenylsulfonamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate. 4-Fluorobenzene-1-sulfonyl chloride (236 mg, 1.21 mmol) was added to a stirred solution of tert-butyl 4-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (200 mg, 0.61 mmol) and pyridine (100 µL, 1.21 mmol) in dichloromethane (6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water (10 mL) was added. The phases were separated and the organic layer was concnetrated. The crude product was purified by flash chromatography (EtOAc/heptane; 2:8-3:7) to provide 250 mg (84%) of the title compound as a white/yellow solid. LCMS *m/z* 488 [M+H].

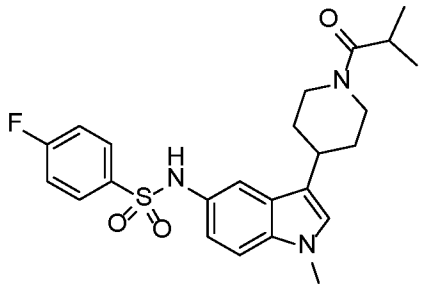
Step 2: 4-fluoro-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide. A solution of HCl in 1,4-dioxane (1.7 mL, 4M) was added to a slurry of tert-butyl 4-(5-(4-fluorophenylsulfonamido)-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidine-1-carboxylate (210 mg, 0.44 mmol) in methanol cooled on an ice-water bath. The temperature was allowed to warm to room temperature for 30 min, whereupon the pH was adjusted to 9 by addition of $NaHCO_3$ (sat.), followed by extraction with dichloromethane/MeOH (9:1) four times. The extracts were dried with Na_2SO_4 and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography with dichloromethane/EtOH/Et_3N (7.6:1.9:0.5) to provide 160 mg (97%) of the title compound as a yellow solid. LCMS *m/z* 388 [M+H].

Step 3: (R)-4-fluoro-N-(1-methyl-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide. 4-fluoro-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide (2.2 g, 5.7 mmol), (R)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic acid (1.1 g, 6.8 mmol), dimethylaminopropylcarbodiimide (1.1 g, 6.8 mmol) and 1-hydroxy-benzotriazole (0.9 g, 6.8 mmol) were mixed. DMF (20 mL) was added, and the mixture was cooled in an ice-water bath. Triethylamine (2.0 mL, 14 mmol) was added over 5 min. The mixture was allowed to reach room temperature overnight. The reaction was quenched by

adding water. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc, and the combined organics were washed sequentially with 5% citric acid, sat. $NaHCO_3$, brine, and were then dried over $MgSO_4$. Evaporation of the solvents in vacuo, followed by thorough drying under vacuum provided 2.4 g (81%) of the title compound as a light-tan foamy solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 7.75 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J=4.1), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J=8.6Hz), 4.67 (d, 1H, J=12.6Hz), 4.58 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) and 1.52 (m, 1H). MS *m/z* 528 [M+H].

Example 92

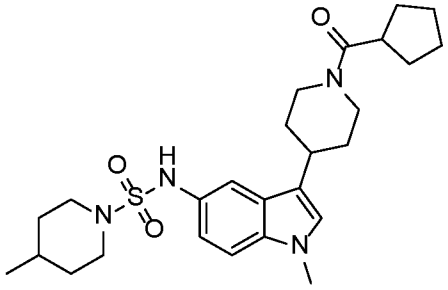
Preparation of 4-fluoro-N-(3-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide



4-Fluoro-N-(1-methyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide (1.8 g, 4.7 mmol) was suspended in DCM, and the mixture was cooled in an ice-water bath. Pyridine (1.1 mL, 14 mmol) was added, followed by the isobutyryl chloride (660 µl, 6.3 mmol) over 10 min. The resulting mixture was stirred on an ice-water bath for 2h. The temperature was allowed to room temperature for 2 h, whereupon water was added. The layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with DCM, and the combined organics were concentrated. The residue was purified by prep-HPLC to provide 1.3 g (61%) as an off-white solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 7.75 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J=1.9), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 4.67 (d, 1H, J=12.6Hz), 4.12 (d, 1H, J=13.6Hz), 3.73 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.52 (m, 2H) and 1.08 (s, 6H). LCMS: m/e 458 [M+H].

Experiment 93

Preparation of N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-4-methylpiperidine-1-sulfonamide



Step 1: 2-oxooxazolidine-3-sulfonyl chloride. To solution of oxazolidin-2-one (4 g, 46 mmol), DMAP (0.56 g, 4.6 mmol) and triethylamine (7.7 mL, 55 mmol) in dichloromethane (100 mL) cooled on an ic-water bath was added sulfuryl chloride (3.7 mL, 46 mmol) drop-wise. The cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was washed with 0.2 M HCl (2x15 mL). The phases were separated and the solvents were evaporated. The residue was filtered through a plug of silica with dichloromethane as eluent. After evaporation of the solvents, the residue was washed with isohexane and a small amount of EtOAc to provide 5.3 g (62%) of the title compound as white powder. MS *m/z* 186 [M+H].

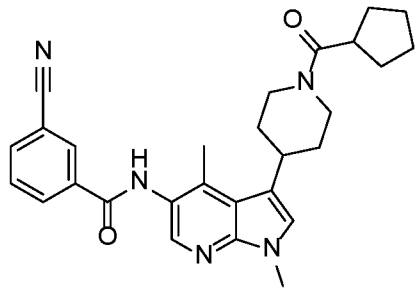
Step 2: N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide. A slurry of (4-(5-amino-1-methyl-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)(cyclopentyl)methanone hydrochloride (30 mg, 0.08 mmol) in MeCN (1.5 mL) was added drop-wise to a solution of 2-oxooxazolidine-3-sulfonyl chloride (92 mg, 0.5 mmol) and pyridine (33 µl, 0.41 mmol) in acetonitrile (2 mL) under an atmosphere of nitrogen at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were evaporated and the residue was purified by prep-HPLC to provide 5 mg (13%) of the title compound as a purple solid. LCMS *m/z* 475 [M+H].

Step 3: N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-4-methylpiperidine-1-sulfonamide. 4-methylpiperidine (8 mg, 0.08 mmol) was added to a solution of N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxooxazolidine-3-sulfonamide (4 mg, 0.01 mmol) and triethylamine (12 µl, 0.08 mmol) in MeCN (1.5 mL) under an atmosphere of nitrogen at room temperature. The mixture was stirred at 70 °C overnight. After filtration through a syringe filter, purification was done by prep-HPLC to provide 2 mg (49%) of the title compound as a white powder. ^{1}H NMR (500 MHz, (CD_3OD) δ ppm 7.48 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.07 (dd, 1H, J=8.7,

1.9Hz), 6.98 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.92-1.56 (m, 12H), 1.34 (m, 2H), 1.03 (m, 2H) and 0.85 (d, 3H, J=6.5Hz). LCMS *m/z* 487 [M+H].

Example 94

Preparation of 3-cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)benzamide



Step 1: 4-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine. 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (5.25 g, 34 mmol), benzenesulfonyl chloride (6.6 mL, 52 mmol), triethylamine (5.2 mL, 38 mmol) and N,N-dimethylpyridin-4-amine (420 mg, 3.4 mmol) were mixed and stirred at room temperature for 2 h. The mixture was washed with 1 M HCl followed by saturated $NaHCO_3$ (aq), filtered through a phase separator. The organic phase was evaporated, and the residue was triturated with 2-propanol to give 7.76 g (77%) of the title product. MS *m/z* 293 [M+H].

Step 2: 4-chloro-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine. To an ice cold solution of 4-chloro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (5.0 g, 17 mmol) in dichloromethane (60 mL) was added dropwise under stirring a solution of tetrabutylammonium nitrate (7.8 g, 26 mmol) in dichloromethane (30 mL). When addition was complete, a solution of trifluoroacetic anhydride (3.6 mL, 26 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise under stirring. After complete addition, the reaction mixture was stirred at 0 °C for another 30 minutes, then at room temperature overnight. The mixture was washed with water, the phases were separated. The organic phase was dried, filtered, and evaporated, and the residue was recrystallized from dichloromethane – methanol to provide 3.2 g (55%) of the title compound. MS *m/z* 338 [M+H].

Step 3: 4-Methyl-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine. To a solution of 4-chloro-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (3.45 g, 10 mmol) and tetrakis triphenylphosphine palladium (0.18 g, 0.15 mmol) in dioxane (12 mL) under nitrogen was added a solution of trimethylaluminum in toluene (2 M, 5.1 mL, 10 mmol) and the mixture was heated to 130 °C for 30 minutes in a microwave reactor. CAUTION: fast buildup of pressure when heating. The mixture should be heated at the slowest possible setting. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured on ice (200 mL). CAUTION: exothermic reaction! The mixture was extracted twice with dichloromethane, the organic phase was dried by filtration through a phase separator, the solvent was evaporated and the residue was recrystallized from dichloromethane – ethanol to give 2.54 g (78%) of the title product. LCMS: m/e 318 [M+H].

Step 4: 4-Methyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine. A mixture of 4-methyl-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (4.89 g, 15.4 mmol), potassium carbonate (4.26 g, 30.8 mmol) and morpholine (13.4 mL, 154 mmol) in methanol (150 mL) was refluxed for 10 minutes, then quickly cooled in an ice bath. The solvent was evaporated and the residue was slurried in chloroform (100 mL), ammonium chloride (saq, 100 mL) and water (25 mL). The mixture was magnetically stirred for 15 minutes, then left standing in a refrigerator at 3 °C over the weekend. The mixture was then filtered through a glass Büchner funnel (P3) and the precipitate was washed with water and chloroform, then dried under vacuum. The precipitate was the title compound (2.61 g, 96%). LCMS: m/e 178 [M+H].

Step 5: 3-Iodo-1,4-dimethyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine. To a stirred suspension of the 4-methyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (200 mg, 1.13 mmol) in a 2:1 mixture of 2-methyltetrahydrofuran and 99.7% EtOH (9 mL) at rt, was added KOH (pellets, 203 mg, 3.61 mmol). The mixture was stirred at rt for 10 min. Iodine (573 mg, 2.26 mmol) was then added, and stirring was continued at room temperature for 25 min. Potassium carbonate (780 mg, 5.64 mmol) and iodomethane (0.70 mL, 11.3 mmol) were added and stirring at room temperature was continued for 2.5 h. 10% aqueous sodium bisulfite (10 mL) was added dropwise which led to a precipitate between the organic and the aqueous phase. After complete addition the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then filtered through a glass Büchner funnel and the precipitate was washed with water and

dried under vacuum to provide 315 mg (88%) of the pure title compound. LCMS: m/e 318 [M+H].

Step 6: *tert*-Butyl 4-(1,4-dimethyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate. To a mixture of 3-iodo-1,4-dimethyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (145 mg, 0.46 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (184 mg, 0.59 mmol), potassium carbonate (126 mg, 0.91 mmol), and Pd EnCat™ TPP30 (palladium acetate and triphenylphosphine, microencapsuled in polyuria matrix, 0,4mmol Pd/g, 1.0/0.8 Pd/TPP; 35 mg) under nitrogen was added dimethoxyethane (2.7 mL), ethanol (0.7 mL), and water (0.7 mL) and the mixture was stirred at 60 °C overnight. The mixture was poured into water and extracted with chloroform, the phases were separated with a phase separator, the organic phase was evaporated and the residue was purified by column chromatography (mobile phase: 1% methanol in dichloromethane) to provide 150 mg (88%) of the title compound. LCMS: m/e 373 [M+H].

Step 7: *tert*-Butyl 4-(5-amino-1,4-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate. A mixture of *tert*-butyl 4-(1,4-dimethyl-5-nitro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (200 mg, 0.54 mmol), ammonium formate (406 mg, 6.4 mmol), and 5 % Palladium on active carbon (30 mg) in ethanol (10 mL) were stirred at 85 °C over a weekend. The reaction mixture was filtered through a Teflon filter, the solvent was evaporated, the residue was dissolved in dichloromethane and washed with sodium bicarbonate (saq), filtered through a phase separator, the organic phase was evaporated to give the title compound, used as such in the next step (yield not determined). LCMS: m/e 345 [M+H].

Step 8: *tert*-Butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1,4-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate. To an ice cold solution of *tert*-butyl 4-(5-amino-1,4-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (185 mg, 0.54 mmol) was added triethylamine (225 µL, 1.61 mmol) followed by 3-cyanobenzoyl chloride (116 mg, 0.70 mmol). The ice bath was removed and the mixture was stirred at room temperature overnight. Water was added and the mixture was extracted with dichloromethane. After filtration through a phase separator the organic phase was evaporated and the residue was purified by preparative HPLC (sunfire column, 25 mL/min, 20 -> 100 % acetonitrile, 0.05%

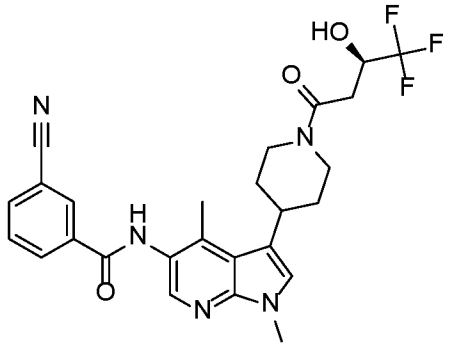
formic acid (aq), 40 minutes gradient time) to provide 65 mg (26%) of the title compound. LCMS: m/e 474 [M+H].

Step 9: 3-Cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)benzamide. To a solution of *tert*-butyl 4-(5-(3-cyanobenzamido)-1,4-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)piperidine-1-carboxylate(50 mg, 0.11 mmol) in dichloromethane (1.5 mL) was added trifluoroacetic acid (81 µL, 1.06 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The solvents were evaporated to provid 39 mg (100%) of the title compound. LCMS *m/z* 374 [M+H].

Step 10: 3-Cyano-N-(3-(1-(cyclopentanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)benzamide. To a solution of 3-cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)benzamide (20 mg, 0.06 mmol) in dimethylformamide (0.5 mL) was added cyclopentanecarbonyl chloride (14 mg, 0.11 mmol) and triethylamine (29 µL, 0.21 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was injected into a preparative HPLC (sunfire column) and eluted according to the following: 25 mL/min, 20 -> 50 % acetonitrile, 0.05% formic acid (aq), 30 minutes gradient time to provide 11.4 mg (46%) of the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=7.7Hz), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.78 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.24 (s, 1H), 4.71 (d, 1H, J=12.6Hz), 4.20 (d, 1H, J=13.1Hz), 3.80 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.12 (d, 1H, J=12.7Hz), 2.03 (d, 1H, J=13.8Hz) and 1.84-1.44 (m, 10H). LCMS *m/z* 470 [M+H].

Example 95

Preparation of (*R*)-3-Cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)benzamide



To a solution of 3-cyano-N-(1,4-dimethyl-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)benzamide (20 mg, 0.06 mmol) in dimethylformamide (0.5 mL) was added (*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoic acid (17 mg, 0.11 mmol), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (40 mg, 0.11 mmol) and diisopropylethylamine (35 µL, 0.21 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was injected into a preparative HPLC (sunfire column) and eluted according to the following: 25 mL/min, 20 -> 50 % acetonitrile, 0.05% formic acid (aq), 30 minutes gradient time to provide 13.7 mg (50%) of the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.83 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.62 (t, 1H, J=7.9Hz), 6.95 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.09 (m, 2H) and 1.58 (m, 2H). MS *m/z* 514 [M+H].

Example 96

Assay of co-activator recruitment by TR-FRET

The activity of compound of the invention can be determined by a co-activator recruitment by TR-FRET (time-resolved fluorescence resonance energy transfer) assay. In general, the assay is based on the interaction between N-terminally Six-Histidine-tagged-RORC2 ligand binding domain (6-His-RORC2 LBD), expressed in E. coli and purified by affinity chromatography, and biotin-coactivator peptide SRC1-2 (biotin-aminohexanoic acid-CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS-NH2; SEQ ID NO: 1) containing the LXXLL consensus domain which is responsible for receptor binding. This interaction is detected by addition of Europium labeled-anti-His antibody (Ex. 337 nm, Em. 620 nm, which binds to 6His) and Streptavidin-APC (Ex. 620 nm, Em. 665 nm, which binds to biotin). When receptor and coactivator are bound to each other, upon shining light at 337 nm on the sample, the Europium emits fluorescence that excites APC due to close proximity (FRET) and this signal is measured at 665 nm. Due to the long lasting fluorescence emission of Europium, the non-specific, short-lived fluorescence is time-resolved (TR) from the fluorescence of interest. Inhibitors of the interaction of receptor and coactivator peptide are detected by a decrease in TR-FRET signal.

Specifically, in one embodiment the aforementioned assay was performed as outlined below. The assay was carried out in black polystyrene, 384-well plates in a total assay volume of 50.5 µL. The assay buffer contained 50 mM TRIS-HCL pH 7.5, 1 mM

NaCl, 2 mM $MgCl_2$, 0.5 mg/mL bovine serum albumin, and 5 mM dithiothreitol. The final concentration of reagents was 6.3 nM RORC2 LBD, 200 nM SRC1-2, 50 nM streptavidin APC, 1 nM Europium-labeled anti-His antibody, and varying concentrations of compounds such that final concentration of DMSO is 1% (v/v). The assay steps were: (1) dispensing 500 µL compound at 100x final concentration in DMSO (test wells) or DMSO only (control wells for no inhibition); and (2) dispensing 50 µL mixture of the other assay components including receptor (test wells) or excluding receptor (control wells for maximal inhibition).

Assay mixtures were incubated are room temperature for 3 hours and read in EnVision 2100 Multilabel Reader (PerkinElmer Life Sciences) at Excitation Filter 320, Emission Europium Filter 615, Emission APC Filter 665, Dichroic Mirror D400/D630.

TR-FRET signal was determined by calculating the ratio of 665 nm by 615 nm and IC_{50} values of compounds of the invention were determined by the non-linear regression analysis of dose response curves.

References which relate to the above-referenced assay include: Kallen *et al. Structure*, **2002,** *10*, 1697-1707; Stehlin *et al. EMBO J* **2001**, *20*, 5822-5831; and Zhou *et al. Mol Endocrinol* **1998**, *12*, 1594-1604.

Table 1. RORC2 FRET Data

Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)	Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)	Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
1	5.8	8	7.3	15	15.9
2	17.9	9	8.7	16	131.8
3	386.9	10	42.9	17	53.4
4	590.3	11	34.6	18	26.1
5	105.9	12	24.3	19	40.6
6	4.2	13	19.8	20	246
7	3.4	14	79.6	21	1436

Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
22	384
23	334
24	246
25	31.6
26	87.0
27	1417
28	88.1
29	56.2
30	14.3
31	121.3
32	35.5
33	7.6
34	100
35	21.6
36	295
37	34.1
38	910
39	53.9
40	380
41	327
42	953
43	1026

Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
44	624
45	3461
46	1447
47	3406
48	211
49	1381
50	1427
51	871
52	1108
53	124
54	8.0
55	18.2
56	638
57	756
58	256
59	330
60	216
61	335
62	425
63	193
64	5.8
65	37.3

Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
66	7.0
67	11.4
68	6.5
69	270
70	7.2
71	23.9
72	127.9
73	67.7
74	53.0
75	14.7
76	22.9
77	50.5
78	1074
79	199
80	259
81	335
82	3958
83	23.4
84	214
85	859
86	>20000
87	>20000

Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
88	5
89	14.2
90	13.9
91	9.8

Example	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
92	10.5
93	4.9
94	13.1
95	46.8

Example 97

Assay of Gal4-RORC2 activity by luciferase reporter

The activity of compound of the invention can be also be determined by a luciferase reporter Gal4-RORC2 activity assay. In general, Neuro2A cells (murine neuroblastoma cell line obtained from HPACC, cat #89121404) are transiently transfected with a mammalian expression vector (pM) containing Gal4-RORC2 LBD and a Gal4-responsive reporter gene containing firefly luciferase (5xGAL4UAS-Luc3). Gal4-RORC2 LBD is constitutively active in the transfected Neuro2a cells, resulting in a robust luciferase response in the absence of stimulation. Upon treatment with an RORC2 inhibitor the transcriptional response is decreased and the magnitude of the decrease in response is dose-dependently related to the intrinsic efficacy of the inhibitor.

Specifically, the growth medium was composed by MEM EBS w/o L-glutamine, 10% (v/v) FBS, 2 mM L-glutamine and 1x non-essential aminoacid (NEAA); the seeding medium was composed by MEM EBS w/o L-glutamine, w/o phenol red, 4% (v/v) FBS, 2 mM L-glutamine, 1x NEAA, 1% Penicillin (10,000 U/mL)/Streptomycin (10,000 µg/mL); and the assay medium was composed by MEM EBS w/o L-glutamine, w/o phenol red, 4% (v/v) FBS, 2 mM L-glutamine, 1x NEAA, 1% Penicillin (10 000 U/mL)/Streptomycin (10 000 µg/mL). In addition, Neuro2A cells were cultured in growth medium in humidified chambers at 37°C and 5% CO_2 using standard tissue culture procedures.

On day one of the assay, cells were seeded and transfected. Specifically, Neuro2A cells were suspended in seeding medium and mixed with plasmids and transfection reagent which

was dissolved in OptiMEM I reduced serum medium (InVitrogen), and then seeded to 384-well plates (Corning, Black, Clear bottom) in 40 µL/well containing 12,500 cells, 17,25 ng Gal4-Luc3, 5,75 ng either empty pM vector ('no receptor control' wells) or pM-Gal4RORgamma-LBD, and 0,11 µL Lipofectamine2000.

On day two of the assay, the cells were treated with compounds of the invention. Specifically, the treatment was started 20-24 hours after seeding and transfection of the cells. Compounds of the invention were serially diluted in a 384-well polypropylene plate with assay medium containing 0.5% (v/v) DMSO at 5x final assay concentration. 10 µL of the compounds (or 0.5% DMSO in assay medium for 'no compound control' wells) were transferred from the dilution plate to the 384-format cell plate such that final assay volume was 50 µL and final DMSO concentration was 0.1% (v/v), followed by incubation for 20-24 hours in humidified chambers at 37°C and 5% CO_2

On day three of the assay, luminescence was measured and the results analyzed. Specifically, 10 µL of SteadyLite Plus reagent (Perkin Elmer) was added to each well. The cell plates were incubated at room temperature for 15 min in the dark before reading of luminescence on the MicroBeta Trilux (Wallac). IC_{50} values of the compounds tested was determined by the non-linear regression analysis of dose response curves.

References which relate to the above-referenced assay include: Stehlin-Gaon *et al. Nature Structural Biology* **2003**, *10*, 820-825; Wang et al. *J Biol Chem.* **2010**, *285(7)*, 5013-5025; Kumar *et al. Mol Pharmacol.* **2010,** *77(2)*, 228-36.

Example 98

Assay of IL-17 Production from human Th17 cells

The activity of compound of the invention can be also be determined by an IL-17 production from human Th17 cells assay. In general, this assay measures blockade of IL-17 production, the signature cytokine of T helper 17 (Th17) cells, by compounds. Purified human CD4+ T cells are stimulated with anti-CD3 + anti-CD28 and incubated with a cytokine cocktail that induce their differentiation into Th17 in the absence or presence of various concentrations

of compound. After 6 days, IL-17A concentration is measured in the cell culture supernatant with an ELISA kit (MSD).

Preparation of human CD4+ T cells. CD4+ T cells were purified from buffy coats from healthy donors (obtained from Massachusetts General Hospital) by negative selection the following procedure: Mixing 25 mL of blood with 1 mL of Rosette Sep CD4+ T cell enrichment cocktail (StemCell Technologies) followed by application of a layer of 14 mL Ficoll Paque Plus (Amersham GE Healthcare) and subsequent centrifugation at 1200 g for 20 min at room temperature. The Ficoll layer was then harvested and washed with phosphate saline buffer containing 2% (v/v) fetal bovine serum and cells were resuspended with RPMI medium containing 10 % (v/v) fetal bovine serum and 10% (v/v) DMSO, frozen and kept in LN2 until used.

On the first day of the assay, a vial containing 10^7 CD4+ T cells is thawed rapidly in 37°C water bath, immediately transferred into 20 mL X-Vivo 15 medium (Lonza), is spun for 6 min at 300xg, the supernatant is discarded, and the resulting pellet is re-suspended at 10^6 cells/mL in 50 mL fresh X-Vivo 15 medium, followed by storage overnight in a tissue culture vessel in a humidified chamber at 37ºC and 5% CO_2. Serial dilutions of compounds of the invention are prepared at 10x final concentration in X-Vivo15 medium containing 3% (v/v) DMSO.

On the second day of the assay, a 384-well tissue culture plate was coated with 10 µg/mL anti-hCD3 (eBioscience) at 50 µL/well. After 2 hours at 37°C, the supernatant is discarded and the coated plates are kept in a sterile tissue culture hood.

Cytokine plus anti-CD28 cocktail is prepared by mixing 25 ng/mL hIL-6 (Peprotech), 5 ng/mL hTGFbeta1 (Peprotech), 12.5 ng/mL IL-1beta (Peprotech), 25 ng/mL hIL-21, 25 ng/mL hIL-23 (R&D Systems), and 1 ug/mL anti-hCD28 (eBioscience) in X-Vivo 15 medium. The cytokine plus anti-CD28 cocktail with CD4+ cells is prepared such that the cocktail is diluted 10-fold and cell density is 0.22 x 10^6/mL. The mixture is incubated 1 hour at 37°C.

90 µL (20,000 cells) dispensed per well in the anti-hCD3 coated plate prepared as noted above.

10uL 10x compound is added per well (final DMSO=0.3%) from the compound plate that was previously prepared, followed by 6 days of incubation in a tissue culture vessel in a humidified chamber at 37°C and 5% CO_2.

On day six of the assay, production of IL-17A in 10 uL of the supernatant is determined by sandwich ELISA using 384w hIL17 MSD plates following the manufacturer's protocol. Measurement is carried out in a Sector Imager 6000 by the same manufacturer. Signal units from the instrument are converted to pg/mL using a calibration curve with known amounts of IL-17A. IC_{50} values of test compounds are determined by the non-linear regression analysis of dose response curves.

A reference which relates to the above-referenced assay is: Yang *et al. Nature* **2008**, *454*, 350-352.

Example 99

Inhibition of Superantigen-induced Th17 cytokine production

Exotoxins called "superantigens" are among the most powerful T cell activators. Superantigens bind to the cell surface of major histocompatibilty complex (MHC) molecules, without intracellular processing. They stimulate T cells via the T cell receptor, irrespective of the antigen specificities. Therefore, bacterial superantigens are able to activate a large pool of CD4+ as well as CD8+ T cells in contrast to the low T cell frequency for conventional antigens. CD4+ T cells can be classified into various subsets (Th0, Th1, Th2, Th17) based on their respective cytokine secretion profiles. Th0 cells are uncommitted naïve precursor cells that primarily produce IL-2 upon stimulation. Th0 cells upon activation can differentiate into Th1, Th2, or the Th17 subset depending on the local cytokine milieu. Th1 cells mainly produce Inf-γ; Th2 cells, IL-4, IL-5, and IL-13, and Th17 cells, IL-17, and IL-22. During a classical immune response, the differentiation of T helper subset occurs over days, or longer. In the superantigen in-vivo model in mice injection of superantigen triggers a rapid transcription and translation of the various cytokines (i.e. IL-2, IL-4, Inf-γ, IL-17) of the different Th subsets after only 6 hours. A RORγt inhibitor given to animals prior to the superantigen stimulus would impair the Th17 cytokine profile without affecting the cytokine profile of the other Th subsets (Th0, Th1, Th2). The model uses approximately 8 week old C57BL/6, Balb/c, or C3H/HeJ mice which are dosed orally with compound 1 to 2 hours prior to superantigen injection on the day of

the experiment (Day 0) based on the pharmacokinetic (PK) profile of the compound. An optional dose may be given the day before superantigen injection (Day -1) to further inhibit the response if necessary. C57BL/6 and Balb/c mice will be sensitized 1 hour prior to supernatigen injection with approximately 25 mg/mouse D-Galactosamine intraperitoneally (C3H/HeJ mice do not need to be sensitized). Based on the literature superantigen is typically given at 10 µg/mouse intraperitoneally. Mice will be sacrificed at 3 hours for RNA analysis or up to 6 hours for cytokine analysis.

A reference which relates to the above-referenced assay is: Rajagopalan, G. *et. al. Physiol Genomics* **2009**, *37*, 279.

Example 100

Imiquimod Assay

Commercially available 5% imiquimod (IMQ) cream (3M Pharmaceuticals) is applied to the back and right ear of each experimental mouse for two consecutive days. Control mice are treated similarly with a commercially available vehicle cream. The experimental mice are then administered with RORγt inhibitors, and the control mice with vehicle, for 4 days. The ear thickness is measured on all days by digital micrometer (Mitutoyo). Tissues, such as ears and speens, are harvested on Day 5 for RNA analysis. Ear swelling and serum measurements are also made.

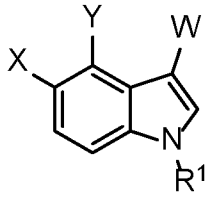
References describing aspects of this assay include: Van der Fits, L. *et al. J. Immunol.* **2009**, *182(9)*, 5836-45; Van Belle, A.B. *et al. J Immunol.* **2012**, *188(1)*, 462-9; Cai, Y. *et al. Immunity* **2011**, *35(4)*, 596-610; Fanti, P.A. *et al. Int. J. Dermatol.* **2006**, 45(12), 1464-5; Swindell, W.R. *et al. PLoS One* **2011**, *6(4)*, e18266; and Roller, A. *et al. J. Immunol.* **2012**, *189(9)*, 4612-20.

INCORPORATION BY REFERENCE

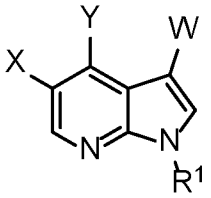
All publications, patents and patent applications mentioned in this specification are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication, patent or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

We claim:

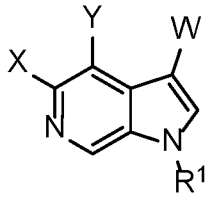
1. A compound of Formulae I, II, III, IV, V, VI or VII:



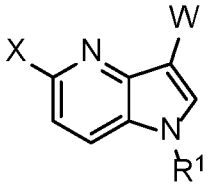
I



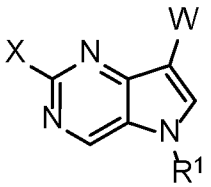
II



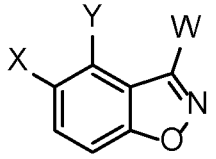
III



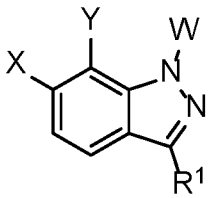
IV



V



VI

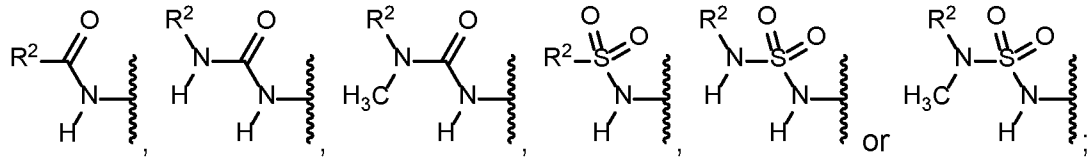


VII

or a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein,

Y is hydrogen, halo, cyano, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3) hydroxyalkyl, (C_1-C_5)alkenyl, (C_1-C_3)haloalkyl, (C_1-C_3) hydroxyhaloalkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkoxy or (C_1-C_3)haloalkoxy;

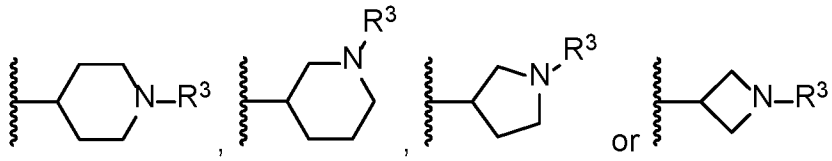
R^1 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)hydroxyalkyl or (C_1-C_6)haloalkyl;

X is  ;

R^2 is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, -OR, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, $-C(=O)NR_2$, -N(R)C(=O)R, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$;

R is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$cyanoalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl or $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl; or where a nitrogen is substituted with two R groups they may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl which, when so formed, may be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$cyanoalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl and =O;

A is independently selected for each occurrence from the group consisting of $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, $-C(=O)NR_2$, -N(R)C(=O)R, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ and $-N(R)S(=O)_2R$;

W is  , optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$hydroxyalkyl and $(C_1$-$C_6)$haloalkyl;

R^3 is $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)N(R^5)_2$ or $-S(=O)_2R^4$, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylthio, $(C_1$-$C_4)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$;

R^4 is hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$haloalkoxy, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylthio, $(C_1$-$C_6)$haloalkylthio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A and $-CH_2A$; and

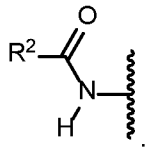
R^5 is independently selected for each occurrence from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl, $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_8)$heterocycloalkyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, aryl and heteroaryl, optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$haloalkyl, $(C_1$-$C_4)$cyanoalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$hydroxyalkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-

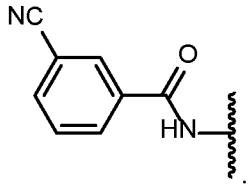
C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)haloalkoxy, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)haloalkylthio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A and -$CH_2$A; or where a nitrogen is substituted with two R^5 groups may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated C_{3-8}heterocycloalkyl which, when so formed, may be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_4)alkyl, halo, hydroxyl, (C_1-C_4)hydroxyalkyl, (C_1-C_4)haloalkyl and =O.

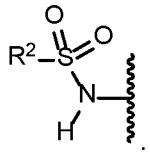
2. The compound of claim 1, wherein the compound is represented by Formula I or Formula II, or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically active metabolites, pharmaceutically acceptable prodrugs, or pharmaceutically acceptable solvates thereof.

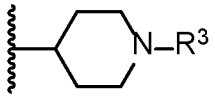
3. The compound of claim 2, wherein R^1 is hydrogen or methyl.

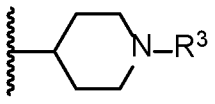
4. The compound of claim 3, wherein Y is hydrogen or methyl.

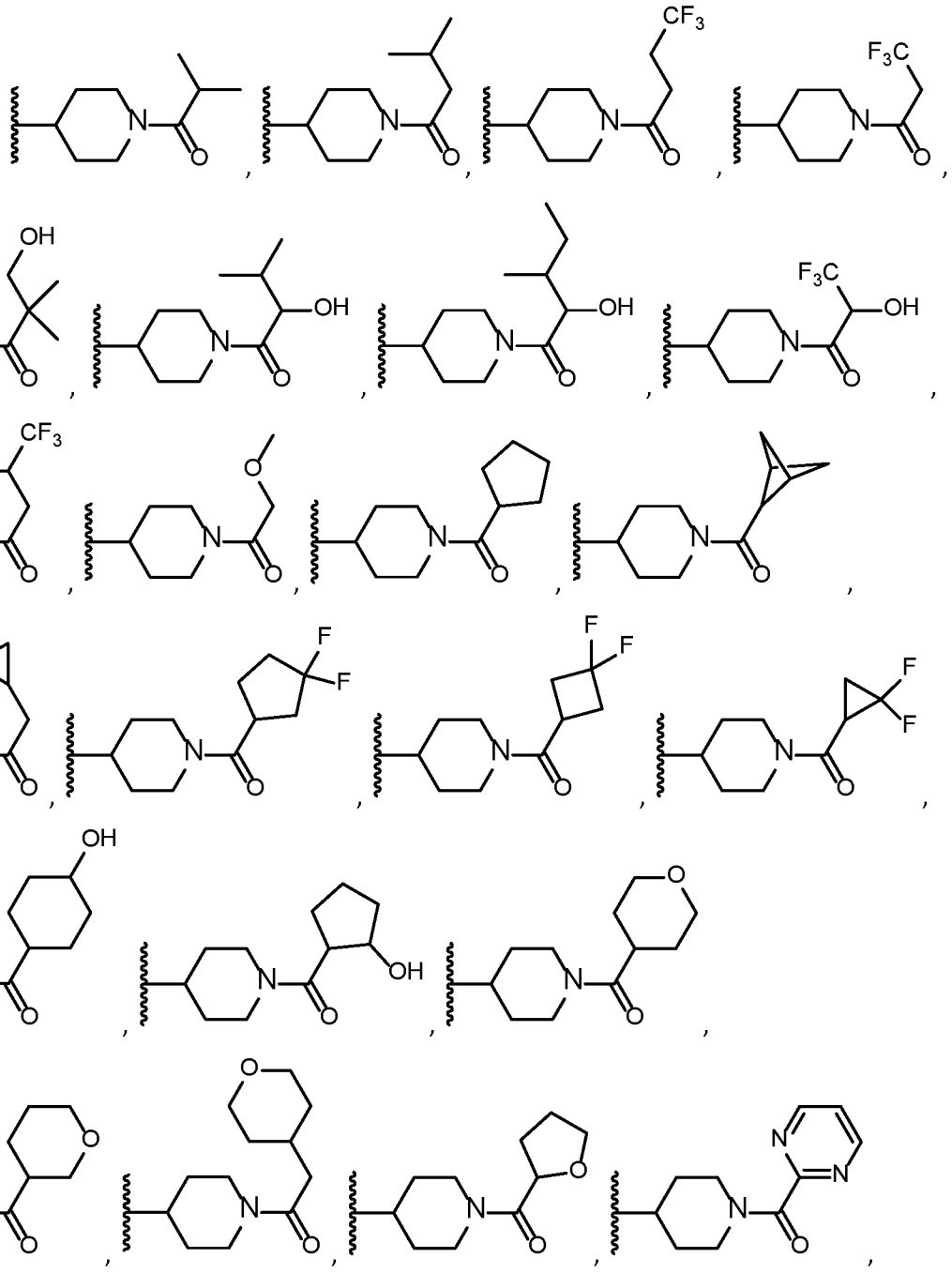
5. The compound of any one of claims 1-4, wherein X is  .

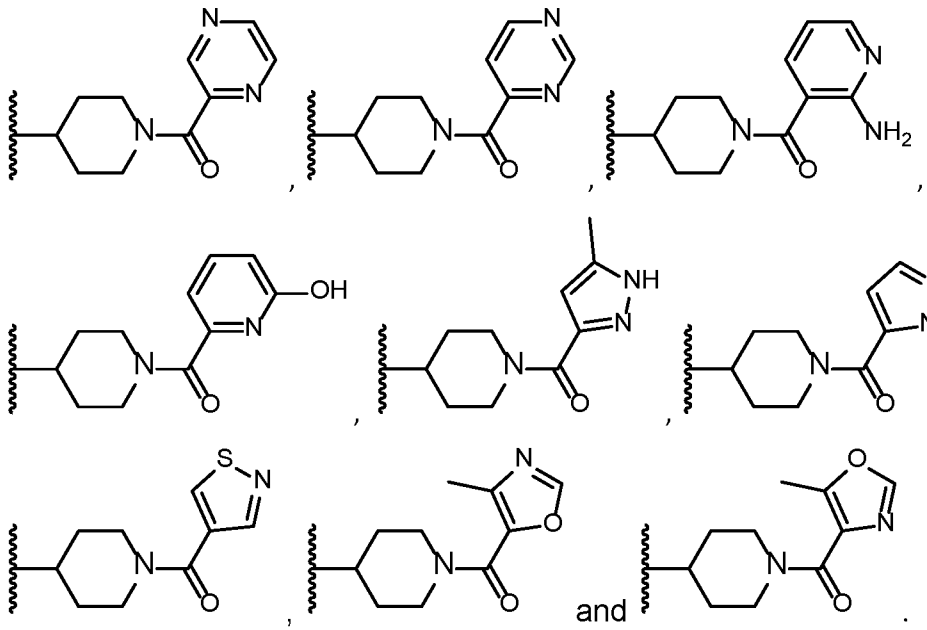
6. The compound of any one of claims 1-4, wherein X is  .

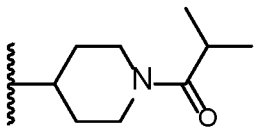
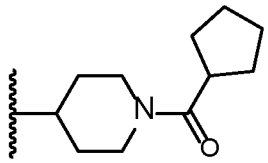
7. The compound of any one of claims 1-4, wherein X is  .

8. The compound of any one of claims 1-7, wherein W is  optionally substituted with one, two, three, four or five substitutents independently selected for each occurrence from the group consisting of halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)hydroxyalkyl and (C_1-C_6)haloalkyl.

9. The compoundof any one of claims 1-7, wherein W is  ; and R^3 is -C(=O)R^4.

10. The compound of any one of claims 1-7, wherein W is selected from the group consisting of 



11. The compound of any one of claims 1-7, wherein W is  or  .

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-11, or a pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof, admixed with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or dilutant.

13. A method of inhibiting RORC2 comprising of administering to a patient an effective amount of a pharmaceutical composition of claim 12.

14. A method for treating an immune disorder or inflammatory disorder comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of claim 12.

15. The method of claim 14, wherein the disorder is an inflammatory disorder.

16. The method of claim 14, wherein the disorder is an autoimmune disorder.

17. The method of claim 14, wherein the disorder is rheumatoid arthritis, psoriasis, chronic graft-versus-host disease, acute graft-versus-host disease, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, Celiac Sprue, idiopathic thrombocytopenic thrombotic purpura, myasthenia gravis, Sjogren's syndrome, scleroderma, ulcerative colitis, asthma, epidermal hyperplasia, cartilage inflammation, bone degradation, arthritis, juvenile arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, juvenile ankylosing spondylitis, juvenile enteropathic arthritis, juvenile Reter's Syndrome, SEA Syndrome, juvenile dermatomyositis, juvenile psoriatic arthritis, juvenile scleroderma, juvenile systemic lupus erythematosus, juvenile vasculitis, pauciarticular rheumatoid arthritis, polyarticular rheumatoid arthritis, systemic onset rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, enteropathic arthritis, reactive arthritis, Reter's Syndrome, dermatomyositis, psoriatic arthritis, vasculitis, myolitis, polymyolitis, dermatomyolitis, osteoarthritis, polyarteritis nodossa, Wegener's granulomatosis, arteritis, polymyalgia rheumatica, sarcoidosis, sclerosis, primary biliary sclerosis, sclerosing cholangitis, dermatitis, atopic dermatitis, atherosclerosis, Still's disease, chronic obstructive pulmonary disease, Guillain-Barre disease, Type I diabetes mellitus, Graves' disease, Addison's disease, Raynaud's phenomenon, autoimmune hepatitis, psoriatic epidermal hyperplasia, plaque psoriasis, guttate psoriasis, inverse psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, an immune disorder associated with or arising from activity of pathogenic lymphocytes, plaque psoriasis, guttate psoriasis, inverse psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, noninfectious uveitis, Behcet’s disease or Vogt–Koyanagi–Harada syndrome.

18. A compound or pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof according to any one of claims 1-11 for use in medicine.

19. A compound or pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof according to any one of claims 1-11, or a pharmaceutical composition of claim 12, for use in treating or ameliorating an immune disorder or inflammatory disorder mediated by RORC2 and/or IL-17.

20. The use of claim 19, wherein the disorder is an inflammatory disorder.

21. The use of claim 19, wherein the disorder is an autoimmune disorder.

22. The use of claim 19, wherein the disorder is rheumatoid arthritis, psoriasis, chronic graft-versus-host disease, acute graft-versus-host disease, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, Celiac Sprue, idiopathic thrombocytopenic thrombotic purpura, myasthenia gravis, Sjogren's syndrome, scleroderma, ulcerative colitis, asthma, epidermal hyperplasia, cartilage inflammation, bone degradation, arthritis, juvenile arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, juvenile ankylosing spondylitis, juvenile enteropathic arthritis, juvenile Reter's Syndrome, SEA Syndrome, juvenile dermatomyositis, juvenile psoriatic arthritis, juvenile scleroderma, juvenile systemic lupus erythematosus, juvenile vasculitis, pauciarticular rheumatoid arthritis, polyarticular rheumatoid arthritis, systemic onset rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, enteropathic arthritis, reactive arthritis, Reter's Syndrome, dermatomyositis, psoriatic arthritis, vasculitis, myolitis, polymyolitis, dermatomyolitis, osteoarthritis, polyarteritis nodossa, Wegener's granulomatosis, arteritis, polymyalgia rheumatica, sarcoidosis, sclerosis, primary biliary sclerosis, sclerosing cholangitis, dermatitis, atopic dermatitis, atherosclerosis, Still's disease, chronic obstructive pulmonary disease, Guillain-Barre disease, Type I diabetes mellitus, Graves' disease, Addison's disease, Raynaud's phenomenon, autoimmune hepatitis, psoriatic epidermal hyperplasia, plaque psoriasis, guttate psoriasis, inverse psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, an immune disorder associated with or arising from activity of pathogenic lymphocytes, plaque psoriasis, guttate psoriasis, inverse psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, noninfectious uveitis, Behcet’s disease or Vogt–Koyanagi–Harada syndrome.

23. A compound or pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically active metabolite, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically acceptable solvate thereof according to any one of claims 1-11 for use in combination with another pharmaceutical agent.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 February 2015 (05.02.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/015378 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 407/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 29/02* (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2014/063383

(22) International Filing Date:
24 July 2014 (24.07.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/861,709 2 August 2013 (02.08.2013) US

(71) Applicant: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors: **BLINN, James, Robert**; 693 Rolling Thunder Drive, O'Fallon, Missouri 63368 (US). **FLICK, Andrew, Christopher**; 49 Economy Road, Westbrook, Connecticut 06498 (US). **WENNERSTÅL, Göran, Mattias**; Sankt Mickelsgatan 149, SE-129 44 Hägersten (SE). **JONES, Peter**; 61 Henderson Street, Arlington, Massachusetts 02474 (US). **KAILA, Neelu**; 17 Augustus Road, Lexington, Massachusetts 02421 (US). **KIEFER, James, Richard, Jr.**; 2618 Prindle Road, Belmont, California 94002 (US). **KURUMBAIL, Ravi, G.**; 4 Harvest Glen, East Lyme, Connecticut 06333 (US). **MENTE, Scot, Richard**; 48 Arlmont Street, Arlington, Massachusetts 02476 (US). **MEYERS, Marvin, Jay**; 314 Oak Creek Farm Ct., Wentzville, Missouri 63385 (US). **SCHNUTE, Mark, Edward**; 10 Chase Path, Acton, Massachusetts 01720 (US). **THORARENSEN, Atli**; 581 Great Road, Stow, Massachusetts 01775 (US). **XING, Li**; 8 Great Rock Road, Lexington, Massachusetts 02421 (US). **ZAMARATSKI, Edouard**; Fredsgatan 2 B, SE-753 13 Uppsala (SE). **ZAPF, Christoph, Wolfgang**; 48 Kinder Circle, Marlborough, Massachusetts 01752 (US).

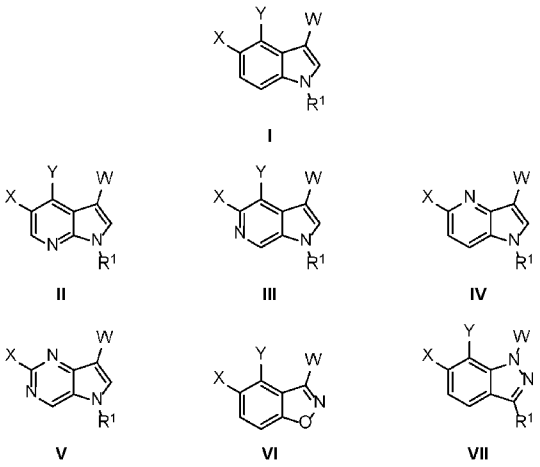
(74) Agent: **KLEIMAN, Gabriel, L.**; Pfizer Inc., 235 East 42nd. Street, Mail Stop 235/9/64, New York, New York 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROBICYCLOARYL RORC2 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF



(57) Abstract: The present invention provides compounds, pharmaceutical compositions, methods of inhibiting RORγ activity and/or reducing the amount of IL-17 in a subject, and methods of treating various medical disorders using such compounds and pharmaceutical compositions.

WO 2015/015378 A3

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(88) Date of publication of the international search report:
14 May 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D413/14 A61K31/454 A61K31/497 A61K31/506
A61K31/519 A61K31/5355 C07D401/04 C07D407/14 C07D413/04
C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 A61P29/02 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 832 650 A2 (LILLY CO ELI [US]) 1 April 1998 (1998-04-01) examples 18, 19, 21, 30-87, 97-202 -----	1-8,12
X	EP 0 842 934 A1 (LILLY CO ELI [US]) 20 May 1998 (1998-05-20) examples 2-133 -----	1-5,8,9, 12
X	US 2003/191124 A1 (MERCE-VIDAL RAMON [ES] ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) examples 10-16, 44-46, 52, 53 -----	1-4,6,7, 12
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 February 2015	24/02/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063383

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 708 008 A (AUDIA JAMES EDMUND [US] ET AL) 13 January 1998 (1998-01-13) column 10, lines 54-67 column 11, lines 23-46 column 12, lines 24-66 column 14, line 54 - column 16, line 29 column 17, lines 7-51 column 22, line 7 - column 26, line 2	1-5,7-9, 12
X	SANDRA A FILLA ET AL: "Novel Potent 5-HT1F Receptor Agonists: Structure-Activity Studies of a Series of Substituted N [3-(1-Methyl-4-piperidinyl)-1H pyrrolo[3,2,b]pyridin-5-yl]amides", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 46, no. 14, 3 June 2003 (2003-06-03), pages 3060-3071, XP008134552, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM030020M [retrieved on 2003-06-03] Compounds 2a-b, 3a-ff, 4a-b, 15a-b, 16a-c, 17a-e, 18a-c, 30a-b	1-9,12
X	FORBES I T ET AL: "CCR2B receptor antagonists: conversion of a weak HTS hit to a potent lead compound", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 10, no. 16, 21 August 2000 (2000-08-21), pages 1803-1806, XP004216003, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00347-4 compound 35	1-4,7,8, 12
X	ZHANG D ET AL: "Design, synthesis and evaluation of bicyclic benzamides as novel 5-HT1F receptor agonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 24, 20 December 2004 (2004-12-20), pages 6011-6016, XP004645145, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2004.09.079 compound 15	1,5,8,9, 12

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063383

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	JENNIE A. HUTTON ET AL: "Structure-Based Design of Potent and Selective Leishmania N -Myristoyltransferase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 20, 23 October 2014 (2014-10-23), pages 8664-8670, XP055169348, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm5011397 compound 7	1-5,8,9
A	WO 2012/139775 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]; STEENECK CHRISTOPH [DE]; KINZEL OLAF [] 18 October 2012 (2012-10-18) compounds 1/19, 1/30-1/36 the whole document	1-23
A,P	WO 2013/171729 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]) 21 November 2013 (2013-11-21) the whole document	1-23
A,P	WO 2013/178362 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]) 5 December 2013 (2013-12-05) the whole document	1-23
A	WO 2013/064231 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]) 10 May 2013 (2013-05-10) the whole document	1-23
A,P	WO 2014/026328 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BARR KENNETH JAY [US]; MACLEAN JOHN [US]; ZH) 20 February 2014 (2014-02-20) the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2014/063383

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 10-23(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-8, 10-23(all partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 1-4, 6 and 8 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).
D1 discloses examples 18, 19, 21, 30-87 and 97-202 which are seen as novelty hindering for claims 1-8 and 12 under Article 33(2) PCT.
D2 discloses examples 2-133 which are seen as novelty hindering for claims 1-5, 8, 9 and 12 under Article 33(2) PCT.
D3 discloses examples 10-16, 44-46, 52 and 52 which are seen as novelty hindering for claims 1-4, 6, 7 and 12 under Article 33(2) PCT.
D4 discloses on column 10 lines 54-67, column 11 lines 23-43, column 12 lines 24-66, column 14 line 54 to column 16 line 29,column 17 lines 7-51 and column 22 line 7 to column 26 line 2 compounds which are seen as novelty hindering for claims 1-5, 7, 8, 9 and 12 under Article 33(2) PCT.
D5 discloses compounds 2a-b, 3a-ff, 4a-b, 15a-b, 16a-c, 17a-e, 18a-c, 30a-b which are seen as novelty hindering for claims 1-9 and 12 under Article 33(2) PCT.
D6 discloses compound 35 which is seen as novelty hindering for claims 1-4, 7, 8 and 12 under Article 33(2) PCT.
The applicant was invited to file a statement indicating the subject-matter to be searched within the time limit indicated in the present communication. A possible scope of search to be performed could be the scope of claim 9 and on the examples of the application. The applicant did not reply to this invitation, thus the search has carried out on the scope of claim 9 and the examples of the invention.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/063383

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0832650 A2	01-04-1998	AU 4074897 A	14-04-1998
		EP 0832650 A2	01-04-1998
		WO 9811895 A1	26-03-1998
EP 0842934 A1	20-05-1998	AT 253063 T	15-11-2003
		AU 5435298 A	03-06-1998
		CA 2271272 A1	22-05-1998
		CO 4910133 A1	24-04-2000
		DE 69725825 D1	04-12-2003
		DE 69725825 T2	12-08-2004
		DK 0842934 T3	08-03-2004
		EP 0842934 A1	20-05-1998
		ES 2210463 T3	01-07-2004
		ID 18883 A	20-05-1998
		JP 2001503774 A	21-03-2001
		NO 991974 A	26-04-1999
		PE 14199 A1	12-02-1999
		PT 842934 E	31-03-2004
		US 5817671 A	06-10-1998
		US 5919936 A	06-07-1999
		US 5998622 A	07-12-1999
		WO 9820875 A1	22-05-1998
		ZA 9709961 A	05-05-1999
US 2003191124 A1	09-10-2003	AR 037288 A1	03-11-2004
		AT 319684 T	15-03-2006
		AT 428694 T	15-05-2009
		BR 0214243 A	21-12-2004
		CA 2466965 A1	22-05-2003
		CN 1599718 A	23-03-2005
		CO 5590895 A2	30-12-2005
		DE 60209779 T2	16-11-2006
		DK 1445252 T3	19-06-2006
		EC SP045105 A	23-07-2004
		EP 1445252 A1	11-08-2004
		EP 1666462 A1	07-06-2006
		ES 2187300 A1	16-05-2003
		ES 2249129 A1	16-03-2006
		ES 2259387 T3	01-10-2006
		ES 2322068 T3	16-06-2009
		HK 1070053 A1	28-07-2006
		HR P20040429 A2	30-06-2005
		HU 0402317 A2	28-02-2005
		IS 7263 A	13-05-2004
		IS 8698 A	05-12-2007
		JP 4416505 B2	17-02-2010
		JP 5132649 B2	30-01-2013
		JP 2005513016 A	12-05-2005
		JP 2009298819 A	24-12-2009
		KR 20040071685 A	12-08-2004
		MA 27093 A1	20-12-2004
		MX PA04004601 A	13-08-2004
		NZ 533136 A	27-01-2006
		NZ 543393 A	27-04-2007
		PT 1445252 E	31-07-2006
		PT 1666462 E	07-05-2009
		RS 41104 A	27-10-2006
		RU 2293082 C2	10-02-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/063383

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SG 146442 A1	30-10-2008
		SI 1445252 T1	30-06-2006
		TW I275585 B	11-03-2007
		UA 78252 C2	15-03-2007
		US 2003191124 A1	09-10-2003
		US 2005032791 A1	10-02-2005
		US 2006258653 A1	16-11-2006
		US 2007167448 A1	19-07-2007
		WO 03042175 A1	22-05-2003
		ZA 200404073 A	31-05-2006
US 5708008 A	13-01-1998	AR 002971 A1	27-05-1998
		AT 198332 T	15-01-2001
		AU 702322 B2	18-02-1999
		AU 5311296 A	08-10-1996
		BR 9601061 A	06-01-1998
		CA 2215322 A1	26-09-1996
		CN 1184425 A	10-06-1998
		CZ 9702888 A3	18-02-1998
		DE 69611315 D1	01-02-2001
		DE 69611315 T2	31-05-2001
		DK 0733628 T3	05-02-2001
		EP 0733628 A1	25-09-1996
		ES 2153078 T3	16-02-2001
		GR 3035487 T3	31-05-2001
		HU 9800417 A2	28-06-1999
		JP H11502816 A	09-03-1999
		NO 974220 A	04-11-1997
		NZ 305166 A	23-12-1998
		PL 322843 A1	16-02-1998
		PT 733628 E	29-06-2001
		TR 9700993 T1	21-03-1998
		US 5708008 A	13-01-1998
		US 5962474 A	05-10-1999
		WO 9629075 A1	26-09-1996
WO 2012139775 A1	18-10-2012	AR 086019 A1	13-11-2013
		EP 2511263 A1	17-10-2012
		EP 2697197 A1	19-02-2014
		US 2014142082 A1	22-05-2014
		WO 2012139775 A1	18-10-2012
WO 2013171729 A2	21-11-2013	NONE	
WO 2013178362 A1	05-12-2013	AU 2013270036 A1	27-11-2014
		CA 2873877 A1	05-12-2013
		TW 201400465 A	01-01-2014
		UY 34832 A	31-12-2013
		WO 2013178362 A1	05-12-2013
WO 2013064231 A1	10-05-2013	NONE	
WO 2014026328 A1	20-02-2014	WO 2014026328 A1	20-02-2014
		WO 2014028597 A2	20-02-2014

DERIVADOS DE HETEROBICICLOARIL COMO INHIBIDORES RORC2 Y METODOS DE USO DE LOS MISMOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se informa que los receptores huérfanos relacionados con retinoide (ROR) tienen una función importante en numerosos procesos biológicos. En la literatura se describieron las investigaciones científicas relacionadas con cada uno de los receptores huérfanos relacionados con retinoide RORα, RORβ y RORγ. Las investigaciones continuas en este campo son incentivadas por la promesa de desarrollar nuevos agentes terapéuticos para tratar trastornos médicos asociados a la actividad del receptor huérfano relacionado con retinoide.

Se conoce que RORγ se expresa en una alta concentración en diversos tejidos, tales como timo, riñón, hígado, músculos y algunos tejidos adiposos. Se identificaron dos isoformas de RORγ que se denominan γ1 e γ2 (también denominadas RORγt). Se informó que la expresión de la isoforma γ2 aparece, por ejemplo, en timocitos doble-positivos. Los compuestos capaces de modular la actividad de RORγt proveen un beneficio terapéutico en el tratamiento de múltiples trastornos médicos, que incluye los trastornos inmunitarios e inflamatorios.

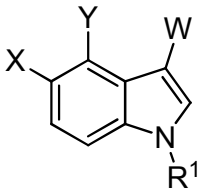
Millones de pacientes en todo el mundo se ven afectados por numerosos trastornos inmunitarios e inflamatorios. Se realizaron importantes avances para el tratamiento de estos trastornos. No obstante, las terapias actuales no proporcionan resultados satisfactorios a todos los pacientes, debido, por ejemplo, a efectos secundarios perjudiciales o a una eficacia insuficiente. Los tratamientos para los trastornos inmunitarios e inflamatorios varían según el trastorno médico particular y, frecuentemente, incluyen el uso de fármacos inmunosupresores. En ciertas instancias, se puede utilizar cirugía (por ejemplo, esplenectomía), plasmaferesis o radiación.

Un ejemplo de trastorno inmunitario que requiere una terapia mejorada es la psoriasis. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T que afecta aproximadamente de 2 % a 3% de los adultos y tiene un impacto negativo sustancial en la calidad de vida de los pacientes que padecen este trastorno. Las placas que resultan de la psoriasis pueden ser dolorosas y visualmente poco atractivas. Se desarrollaron diversos tratamientos terapéuticos en un intento para tratar la psoriasis. Sin embargo, las terapias tradicionales para la psoriasis frecuentemente presentan efectos adversos tóxicos.

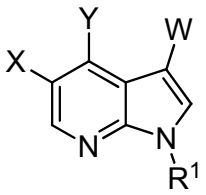
En consecuencia, existe la necesidad de encontrar tratamientos mejorados para la psoriasis, así como para otros trastornos inmunitarios e inflamatorios. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

SÍNTESIS

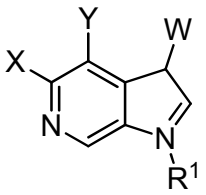
La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, métodos para inhibir la actividad de RORγ y/o reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto, y métodos para tratar los diversos trastornos médicos usando estos compuestos. En particular, un aspecto de la invención se refiere a compuestos representados por las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII:



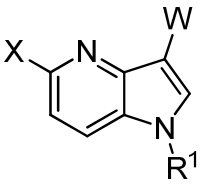
I



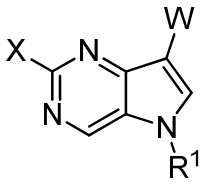
II



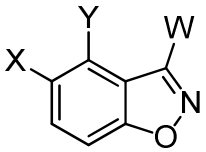
III



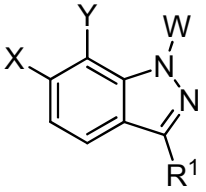
IV



V



VI



VII

y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y sus solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en donde R, X, Y y W son como se definen en la Descripción Detallada.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno médico. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII, o una sal o solvato de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, como se describe en la Descripción Detallada. Se pueden tratar una gran cantidad de trastornos mediante el uso de los compuestos descritos en la presente. Por ejemplo, los

compuestos descritos en la presente se pueden usar para tratar un trastorno inmunitario o inflamatorio, tal como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped crónica, enfermedad del injerto contra el huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, esclerodermia, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidérmica y otros trastornos médicos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, métodos para inhibir la actividad de RORγ y/o reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto, y usos terapéuticos de tales compuestos y composiciones farmacéuticas. La práctica de la presente invención emplea, salvo indicación en contrario, técnicas convencionales de la química orgánica, la farmacología, la biología molecular (que incluye técnicas recombinantes), la biología celular, la bioquímica y la inmunología. Estas técnicas se explican en la literatura, por ejemplo, en "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel *et al*., eds., 1987, y actualizaciones periódicas); y "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan *et al.,* eds., 1991), cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Los diversos aspectos de la invención se describen más adelante en secciones; no obstante, los aspectos de la invención que se describen en una sección particular no se limitarán a ninguna sección particular. Además, cuando una variable no está acompañada por una definición, se aplicará la definición previa de los controles de la variable.

Definiciones

Se debe entender que la descripción general anterior y la descripción detallada siguiente tienen fines ejemplificativos y explicativos únicamente, y no restringen ningún objeto reivindicado. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, la forma singular “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluyen" e "incluido" no tienen carácter limitativo.

Se debe entender que los métodos y las composiciones descritos en la presente no se limitan a la metodología, los protocolos, las líneas celulares, los constructos ni a los reactivos descritos en la presente, y como tales, pueden variar. Cabe aclarar también que la terminología utilizada en la presente tiene la finalidad de describir las formas de realización particulares únicamente, y no pretende limitar el alcance de los métodos y las composiciones descritas en la presente, que solo se verán limitados por las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones y las patentes mencionadas en la presente se incorporan a modo de referencia en su totalidad, a los fines de describir, por ejemplo, los constructos y las metodologías que se describen en las publicaciones y que se pueden utilizar en relación con los métodos, las composiciones y los compuestos descritos en la presente.

Los nombres químicos, los nombres comunes y las estructuras químicas se pueden usar de manera indistinta para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico usando tanto una estructura química como un nombre químico, y existe una ambigüedad entre la estructura y el nombre, predominará la estructura.

"ROR" representa Receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico. Existen tres formas de ROR, ROR-α, -β, y -γ, y cada una es codificada por un gen diferente (RORA, RORB y RORC, respectivamente). Existen dos subtipos de RORC: 1 y 2. El subtipo 2 también se denomina "t". El gen RORC humano también se denomina TOR; RORG; RZRG; NRIF3; y RZR-GAMMA. La proteína humana RORC también se denomina receptor nuclear ROR-gamma; receptor nuclear RZR-gamma; receptor gamma con fijación al ácido retinoico; receptor gamma huérfano relacionado con retinoide; receptor C huérfano relacionado con RAR, isoforma a; variante del receptor nuclear huérfano relacionado con RAR 2; miembro 3 del grupo F de la subfamilia 1 de receptores nucleares. Como se usa en la presete, "RORγ" y "RORC2" se utilizan de manera indistinta para referirse a la proteína de un gen RORC subtipo 2.

Como se usa en la presente, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede ocasionar un aumento o una disminución de la magnitud de cierta actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas formas de realización, un modulador es un inhibidor que reduce la magnitud de una o más actividades de una molécula. En ciertas formas de realización, un inhibidor evita completamente una o más actividades de una molécula. En ciertas formas de

realización, un modulador es un activador que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertas formas de realización, la presencia de un modulador ocasiona una actividad que no se produce en ausencia del modulador.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo que no es carbono ni hidrógeno. En general, los heteroátomos se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En formas de realización en las que dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos pueden ser todos iguales entre sí, o algunos de los dos o más heteroátomos, o su totalidad, pueden ser diferentes de los demás.

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo mediante la eliminación de un hidrógeno) que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (que incluye n-propilo e isopropilo), butilo (que incluye n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo y alcoxi, respectivamente, en donde al menos un hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno. En ciertas formas de realización donde dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otras formas de realización en donde dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí.

El término "fluoroalquilo," como se usa en la presente, se refiere al grupo alquilo en donde al menos un hidrógeno se reemplaza por un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" puede ser un solo anillo que, en general, contiene de 3 a 6 átomos del anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De manera alternativa, el cicloalquilo puede ser 2 o 3 anillos fusionados juntos, tales como biciclo[4.2.0]octano y decalinilo, y también puede denominarse "bicicloalquilo".

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o 2 o 3 anillos fusionados. El sustituyente de arilo puede tener de 6 a 18 átomos de carbono. Por ejemplo, el sustituyente de arilo puede tener de 6 a 14 átomos de

carbono. El término "arilo" se puede referir a sustituyentes, tales como fenilo, naftilo y antracenilo. El término “arilo” también incluye sustituyentes, tales como fenilo, naftilo y antracenilo, que se fusionan a un anillo (C_4-C_{10})carbocíclico, tal como un anillo C_5 o C_6 carbocíclico, o a un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde un grupo que tiene dicho grupo arilo fusionado como sustituyente se fija a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando el grupo arilo fusionado se sustituye con uno o más sustituyentes, uno o más de los sustituyentes se fijan a un carbono aromático del grupo arilo fusionado, a menos que se especifique lo contrario. El anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros o (C_4-C_{10})carbocíclico fusionado se puede sustituir opcionalmente con halógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_{10})cicloalquilo o =O. En consecuencia, los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como “tetralinilo”), indenilo, isoindenilo, indanilo, antracenilo, fenantrenilo, benzonaftenilo (también conocido como “fenalenilo”) y fluorenilo.

En algunos casos, la cantidad de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante la expresión “A-B miembros”, en donde A es la cantidad mínima y B es la cantidad máxima de átomos que forman la porción cíclica del sustituyente. En consecuencia, por ejemplo, el heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluso uno o más heteroátomos, en la porción cíclica del heterocicloalquilo.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a OH.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") significa CN.

El término "tio" significa S.

Los términos “halógeno” y "halo" se refieren a flúor (que puede representarse como -F), cloro (que puede representarse como -Cl), bromo (que puede representarse como -Br) o yodo (que puede representarse como -I). En una forma de realización, el halógeno es cloro. En otra forma de realización, el halógeno es flúor. En otra forma de realización, el halógeno es bromo.

Los términos “heterocicloalquilo” y "heterociclilo" se usan de manera indistinta y se refieren a un sustituyente obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado que contiene un total de 4 a 14 átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), y la cantidad restante de átomos del anillo se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Por ejemplo, como se usa en la presente, la expresión "heterocicloalquilo de

4 a 10 miembros" significa que el sustituyente es un solo anillo con un total de 4 a 10 miembros. De manera alternativa, un heterocicloalquilo puede comprender 2 o 3 anillos fusionados juntos, en donde al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como átomo del anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente de heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente de heterocicloalquilo que se fija al grupo puede ser uno de los heteroátomos, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el heteroátomo o en donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente de heterocicloalquilo se sustituye, a su vez, con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente se puede fijar al heteroátomo o se puede fijar a un átomo de carbono del anillo, en donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que al menos un heteroátomo, o en donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del heteroátomo.

El término “heteroarilo” se refiere a un sustituyente que se obtiene mediante la eliminación de un hidrógeno de una estructura de anillo aromática que contiene de 5 a 14 átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), y los átomos del anillo restantes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un solo anillo, o 2 o 3 anillos fusionados. Los ejemplos de sustituyentes de heteroarilos incluyen, entre otros: Sustituyentes del anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes del anillo de 5 miembros, tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo y isotiazolilo; sustituyentes del anillo fusionado de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y sustituyentes del anillo fusionado de 6/6 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente de heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente de heteroarilo que se fija al grupo puede ser al menos un heteroátomo, o puede ser átomo de carbono del anillo, en donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que al menos un heteroátomo o en donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de al menos un heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente de heteroarilo a su vez se sustituye con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente se pueden fijar al heteroátomo o se pueden fijar a un átomo de carbono del anillo, en

donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el heteroátomo o en donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del heteroátomo. El término “heteroarilo” también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina.

En esta memoria descriptiva, los términos “sustituyente”, “radical” y “grupo” se usan indistintamente.

Si un grupo de sustituyentes se describe de manera colectiva como que se sustituye opcionalmente con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes no sustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no se sustituyen con los sustituyentes opcionales, y/o (3) sustituyentes sustituibles que se sustituyen con uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si un sustituyente se describe como que “puede sustituirse” o que es opcionalmente sustituido con hasta una cantidad particular de sustituyentes que no son hidrógeno, ese sustituyente puede ser (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta esa cantidad particular de sustituyentes que no son hidrógeno o con hasta la cantidad máxima de posiciones sustituibles en el sustituyente, la que sea menor. En consecuencia, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes que no son hidrógeno, cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles puede sustituirse opcionalmente solo con hasta tantos sustituyentes que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Por ejemplo, tetrazolilo (que solo tiene una posición sustituible) se podría sustituir opcionalmente con hasta un sustituyente que no sea hidrógeno. En otro ejemplo, si un nitrógeno amino se describe como que puede sustituirse opcionalmente con hasta 2 sustituyentes que no son hidrógeno, el nitrógeno se sustituirá opcionalmente con hasta 2 sustituyentes que no son hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno amino se sustituirá opcionalmente con hasta solo 1 sustituyente que no es no hidrógeno si el nitrógeno amino es un nitrógeno secundario.

Un prefijo unido a un sustituyente de porciones múltiples solo se aplica a la primera porción. Por ejemplo, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos porciones: alquilo y cicloalquilo. Así, un prefijo (C_1-C_6) en (C_1-C_6)alquil(C_3-C_{10})cicloalquilo significa que la porción alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo (C_1-C_6) no describe una porción cicloalquilo. En otro ejemplo, el prefijo “halo” en haloalcoxialquilo indica que solo la porción alcoxi del sustituyente de alcoxialquilo se sustituye con uno o más sustituyentes de halógeno. Si la sustitución de halógeno solo

se produce en la porción alquilo, el sustituyente se podría describir como “alcoxihaloalquilo”. Si la sustitución de halógeno se produce en la porción alquilo y en la porción alcoxi, el sustituyente se podría describir como “haloalcoxihaloalquilo”.

Como se usan en la presente, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII pueden denominarse "compuestos de la invención." Estos términos también incluyen todas las formas de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII, que incluyen hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de aquel. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII y las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. Cuando el solvente o el agua se fijan estrechamente, el complejo tiene una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua se fijan débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.

Un "metabolito" de un compuesto descrito en la presente es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. Como se usa en la presente, el término "metabolizado" se refiere a la suma de los procesos (que incluye, entre otros, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas, tales como reacciones de oxidación) mediante los cuales una sustancia particular es modificada por un organismo. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que la uridinadifosfato glucuroniltransferasa cataliza la transferencia de una molécula del ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos de sulfhidrilos libres. Se puede obtener información adicional sobre el metabolismo en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9.ª edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente se pueden identificar mediante la administración de compuestos a un huésped y el análisis de muestras de tejidos del huésped, o mediante la incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y el análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos se conocen en el arte. En algunas formas de realización, los metabolitos de un compuesto se forman a través de procesos oxidativos y corresponden al compuesto que contiene hidroxi

correspondiente. En algunas formas de realización, un compuesto se metaboliza en metabolitos farmacológicamente activos.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se pueden preparar como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo.* Con frecuencia, los profármacos son útiles, porque en algunas situaciones, permiten una administración más sencilla que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que esto no sucede con el original. El profármaco puede también tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas respecto del fármaco original. Un ejemplo, entre otros, de un profármaco sería un compuesto descrito en la presente, que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de la membrana celular donde la solubilidad del agua es perjudicial para la mobilidad, pero que luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad del agua es beneficiosa. Otro ejemplo de un profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, donde el péptido se metaboliza para revelar la porción activa. En ciertas formas de realización, después de la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas formas de realización, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se modifica de modo tal que el compuesto activo será regenerado con la administración *in vivo*. El profármaco puede estar diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para disimular los efectos secundarios o la toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo de los fármacos *in vivo*, los expertos en el arte, una vez que se conoce el compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto. (Véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, pág. 1985).

Las formas de profármacos de los compuestos descritos en la presente, en

donde el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un derivado como se establece en la presente, se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en la presente pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

Con frecuencia, los profármacos son útiles, porque en algunas situaciones, permiten una administración más sencilla que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que esto no sucede con el original. El profármaco puede también tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas respecto del fármaco original. Los profármacos se pueden diseñar como derivados de fármacos reversibles, para ser usados como modificadores y mejorar el transporte de fármacos a los tejidos específicos de sitio. En algunas formas de realización, el diseño del profármaco aumenta la solubilidad del agua eficaz. Véase, por ejemplo, Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, todos los cuales se incorporan en la presente en su totalidad.

Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse usando una línea continua (), una cuña continua () o una cuña punteada (). El uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que están incluidos todos los esteroisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que solo se incluye el estereoisómero que se muestra. Es posible que los compuestos de la invención contengan más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de estos. El uso de una línea continua para representar enlaces con uno o más átomos

de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces con otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tiene como fin indicar la presencia de una mezcla de diastereómeros.

Los compuestos de estereoisómeros de la invención incluyen los isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como los enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros de rotación, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, que incluyen los compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo; y mezclas de estos (tales como racematos y pares de diastómeros). También se incluyen las sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando se cristaliza un racemato, es posible que se produzcan dos tipos diferentes de cristales. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un enantiómero simple.

La presente invención también incluye compuestos etiquetados de manera isotópica, que son idénticos a los enumerados en las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII de la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se halla habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl. Ciertos compuestos etiquetados de manera isotópica de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^{3}H y ^{14}O, son útiles en los ensayos de distribución en tejido sustrato y/o fármaco. Los isótopos titulados, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su sencilla preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, puede ser preferible en algunas circunstancias. Por lo general, los compuestos etiquetados de manera isotópica de la invención se pueden preparar

mediante los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que se encuentran más adelante, sustituyendo un reactivo etiquetado de manera isotópica con un reactivo etiquetado de manera no isotópica.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos. En función del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser beneficiosa, debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como una mejor estabilidad farmacéutica a diferente temperatura y humedad, o una solubilidad en agua o aceite deseable. En algunos casos, también se puede usar una sal de un compuesto como ayuda para el aislamiento, la purificación y/o la resolución del compuesto.

Cuando se usa una sal para administrarla a un paciente (en contraposición, por ejemplo, al uso en un contexto *in vitro*), preferentemente, la sal es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a una sal preparada mediante la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, en general, se consideran adecuados para el consumo humano. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son particularmente útiles como productos de los métodos de la presente invención, debido a una mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto de origen. Con respecto a su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son “sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico” no tóxicas. Las sales comprendidas en la expresión “sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que, en general, se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición ácida adecuadas aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la presente invención, cuando sea posible, incluyen aquellas que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, bencensulfónico, benzoico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metansulfónico, trifluorometansulfónico, succínico, toluensulfónico, tartárico y trifluoroacético. Por lo general, los ácidos orgánicos adecuados incluyen, entre otras, las clases de ácido alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, entre otros,

acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, pantotenato, toluensulfonato, 2-hidroxietansulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalsulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Asimismo, cuando los compuestos de la invención tienen una porción ácida, las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra forma de realización, las sales básicas se forman de bases que forman sales no tóxicas, que incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas pueden formarse de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes, tales como haluros de alquilo (C_1-C_6) inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

En una forma de realización, también se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Compuestos

En la descripción siguiente de los compuestos adecuados para su uso en los métodos descritos en la presente, las definiciones de los términos químicos estándares mencionados se pueden encontrar en los trabajos de referencia (salvo indicación en contrario en la presente), que incluye Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York.

Salvo indicación en contrario, se utilizan los métodos convencionales de la espectroscopía de masa, NMR, HPLC, la química de proteínas, la bioquímica, la farmacología y las técnicas de ADN recombinante conocidos por los expertos en el arte. Salvo que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada, y las técnicas y los procedimientos de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica que se describen en la presente son los que se conocen en el arte. Se pueden usar técnicas estándares para las síntesis químicas, los análisis químicos, la preparación farmacéutica, la formulación y el suministro, y para el tratamiento de pacientes.

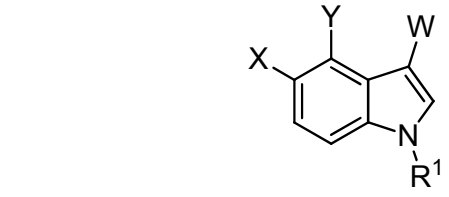
En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención descritos en la presente son selectivos para RORγ sobre RORα y/o RORβ.

Generalmente, un compuesto inhibidor de RORγ usado en los métodos descritos en la presente se identifica o caracteriza en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo bioquímico acelular o un ensayo funcional celular. Estos ensayos son útiles para determinar un IC_{50} *in vitro* para tales compuestos. En algunas formas de realización, el compuesto del inhibidor de RORγ usado para los métodos descritos en la presente, inhibe la actividad de RORγ con un IC_{50} *in vitro* inferior a 25 μM (por ejemplo, menos de 20 μM, menos de 10 μM, menos de 1 μM, menos de 0,5 μM, menos de 0,4 μM, menos de 0,3 μM, menos de 0,1, menos de 0,08 μM, menos de 0,06 μM, menos de 0,05 μM, menos de 0,04 μM, menos de 0,03 μM, menos de menos de 0,02 μM, menos de 0,01, menos de 0,008 μM, menos de 0,006 μM, menos de 0,005 μM, menos de 0,004 μM, menos de 0,003 μM, menos de menos de 0,002 μM, menos de 0,001, menos de 0,00099 μM, menos de 0,00098 μM, menos de 0,00097 μM, menos de 0,00096 μM, menos de 0,00095 μM, menos de 0,00094 μM, menos de 0,00093 μM, menos de 0,00092 o menos de 0,00090 μM). En algunas formas de realización, el compuesto inhibidor de RORγ es un compuesto descrito en la Ejemplificación.

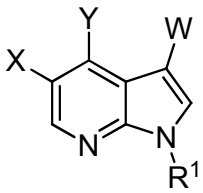
En la presente se describen los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII. También se describen en la presente las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, los metabolitos farmacéuticamente activos y los profármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de tales compuestos. Se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de los compuestos o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, o un profármaco aceptable

desde el punto de vista farmacéutico de tal compuesto. En algunas formas de realización, cuando los compuestos descritos en la presente contienen un átomo de nitrógeno oxidizable, el átomo de nitrógeno se puede convertir en un N-óxido mediante los métodos conocidos en el arte. En ciertas formas de realización, también se proporcionan los isómeros y las formas protegidas químicamente de los compuestos que tienen una estructura representada por las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII.

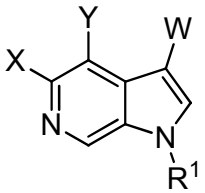
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII:



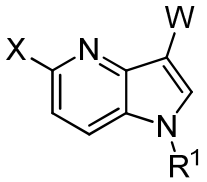
I



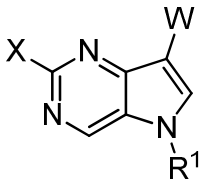
II



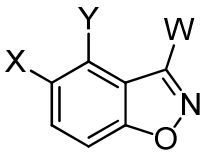
III



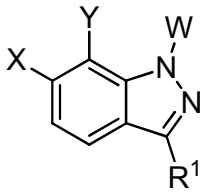
IV



V



VI

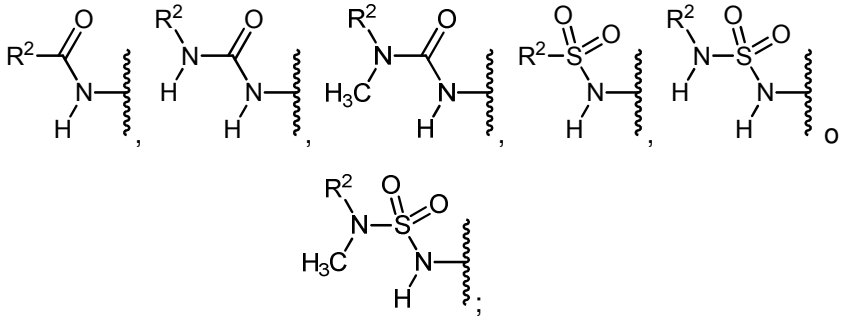


VII

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde,

Y es hidrógeno, halo, ciano, (C_1-C_3)alquilo, (C_1-C_3) hidroxialquilo, (C_1-C_5)alquenilo, (C_1-C_3)haloalquilo, (C_1-C_3) hidroxihaloalquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo, (C_1-C_3)alcoxi o (C_1-C_3)haloalcoxi;

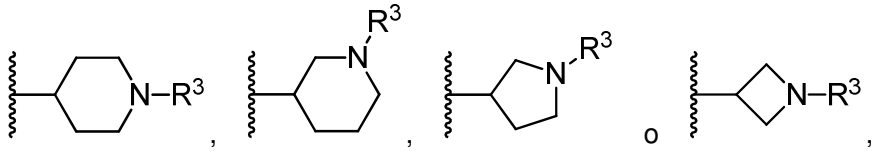
R^1 es hidrógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)hidroxialquilo o (C_1-C_6)haloalquilo;

X es 

R^2 es (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, -OR, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)hidroxialcoxi, (C_1-C_4)hidroxialcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -$S(=O)_2$R, -$S(=O)_2NR_2$, -N(R)$S(=O)_2$R, -A y -CH_2A;

R se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo o (C_3-C_8)heterocicloalquilo; o donde un nitrógeno se sustituye con dos grupos R, que se pueden tomar juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un (C_3-C_8)heterocicloalquilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que, cuando se forma, se puede sustituir opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_4)alquilo, halo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, (C_1-C_4)haloalquilo y =O;

A se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -$S(=O)_2$R, -$S(=O)_2NR_2$ y -N(R)$S(=O)_2$R;

W es  , sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$hidroxialquilo y $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo;

R^3 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)N(R^5)_2$ o $-S(=O)_2R^4$, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$;

R^4 es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$; y

R^5 se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, arilo y heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$; o donde un nitrógeno se sustituye con dos grupos R^5 se pueden tomar juntos con el átomo de

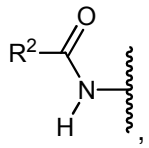
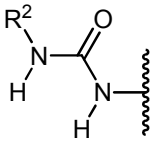
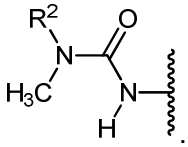
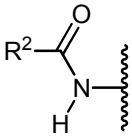
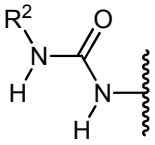
nitrógeno al cual están unidos para formar un C_{3-8}heterocicloalquilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que, cuando se forma, se puede sustituir opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_4)alquilo, halo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)haloalquilo y =O.

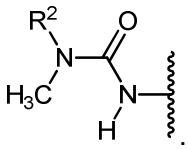
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto está representado por la Fórmula I, o es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto está representado por la Fórmula II o es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto está representado por la Fórmula III, o es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto está representado por la Fórmula IV, o es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto está representado por la Fórmula V, o es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto está representado por la Fórmula VI, o es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a

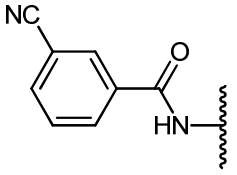
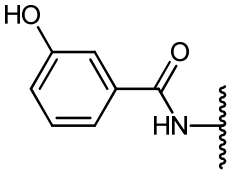
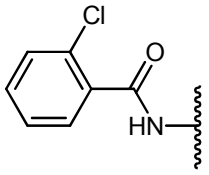
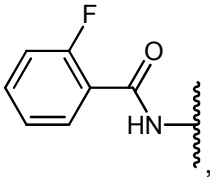
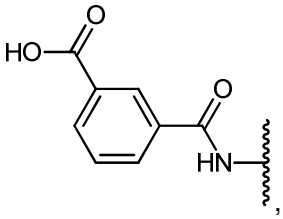
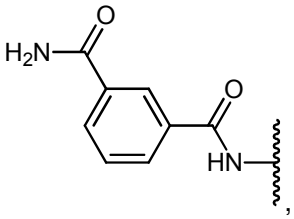
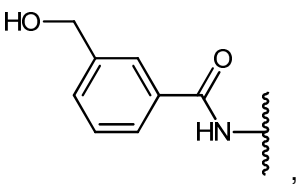
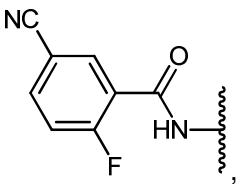
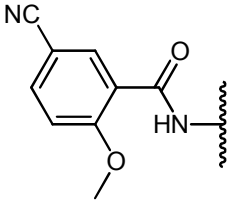
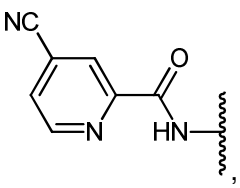
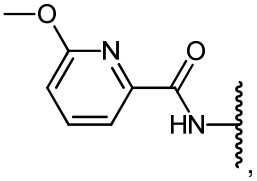
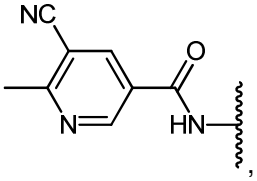
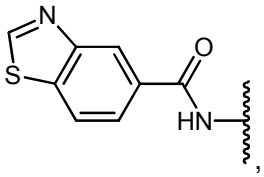
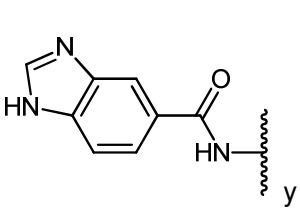
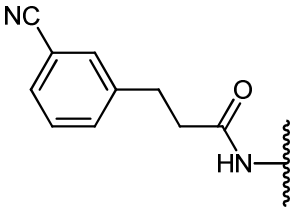
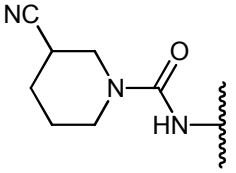
cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde el compuesto está representado por la Fórmula VII, o es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

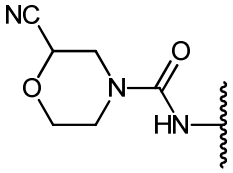
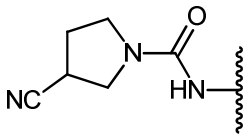
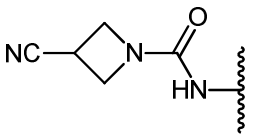
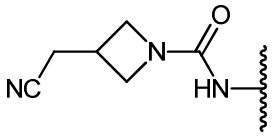
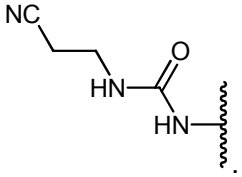
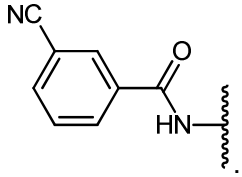
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^1 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^1 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^1 es metilo.

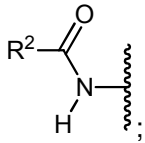
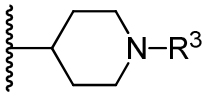
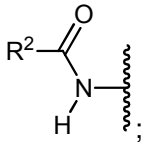
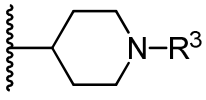
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde Y es hidrógeno. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde Y es $(C_1\text{-}C_3)$alquilo. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde Y es metilo.

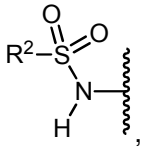
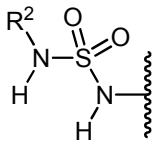
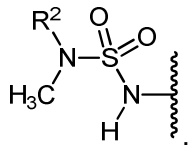
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es  ,  o  . En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es  . En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es  . En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es

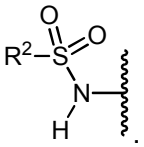
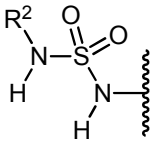
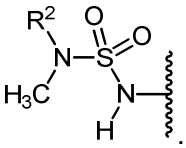


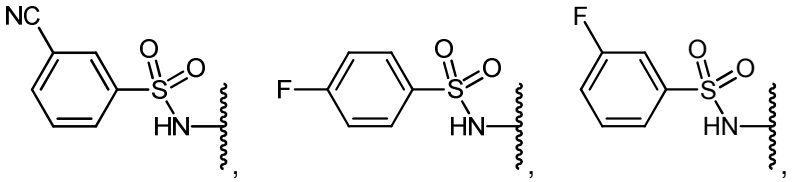
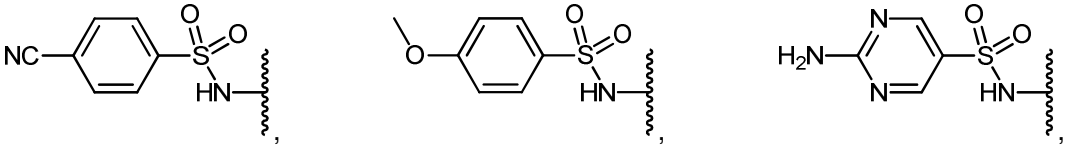
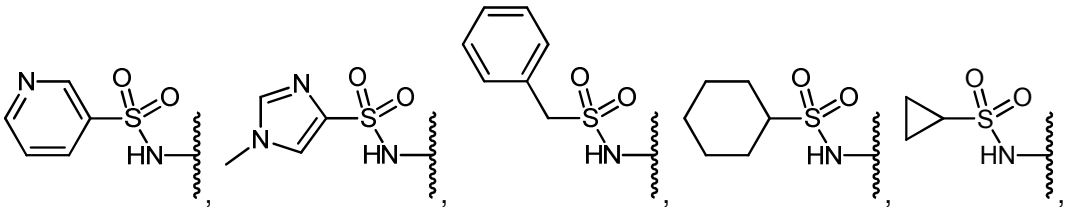
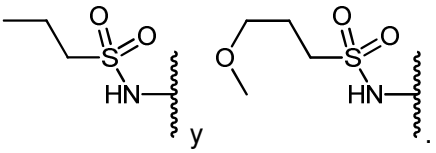
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  . En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X se selecciona del grupo que consiste en 

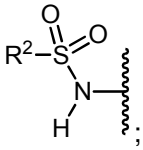

, 
, 
, 
y 
. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es 
.

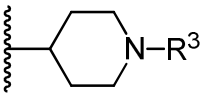
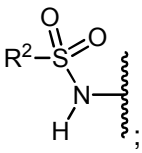
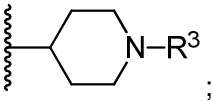
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es 
; y W es 
. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es 
; W es 
; y R^3 es -C(=O)R^4.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es 
, 
o 
. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es

 . En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es  . En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es  .

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  y .

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es  ; y W es


. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde X es  ; W es  ; y R^3 es $-C(=O)R^4$.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, -OR, hidroxil$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente para cada caso del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxilo, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, -A y $-CH_2A$.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente para cada caso del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, -OR, hidroxil$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es

(C_3-C_8)cicloalquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxilo, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR_2, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -A y -$CH_2$A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es (C_3-C_8)heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, -OR, hidroxil(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)hidroxialcoxi, (C_1-C_4)hidroxialcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

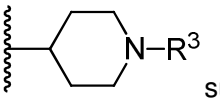
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es arilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, -OR, hidroxil(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)hidroxialcoxi, (C_1-C_4)hidroxialcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

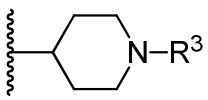
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es fenilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, -OR, hidroxil(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)hidroxialcoxi, (C_1-C_4)hidroxialcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$ y

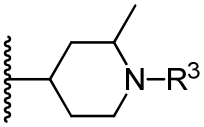
-N(R)S(=O)$_2$R, -A y -CH$_2$A.

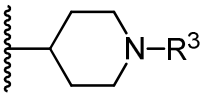
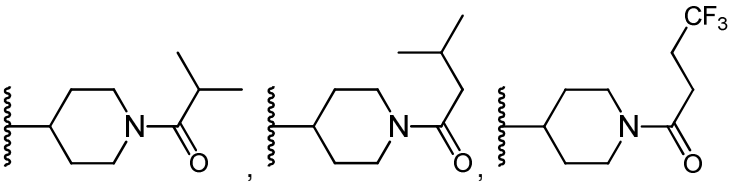
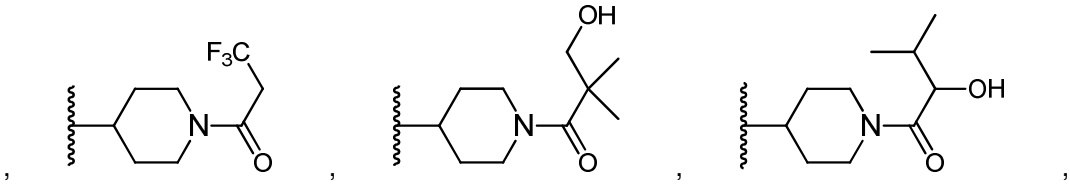
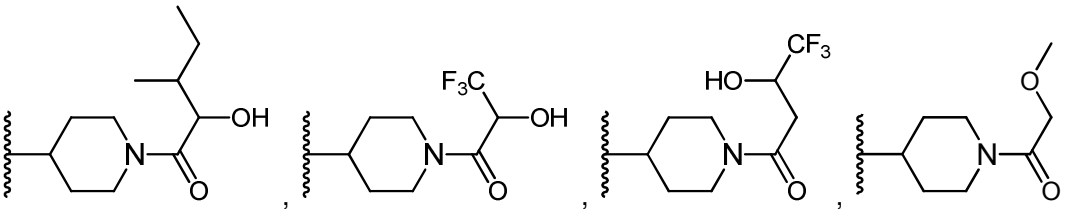
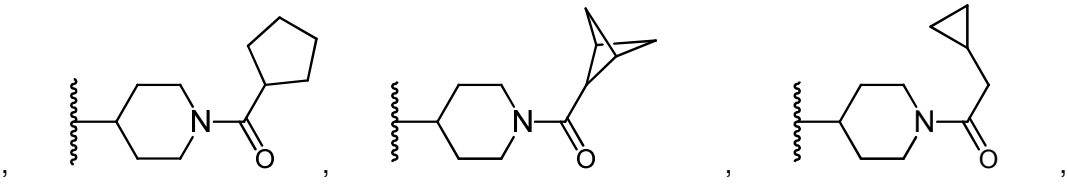
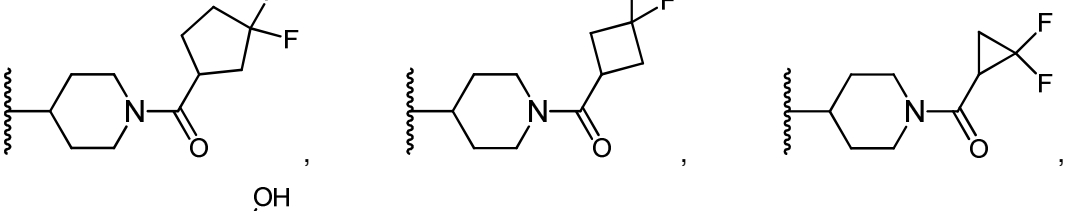
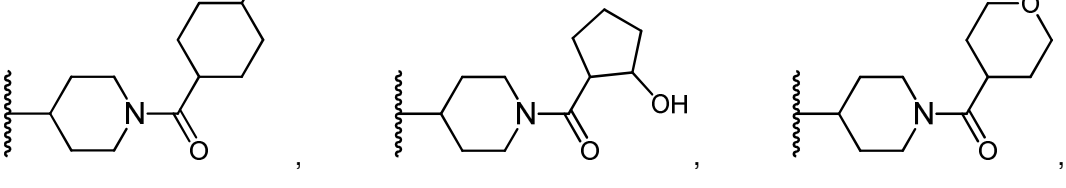
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es heteroarilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, -OR, hidroxil(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)hidroxialcoxi, (C_1-C_4)hidroxialcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR$_2$, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR$_2$, -N(R)C(=O)R, -CH$_2$C(=O)R, -CH$_2$C(=O)OR, -CH$_2$OC(=O)R, -CH$_2$C(=O)NR$_2$, -CH$_2$N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$NR$_2$, N(R)S(=O)$_2$R, -A y -CH$_2$A.

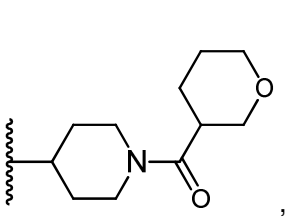
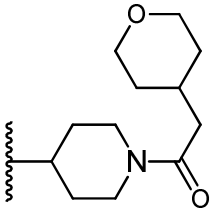
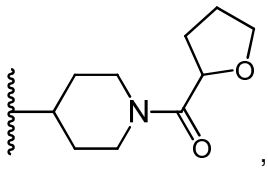
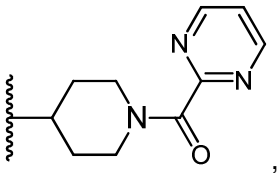
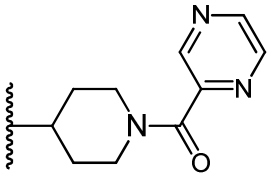
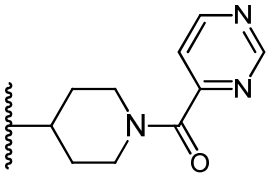
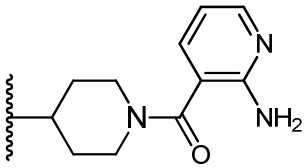
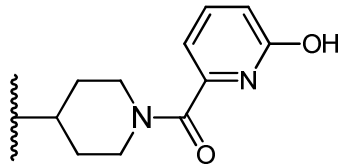
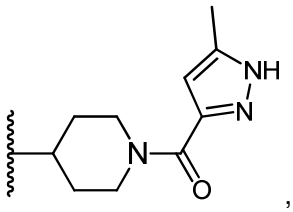
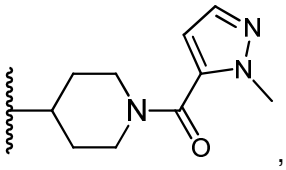
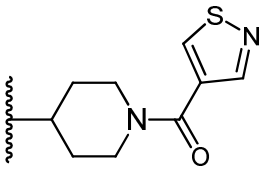
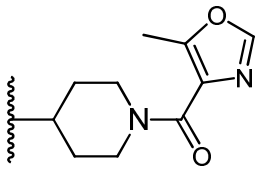
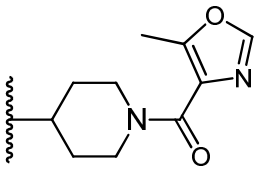
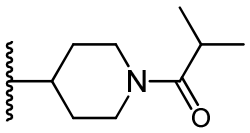
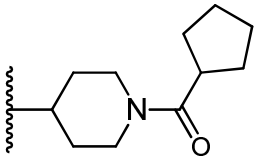
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^2 es piridilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, -OR, hidroxil(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)hidroxialcoxi, (C_1-C_4)hidroxialcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR$_2$, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR$_2$, -N(R)C(=O)R, -CH$_2$C(=O)R, -CH$_2$C(=O)OR, -CH$_2$OC(=O)R, -CH$_2$C(=O)NR$_2$, -CH$_2$N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$NR$_2$, N(R)S(=O)$_2$R, -A y -CH$_2$A.

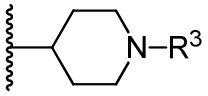
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W se  sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)hidroxialquilo y (C_1-C_6)haloalquilo.

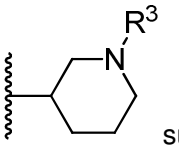
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W se  sustituye con metilo. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W es

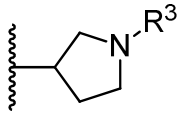

.

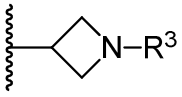
En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W es  ; y R^3 es -C(=O)R^4. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  , .


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W es

. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W es

.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W es

; y R^3 es $-S(=O)_2R^4$.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W se  sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)hidroxialquilo y (C_1-C_6)haloalquilo.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W se  sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)hidroxialquilo y (C_1-C_6)haloalquilo.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde W se  sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)hidroxialquilo y (C_1-C_6)haloalquilo.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-

C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$ y -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -CH_2A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es pirazoilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es pirimidinilo sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es -C(=O)R^4. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es -C(=O)OR^4. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es -S(=O)$_2$$R^4$.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es -C(=O)N(R^5)$_2$; y R^5 se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo)(C_1-C_6)alquilo y (C_3-C_8)heterocicloalquil)(C_1-C_6)alquilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, (C_1-

C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es -C(=O)N(R^5)$_2$; y R^5 se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O), -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -CH_2A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^3 es -C(=O)N(R^5)$_2$; y los dos grupos R^5 se toman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un C_{3-8}heterocicloalquilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, que se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_4)alquilo, halo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)haloalquilo y =O.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo o (C_3-C_8)heterocicloalquil(C_1-C_6)alquilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo o (C_3-C_8)heterocicloalquil(C_1-C_6)alquilo, sustituido con ciano y sustituido también, opcionalmente, con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes adicionales seleccionados

independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, sustituido con ciano y sustituido también, opcionalmente, con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$ y -N(R)S(=O)$_2$R. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es fenilo, sustituido con ciano y sustituido también, opcionalmente, con 1, 2,

3, 4 o 5 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ y $-N(R)S(=O)_2R$.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es piridilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ y $-N(R)S(=O)_2R$. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R^4 es piridilo, sustituido con fenilo y sustituido también, opcionalmente, con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ y $-N(R)S(=O)_2R$.

En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo y $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo. En ciertas formas de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en donde R se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno y $(C_1\text{-}C_4)$alquilo.

Otra forma de realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 1-95 y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Aplicaciones terapéuticas

Se contempla que los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII proporcionan beneficios terapéuticos a los sujetos que padecen un trastorno inmunitario o inflamatorio. En consecuencia, un aspecto de la invención proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno inmunitario o inflamatorio. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII a un sujeto que lo requiera para aliviar un síntoma del trastorno, en donde las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII son como se describieron anteriormente. En ciertas formas de realización, el compuesto particular de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII es un compuesto definido por una de las formas de realización descritas anteriomente.

En ciertas formas de realización, el trastorno es un trastorno inmunitario. En algunas otras formas de realización, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas otras formas de realización, el trastorno es un trastorno autoinmunitario. En algunas otras formas de realización, el trastorno es artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped crónica, enfermedad del injerto contra el huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, esclerodermia, colitis ulcerosa, asma o hiperplasia epidérmica.

En algunas otras formas de realización, el trastorno es inflamación de cartílago, degradación de huesos, artritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil sistémica, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reiter juvenil, síndrome de SEA, dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide sistémica, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reiter, dermatomiositis, artritis psoriásica, vasculitis, miolitis, polimiositis, dermatomiositis, osteoartritis, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia

epidérmica psoriásica, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis flexural, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, o un trastorno inmunitario asociado a una actividad de linfocitos patogénicos o que surge de esta. En ciertas formas de realización, la psoriasis es psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis flexural, psoriasis pustular o psoriasis eritrodérmica.

En algunas otras formas de realización, el trastorno es uveítis no infecciosa, enfermedad de Behcet o síndrome de Vogt–Koyanagi–Harada.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII en la fabricación de un medicamento. En ciertas formas de realización, el medicamento es para tratar un trastorno descrito en la presente.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII para tratar un trastorno médico, tal como un trastorno médico descrito en la presente.

Asimismo, se contempla que los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII pueden inhibir la actividad de RORγ. En consecuencia, otro aspecto de la invención proporciona un método para inhibir la actividad de RORγ. El método comprende exponer un RORγ a una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII para inhibir dicho RORγ, en donde las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII son como se describieron anteriormente. En ciertas formas de realización, el compuesto particular de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII es el compuesto definido por una de las formas de realización descritas en la presente.

Asimismo, se contempla que los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII pueden reducir la cantidad de interleucina-17 (IL-17) en un sujeto. IL-17 es una citocina que afecta numerosas funciones biológicas, que incluyen la inducción y mediación de respuestas proinflamatorias. En consecuencia, otro aspecto de la invención proporciona un método para reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de I para reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto, en donde las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII son como se describieron anteriormente. En ciertas formas de realización, el compuesto particular de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII es el compuesto definido por una de las formas de realización descritas en la presente.

En ciertas formas de realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas formas de realización, la administración del compuesto reduce la cantidad de IL-17 producido por los linfocitos Th-17 en el sujeto. Un cambio en la cantidad de IL-17 producido, por

ejemplo, por los linfocitos Th-17 se puede medir utilizando los procedimientos descritos en la literatura, tales como ensayos ELISA o ensayo de tinción intracelular.

Asimismo, se contempla que los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII pueden inhibir la síntesis de IL-17 en un sujeto. En consecuencia, otro aspecto de la invención proporciona un método para inhibir la síntesis de IL-17 en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII para inhibir la síntesis de IL-17 en el sujeto, en donde las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII son como describieron anteriormente. En ciertas formas de realización, el compuesto particular de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII es el compuesto definido por una de las formas de realización descritas en la presente.

La descripción anterior describe las múltiples formas de realización que proporcionan definiciones para las variables que se utilizan en la presente. La aplicación contempla específicamente todas las combinaciones de tales variables.

Terapia combinada

Otro aspecto de la invención proporciona una terapia combinada. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos adicionales para tratar trastornos médicos, tales como trastornos médicos asociados a la actividad de la vía del IL-17 inadecuada. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, (1) un inhibidor de TNF-a; (2) un inhibidor de COX-l/COX-2 no selectivo; (3) un inhibidor de COX-2 selectivo, tal como celecoxib y rofecoxib; (4) otros agentes para tratar enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias que incluyen, por ejemplo, methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, azathioprine, penicillamine, bucillamine, actarit, mizoribine, lobenzarit, hidroxicloroquina, d-penicillamine, aurothiomalate, auranofin, oro parenteral, oro oral, cyclophosphamide, Lymphostat-B, un inhibidor de BAFF/ APRIL, CTLA-4-Ig, o un mimético de CTLA-4-Ig; (5) un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, por ejemplo un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO), o un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP); (6) un antagonista del receptor de LTD4; (7) un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV), tal como cilomilast (ariflo) o roflumilast; (8) un antagonista del receptor del antihistamínico HI; (9) un agonista del adrenoceptor od y oc2; (10) un agente anticolinérgico; (11) un agonista del β-adrenoceptor; (12) un mimético del factor de crecimiento seudoinsulínico tipo I (IGF-1); (13) un glucocorticoide; (14) un inhibidor de la quinasa, tal como un inhibidor de una quinasa Janus (por ejemplo, JAK 1 y/o

JAK2 y/o JAK 3 y/o TYK2), p38 MAPK, Syk o IKK2; (15) un agente biológico diana con linfocitos B, tal como rituximab; (16) un modulador de coestimulación selectivo, tal como abatacept; (17) un inhibidor de interleucina o inhibidor del receptor de interleucina, tal como la anakinra del inhibidor de IL-1, tocilizumab del inhibidor de IL-6 y ustekimumab del inhibidor de IL12/IL-23; (18) un anticuerpo anti-IL17, anticuerpo anti-IL21, o anticuerpo anti-IL22 (19) un agonista de S1P1, tal como fingolimod; (20) un interferón, tal como interferón beta 1; (21) un inhibidor de la integrina, tal como natalizumab; (22) un inhibidor de mTOR, tal como rapamycin, cyclosporin y tacrolimus; (23) un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), tal como los derivados del ácido propiónico (alminoprofen, benoxaprofen, ácido buclóxico, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, pirprofen, pranoprofen, suprofen, ácido tiaprofénico y tioxaprofen), derivados del ácido acético (indomethacin, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclózico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicamos (isoxicarn, piroxicam, sudoxicam y tenoxican), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazine) y pirazolonas (apazone, bezpiperylon, feprazone, mofebutazone, oxyphenbutazone, phenylbutazone); (24) un activador de la vía de NRF2, tal como un derivado del ácido fumárico, BG-12; y (25) un inhibidor de la quimiocina o un inhibidor del receptor de la quimiocina, tal como un antagonista de CCR9.

En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en corticoesteroides, vitamina D3, antralina y retinoides. En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un corticoesteroide. En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional es vitamina D3. En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional es antralina. En ciertas formas de realización, el agente terapéutico adicional es un retinoide.

La cantidad de los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII y el agente terapéutico adicional, así como el momento relativo de administración, se pueden seleccionar para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Por ejemplo, cuando se administra una terapia combinada a un paciente que requiera tal administración, los agentes terapéuticos en la combinación, una composición farmacéutica o las composiciones que comprenden los agentes terapéuticos, se

pueden administrar en cualquier orden, por ejemplo, de manera secuencial, concurrente, conjunta, simultánea o similar. Asimismo, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII se puede administrar en un momento en el cual los agentes terapéuticos ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

El médico tratante podrá determinar la dosis y el régimen de dosificación de los ingredientes activos usados en la terapia combinada. En ciertas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII y los agentes terapéuticos adicionales se administran en las dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno. En otras formas de realización, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII y los agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis inferiores a las comúnmente empleadas, cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno. En ciertas formas de realización, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII y los agentes terapéuticos adicionales están presentes en la misma composición, que es adecuada para la administración oral.

En ciertas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII y los agentes terapéuticos adicionales pueden actuar por adición o sinérgicamente. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de dosis inferiores de uno o más agentes y/o la administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia combinada. Una dosis inferior o una administración menos frecuente de uno o más agentes pueden reducir la toxicidad de la terapia sin reducir su eficacia.

Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII, un portador, vehículo o diluyente aceptables desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, al menos un agente terapéutico adicional enumerado anteriormente.

Composiciones Farmacéuticas Y Consideraciones De Dosificación

En general, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en la presente. Los compuestos de la invención se administran mediante cualquier vía adecuada en forma de composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarios para tratar la progresión de la afección médica las determina con facilidad un experto en el arte usando enfoques preclínicos y clínicos conocidos en las artes médicas. Como se usa

en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto administrado que aliviará, en cierto grado, uno o más de los síntomas del trastorno que se trata.

Como se usa en la presente, el término "tratar", a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir la progresión o prevenir el trastorno o la afección al que se refiere dicho término, o uno o más síntomas del trastorno o de la afección. Como se usa en la presente, el término "tratamiento", a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar, tal como recién se definió "tratar". El término “tratar” también incluye el tratamiento con adyuvante o neoadyuvante de un sujeto.

Tal como se indicó anteriormente, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más de los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico (aditivos) y/o diluyentes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar especialmente formuladas para su administración en forma sólida o líquida, que incluyen aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, jarabes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos que se usan para absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicar en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyecciones subcutáneas, intramusculares, intravenosas o epidurales como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o un parche o pulverizador de liberación controlada que se aplica a la piel; (4) intravaginalmente o intrarrectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdermicamente o (8) nasalmente.

La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Las composiciones también pueden contener agentes humectantes, emulgentes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento,

agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Algunos ejemplos de antioxidantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluida bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Ventajosamente, las formulaciones pueden estar presentes en una forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método conocido en el arte de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosis única variará según el huésped tratado, el modo de administración particular. En general, la cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosis única es la cantidad de compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, de un total de 100 %, esta cantidad varía de alrededor de 0,1 % a alrededor de 99 % de ingrediente activo, preferentemente, de 5 % a alrededor de 70 %, con mayor preferencia, de alrededor de 10 % a alrededor de 30 %.

En ciertas formas de realización, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas formas de realización, una formulación antes mencionada produce un compuesto de la presente invención biodisponible en forma oral.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes complementarios. En general, las formulaciones se preparan mezclando de manera uniforme un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dándole forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral

pueden ser en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, caramelos (con una base saborizada, en general, sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, en forma de elixir o jarabe, en forma de pastillas (con una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o en forma de enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólida de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) agentes de relleno o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y laurilsulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como alcohol de cetilo, monostearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de estos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura con recubrimiento, usando excipientes como lactosa o azúcares de la leche, polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeado, opcionalmente, con uno o más ingredientes complementarios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o

hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólida de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden clasificar o preparar opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en el arte de las formulaciones farmacéuticas. También se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que contienen usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en distintas proporciones para proveer el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para que proporcionen una liberación rápida, por ejemplo, mediante liofilización. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener, opcionalmente, agentes de opacidad y pueden tener una composición tal que liberen solo los ingredientes activos o, preferentemente, en una cierta parte del tubo gastrointestinal, opcionalmente, de manera demorada. Algunos ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas. El ingrediente activo también puede presentarse en forma microencapsulada, si correspondiera, con uno o más de los excipientes antes descritos.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes que se usan con frecuencia en el estado del arte, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y

mezclas de estos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulgentes y de suspensión, endulzantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de estos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un supositorio de cera o salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derrite en la cavidad rectal o vaginal y libera el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen los portadores adecuados conocidos en el arte.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y con cualquier conservante, amortiguador o propulsor necesario.

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, óxido de zinc o mezclas de estos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, poliamida en polvo o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores también pueden contener propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de suministrarle al cuerpo un compuesto de la presente invención de manera controlada. Tales formas de dosificación se pueden realizar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad del flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana para el control de la velocidad o dispersando el compuesto en un gel o una matriz polimérica.

Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, los polvos, las soluciones para los ojos y similares también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos, en donde el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural se puede presentar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y en el oído incluyen ungüento, implantes biodegradables (es decir, esponjas con gel absorbente, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o se puede incorporar un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Las formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal o por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran de manera conveniente en forma de solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que el paciente oprime o bombea, o en forma de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. En general, las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula con componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilclolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina bruma) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-

tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que son adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación se vuelva isotónica con la sangre del receptor previsto, o agentes espesantes o de suspensión.

Algunos ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, emulgentes y dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos en los compuestos se puede garantizar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que demoran la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto farmacológico, es conveniente hacer más lenta la absorción del fármaco administrado mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene escasa hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción demorada de una forma farmacológica administrada por vía parenteral se logra

mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósitos inyectables se realizan formando matrices microencapsuladas de los compuestos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Según la relación entre el fármaco y el polímero, y la naturaleza del polímero particular que se use, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósitos inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como sustancias farmacéuticas a seres humanos y animales, se pueden administrar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 a 99 % (con mayor preferencia, de 10 a 30 %) de ingrediente activo en combinación con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Las preparaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Son, por supuesto, administradas en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción para ojos, ungüentos, supositorios, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación, administración tópica mediante loción o ungüento y rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usa en la presente, significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluye, entre otros, administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal, e inyección e infusión intraesternal.

Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se usan en la presente, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente administrado en el sistema nervioso central, de manera que ingrese al sistema del paciente y, de esta forma, esté sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar en seres humanos y otros animales

para terapia mediante cualquier vía adecuada de administración, que incluyen la administración oral, nasal, mediante, por ejemplo, un pulverizador, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, y mediante polvos, ungüentos o gotas, que incluyen la administración oral y sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan para obtener formas de dosificación aceptables desde el punto de vista farmacéutico mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en el arte.

Los niveles de dosis reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar, a fin de obtener una cantidad de ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares sin que sea tóxico para el paciente.

El nivel de dosis seleccionado dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto particular usado de la presente invención, o del éster, la sal o la amida de aquel, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular que se use, la velocidad y el alcance de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular que se use, la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud en general y los antecedentes médicos del paciente que en tratamiento y factores similares conocidos en el arte médico.

Un médico o veterinario experto en el arte puede determinar con facilidad y recetar la cantidad eficaz necesaria de la composición farmacéutica. Por ejemplo, el médico o el veterinario podrían decidir comenzar con dosis de los compuestos de la invención usados en la composición farmacéutica en niveles inferiores a los necesarios, a fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se obtenga el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad de compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. En general, la dosis eficaz dependerá de los factores descritos anteriormente. Preferentemente, los compuestos se administran de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 200 mg/kg, con mayor preferencia, de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, aún con mayor preferencia, de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg.

Cuando los compuestos que se describen en la presente son coadministrados con otro agente (por ejemplo, como agentes sensibilizantes), la cantidad eficaz puede ser menor que cuando el agente se usa solo.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como 2, 3, 4, 5, 6 o más subdosis administradas por separado en intervalos adecuados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosis unitaria. La dosis preferida es una administración por día.

La invención también provee una forma de dosis unitaria (tal como un comprimido o cápsula) que comprende un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII o un compuesto específico descrito en la presente o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de un trastorno inmunitario o inflamatorio, tal como uno de los trastornos inmunitarios particulares o inflamatorios que se describen en la presente.

Esquemas sintéticos generales y procedimientos

Los compuestos de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII se pueden preparar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el arte de la química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones conocidas por los expertos en el arte. Los materiales de inicio que se usan en la presente están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante métodos de rutina conocidos en el arte (tales como los métodos descritos en los libros de referencia estándares, por ejemplo, COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)). Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación.

Durante las siguientes secuencias de síntesis puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, y T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan a la presente como referencia.

Los compuestos de la Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII, o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción que se describen a continuación. A menos que se indique lo

contrario, los sustituyentes en los esquemas son los que se definieron anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se logran mediante procedimientos estándares conocidos por un químico con conocimientos en el arte.

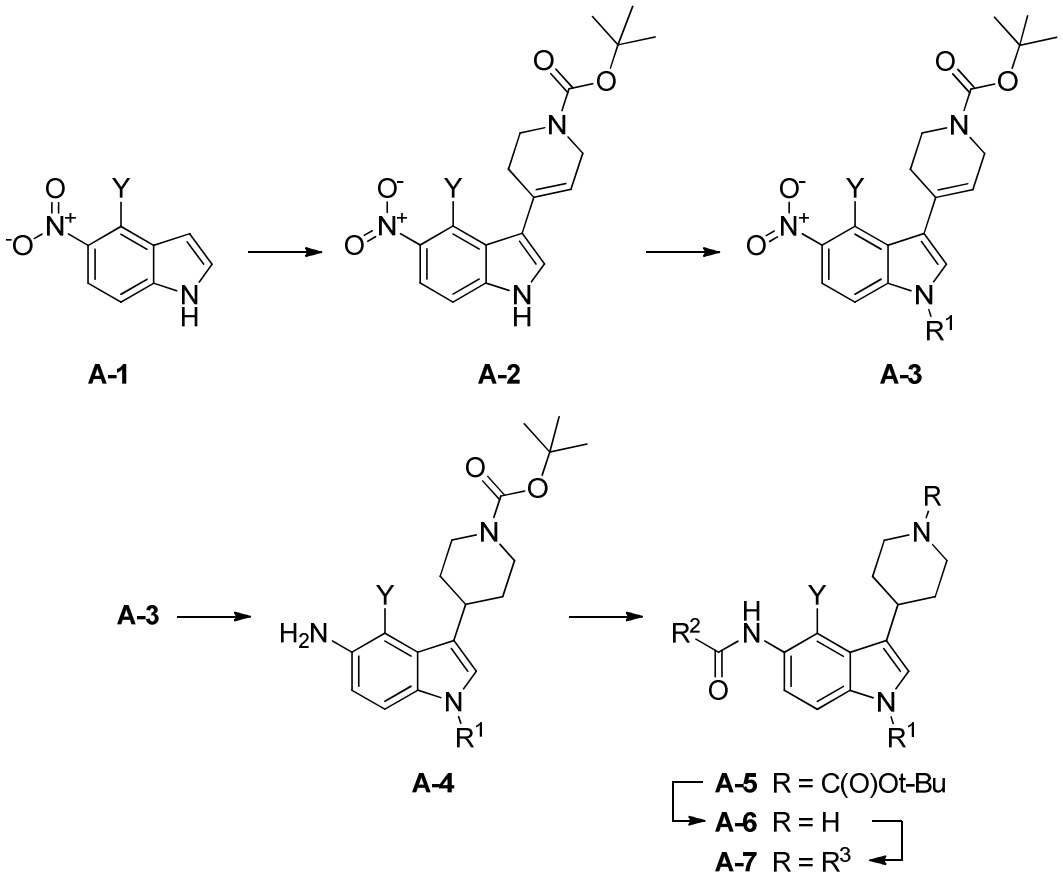
El experto en el arte comprenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices que se usan en los esquemas, métodos y ejemplos son para facilitar la representación y/o reflejar el orden en que se introducen en los esquemas; no necesariamente se corresponden con los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas representan los métodos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No limitan el alcance de la invención de manera alguna.

Los compuestos de la Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII se pueden preparar como un enantiómero simple o como una mezcla de enantiómeros individuales que incluyen mezclas racémicas. Los métodos para obtener preferentemente un enantiómero simple de una mezcla de enantiómeros individuales o una mezcla racémica son conocidos por los expertos en el arte de la química orgánica. Tales métodos incluyen, entre otros, la cristalización preferencial de sales diaestereoméricas (por ejemplo, tartrato o canforsulfonato), derivatización covalente mediante un reactivo quiral, no racémico y, luego, la separación de los diastereómeros resultantes mediante métodos comunes (por ejemplo, cristalización, separación cromatográfica o destilación) y reversión química a un compuesto escalémico, tecnología de lecho móvil simulado o cromatografía líquida de alta/mediana presión o cromatografía de fluido supercrítico con el uso de una etapa estacionaria quiral. Estas técnicas se pueden realizar en los compuestos finales de la invención o en cualquier intermediario de los compuestos de la invención que tenga un centro estereogénico. Además, para facilitar la separación de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, los compuestos de la invención que tienen un centro estereogénico pueden reaccionar transitoriamente con un reactivo aquiral, separado, y luego volver a un compuesto escalémico mediante técnicas sintéticas estándar.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema A**. La condensación de 5-nitro-1H-indol (A-1, Y = H) con 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo permite obtener A-2. El nitrógeno indol se alquila con haluros de alquilo de las Fórmulas R^1I o R^1Br en presencia de una base para obtener A-3. La hidrogenación de A-3 genera compuestos de la Fórmula A-4. La amina resultante A-4 puede transformarse en amidas mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o A-4

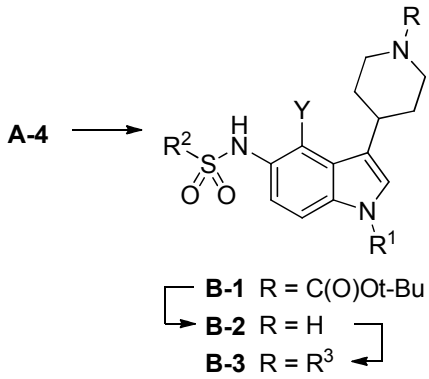
puede transformarse en ureas mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina. Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario A-6 puede transformarse en compuestos de la Fórmula A-7 (Fórmula I) a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora. De modo similar, comenzar con 4-metil-5-nitro-1H-indol (A-1, Y = Me) y seguir etapas similares genera compuestos de la Fórmula A-7 (Y = Me).

ESQUEMA A



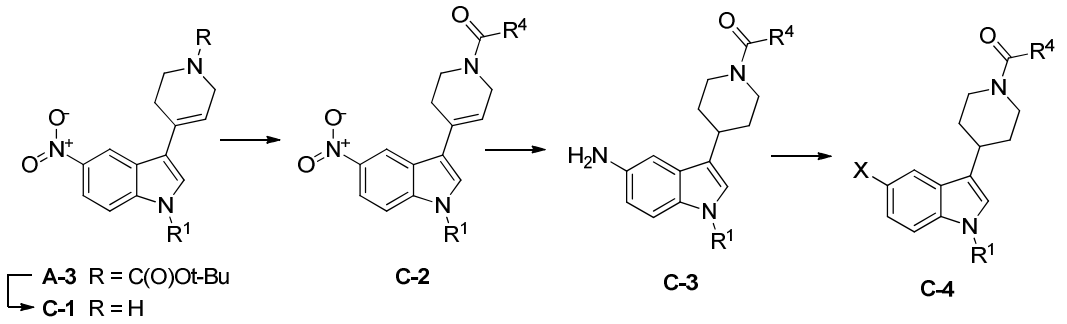
De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema B**. El intermediario A-4 puede transformarse en sulfonamidas de la Fórmula B-1 mediante la reacción de cloruro de sulfonilo en presencia de una base. Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario B-2 puede transformarse en compuestos de la Fórmula B-3 (Fórmula I) a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora.

ESQUEMA B



De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema C**. La desprotección del grupo protector de nitrógeno en A-3 permite obtener la amina C-1 que luego se transforma en amidas mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados para obtener compuestos de la Fórmula C-2. La hidrogenación de Intermediario C-2 permite obtener compuestos de la Fórmula C-3. La amina C-3 resultante puede transformarse en los compuestos de la Fórmula (I) a través de procedimientos comunes para la formación de sulfonamidas, amidas o ureas.

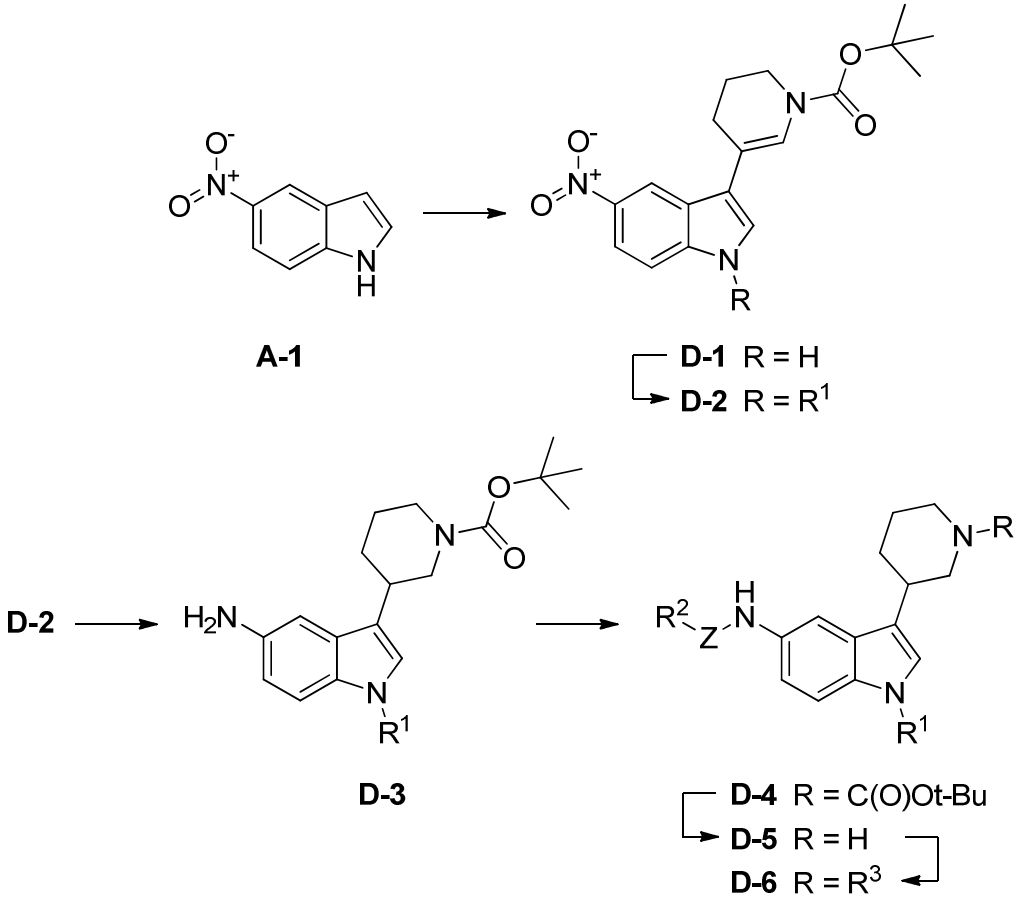
ESQUEMA C



De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema D**. La condensación de 5-nitro-1H-indol (A-1) con 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo permite obtener D-1. El nitrógeno indol se alquila con haluros de alquilo de las Fórmulas R^1I o R^1Br en presencia de una base para obtener D-2. La hidrogenación de D-2 genera compuestos de la Fórmula D-3. La amina resultante D-3 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o D-3 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina, o D-3 puede transformarse en

sulfonamidas (Z = SO_2) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario D-5 puede transformarse en compuestos de la Fórmula D-6 (Fórmula I) a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora.

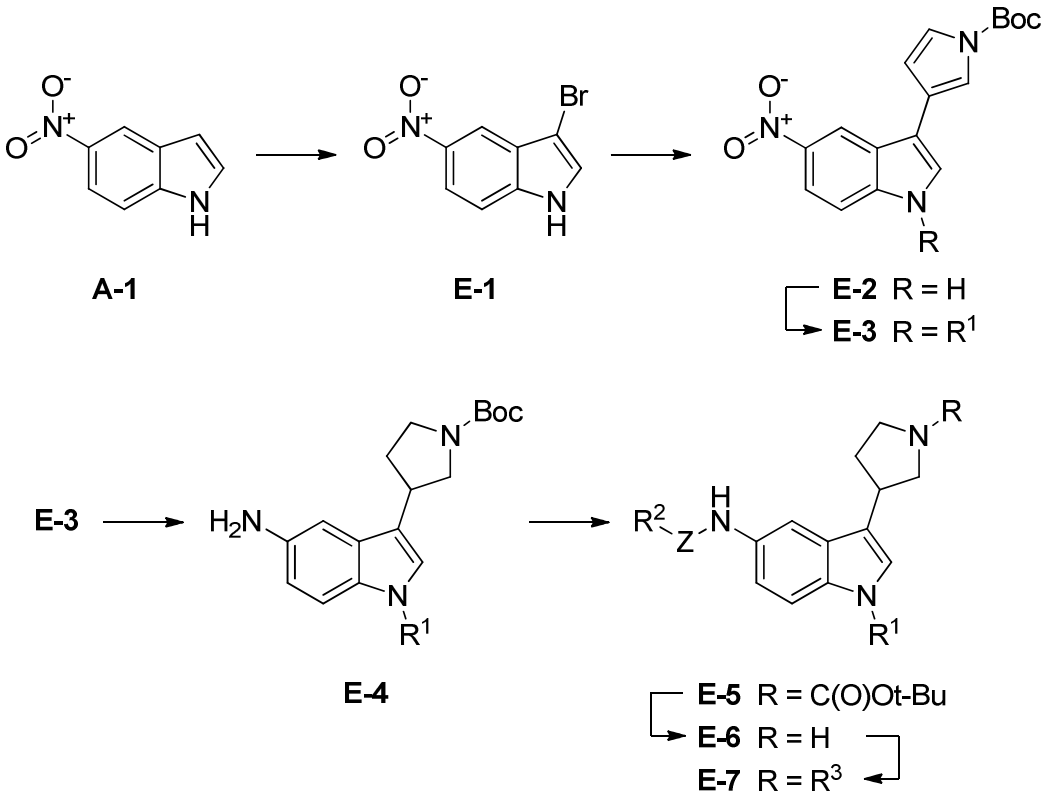
ESQUEMA D



De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema E**. 5-Nitro-1H-indol (A-1) está halogenado para obtener bromuro E-1. El acoplamiento mediado por paladio de E-1 con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo permite obtener E-2. El nitrógeno indol se alquila con haluros de alquilo de las Fórmulas R^1I o R^1Br en presencia de una base para obtener compuestos de la Fórmula E-3. La hidrogenación de E-3 genera compuestos de la Fórmula E-4. La amina resultante E-4 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o E-4 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción de un equivalente de

fosgeno con una amina, o E-4 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO_2) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario E-6 puede transformarse en compuestos de la Fórmula E-7 (Fórmula I) a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora.

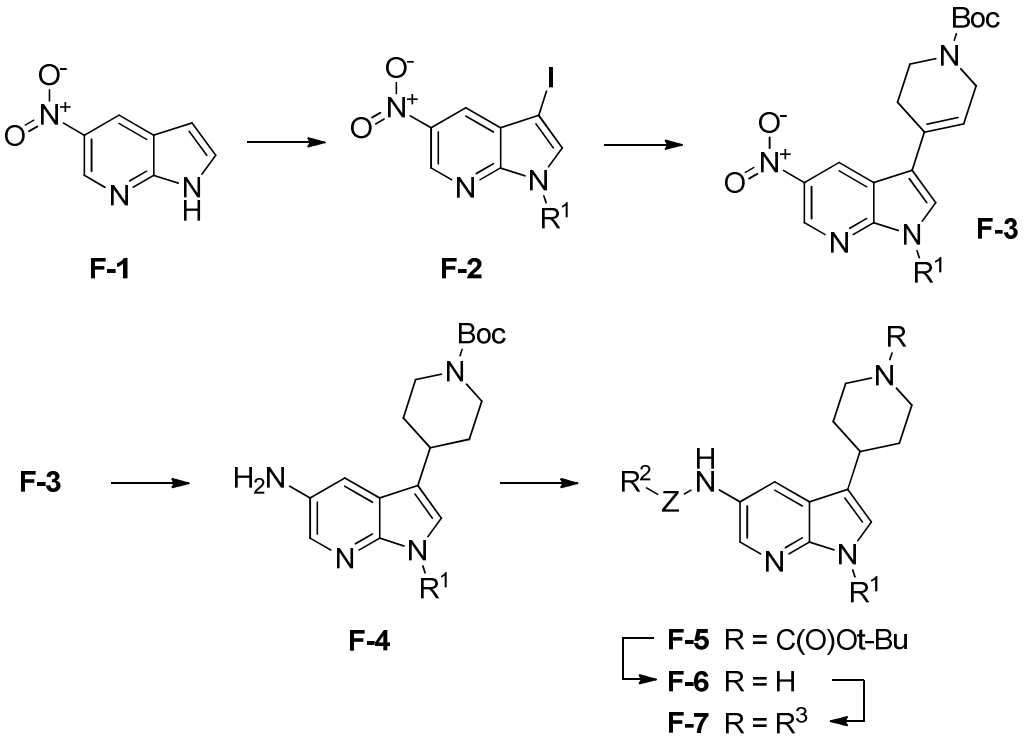
ESQUEMA E



Los compuestos de la Fórmula (II) pueden prepararse como se describe en el **Esquema F**. La yodación de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (F-1) y la posterior alquilación del nitrógeno mediante haluros de alquilo de las Fórmulas R^1I o R^1Br en presencia de una base generan compuestos de la Fórmula F-2. El acoplamiento mediado por paladio de F-2 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo genera compuestos de la Fórmula F-3. La hidrogenación de F-3 genera compuestos de la Fórmula F-4. La amina resultante F-4 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o F-4 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina, o F-4 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO_2)

mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario F-6 puede transformarse en compuestos de la Fórmula F-7 a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora.

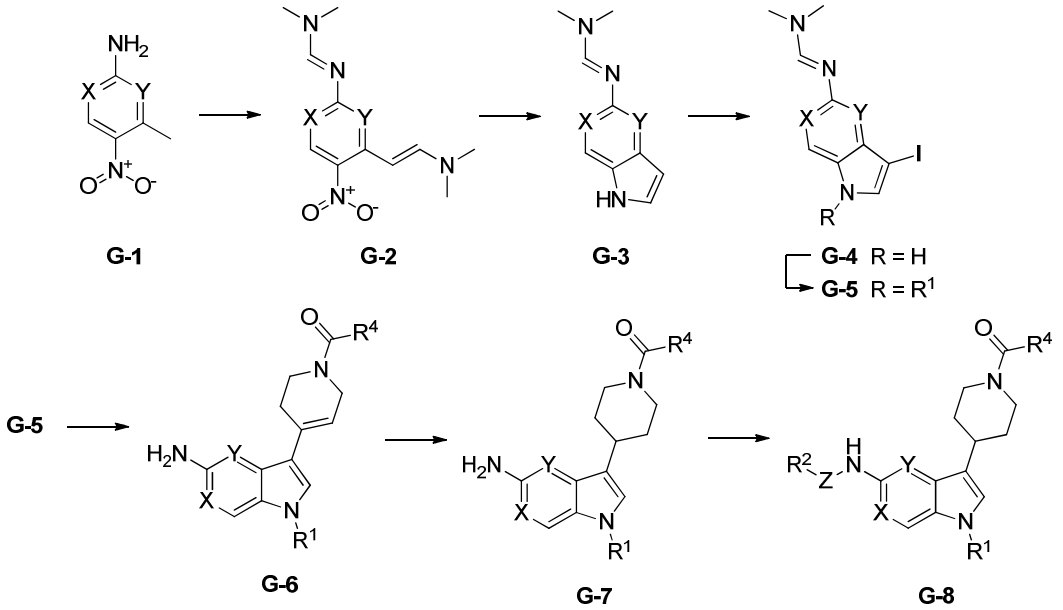
ESQUEMA F



Los compuestos de la Fórmula (III) o de la Fórmula (IV) pueden prepararse como se describe en el **Esquema G**. La protección de aminas del Intermediario G-1 (en donde X=N, Y=CH o X=CH, Y=N) y la posterior hidrogenación y eliminación del cierre del anillo generan compuestos de la Fórmula G-3. La yodación de G-3 genera compuestos de la Fórmula G-4 que luego se alquilan mediante haluros de alquilo de las Fórmulas R^1I o R^1Br en presencia de una base que genera compuestos de la Fórmula G-5. El acoplamiento mediado por paladio de G-5 con amidas de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato genera compuestos de la Fórmula G-6. La hidrogenación de G-6 genera compuestos de la Fórmula G-7. La amina resultante G-7 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o G-7 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina, o G-7 puede

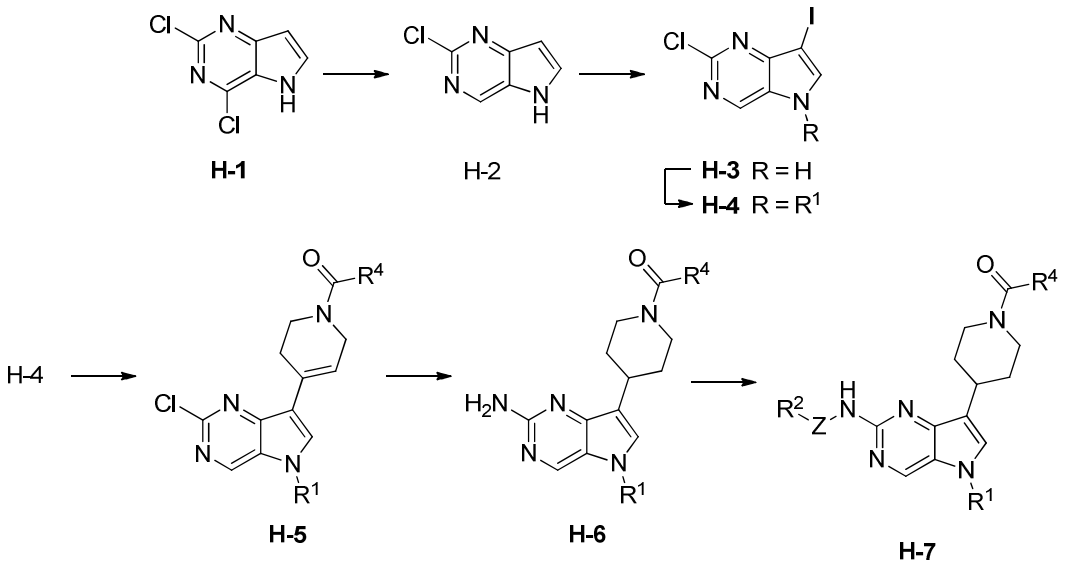
transformarse en sulfonamidas (Z = SO_2) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base para obtener compuestos de la Fórmula G-8.

ESQUEMA G



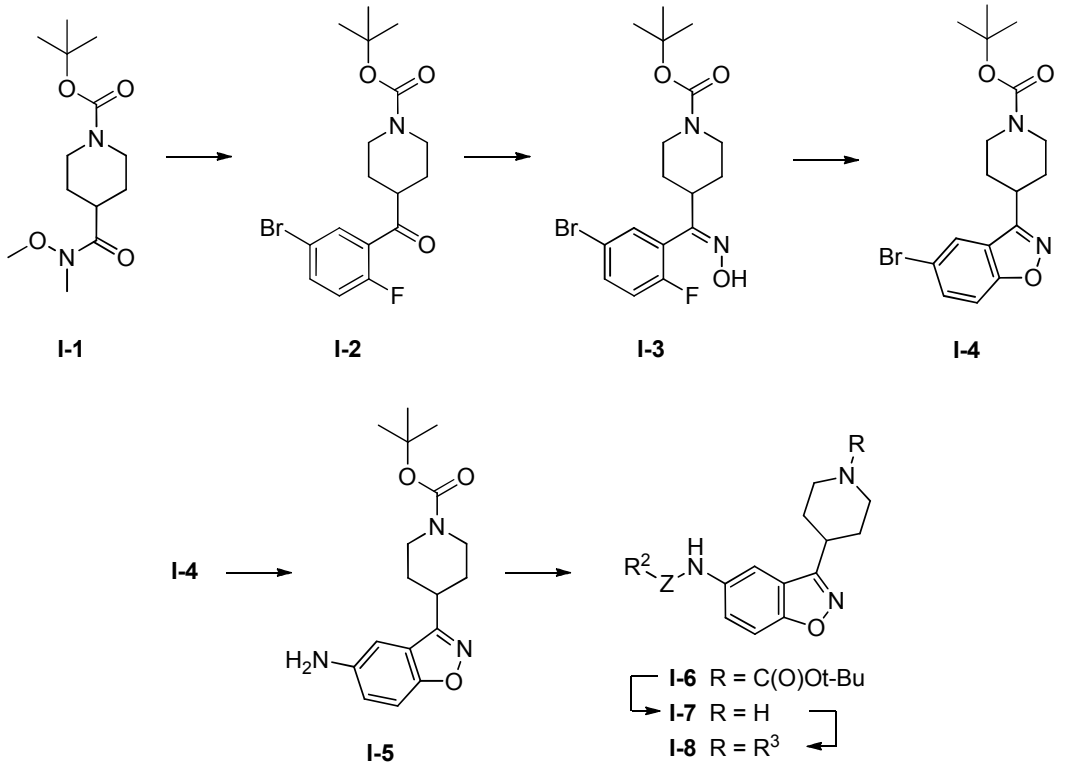
Los compuestos de la Fórmula (V) pueden prepararse como se describe en el **Esquema H**. La deshalogenación reductora de 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (H-1) proporciona H-2 que se iodiniza para obtener el compuesto H-3. La alquilación del nitrógeno mediante haluros de alquilo de las Fórmulas R^1I o R^1Br en presencia de la base genera compuestos de la Fórmula H-4. El acoplamiento mediado por paladio de H-4 con amidas de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato genera compuestos de la Fórmula H-5. La hidrogenación de H-5 genera compuestos de la Fórmula H-6. La amina resultante H-6 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o H-6 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una aminas o H-6 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO_2) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base para obtener compuestos de la Fórmula H-7.

ESQUEMA H



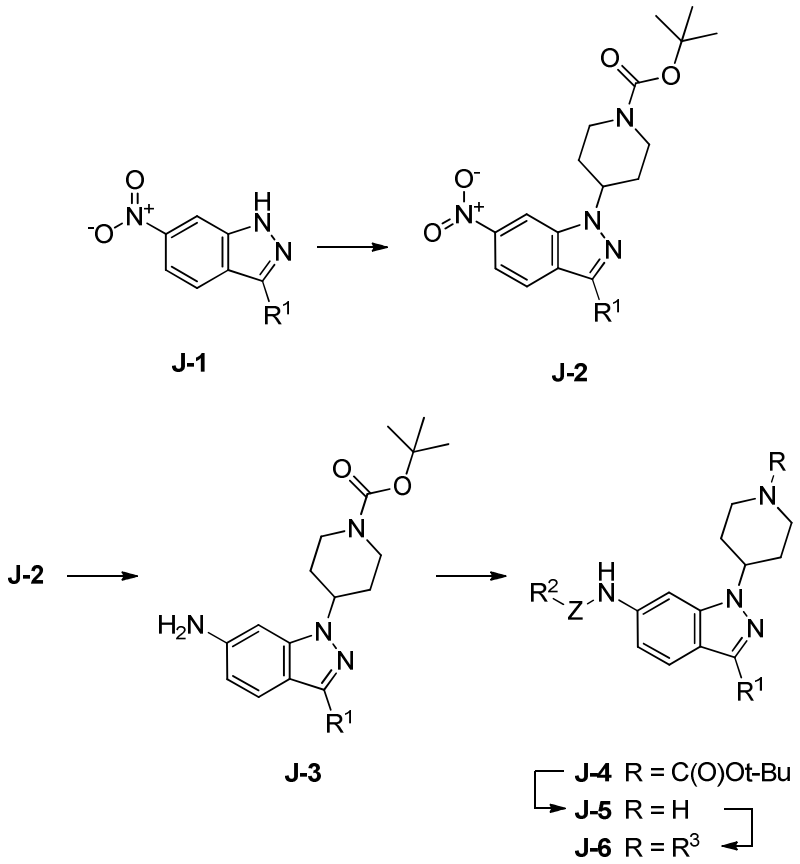
Los compuestos de la Fórmula (VI) pueden prepararse como se describe en el **Esquema I**. La adición de 1-bromo-4-fluorobenceno litiado al Intermediario I-1 proporciona la cetona I-2. La condensación de I-2 con hidroxilamina proporciona hidroxilimina I-3 que se somete al cierre del anillo en presencia de la base para obtener isoxazol I-4. La aminación mediada por paladio de I-4 con un sustituido de amina y luego la desprotección del grupo protector de nitrógeno, permite obtener el Intermediario I-5. La amina resultante I-5 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o I-5 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina, o I-5 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO_2) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario I-7 puede transformarse en compuestos de la Fórmula I-8 a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora.

ESQUEMA I



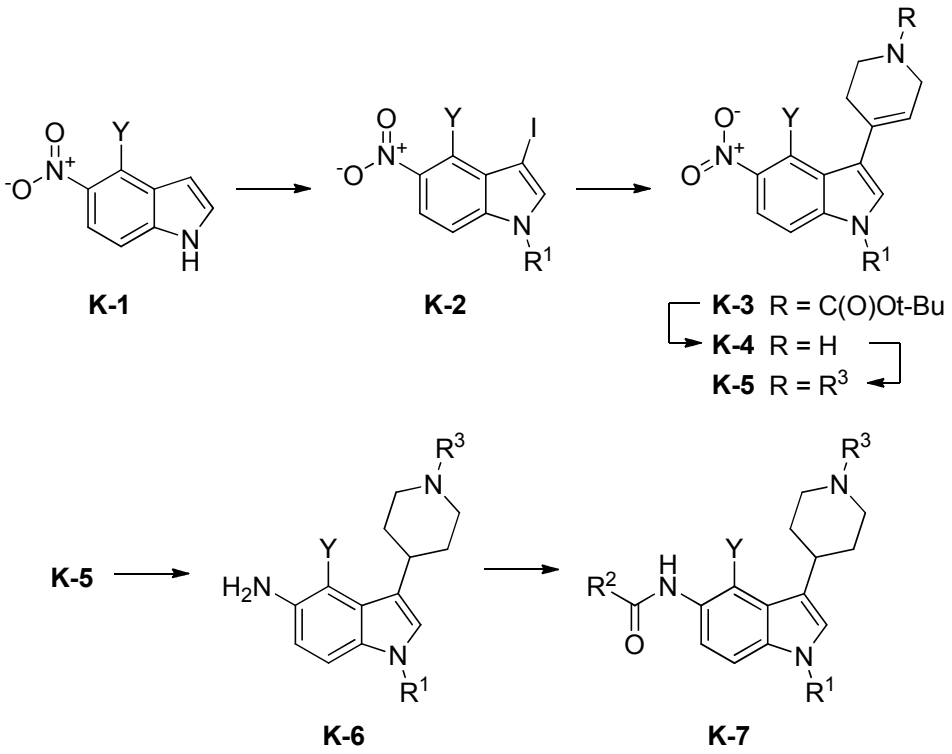
Los compuestos de la Fórmula (VII) pueden prepararse como se describe en el **Esquema J**. Los compuestos tales como 6-nitro-1H-indazol (J-1 en donde R^1 es H) se pueden alquilar con 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en presencia de una base inorgánica para obtener compuestos de la Fórmula J-2. La hidrogenación de J-2 genera compuestos de la Fórmula J-3. La amina resultante J-3 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o J-3 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina, o J-3 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO_2) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario J-5 puede transformarse en compuestos de la Fórmula J-6 a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora.

ESQUEMA J



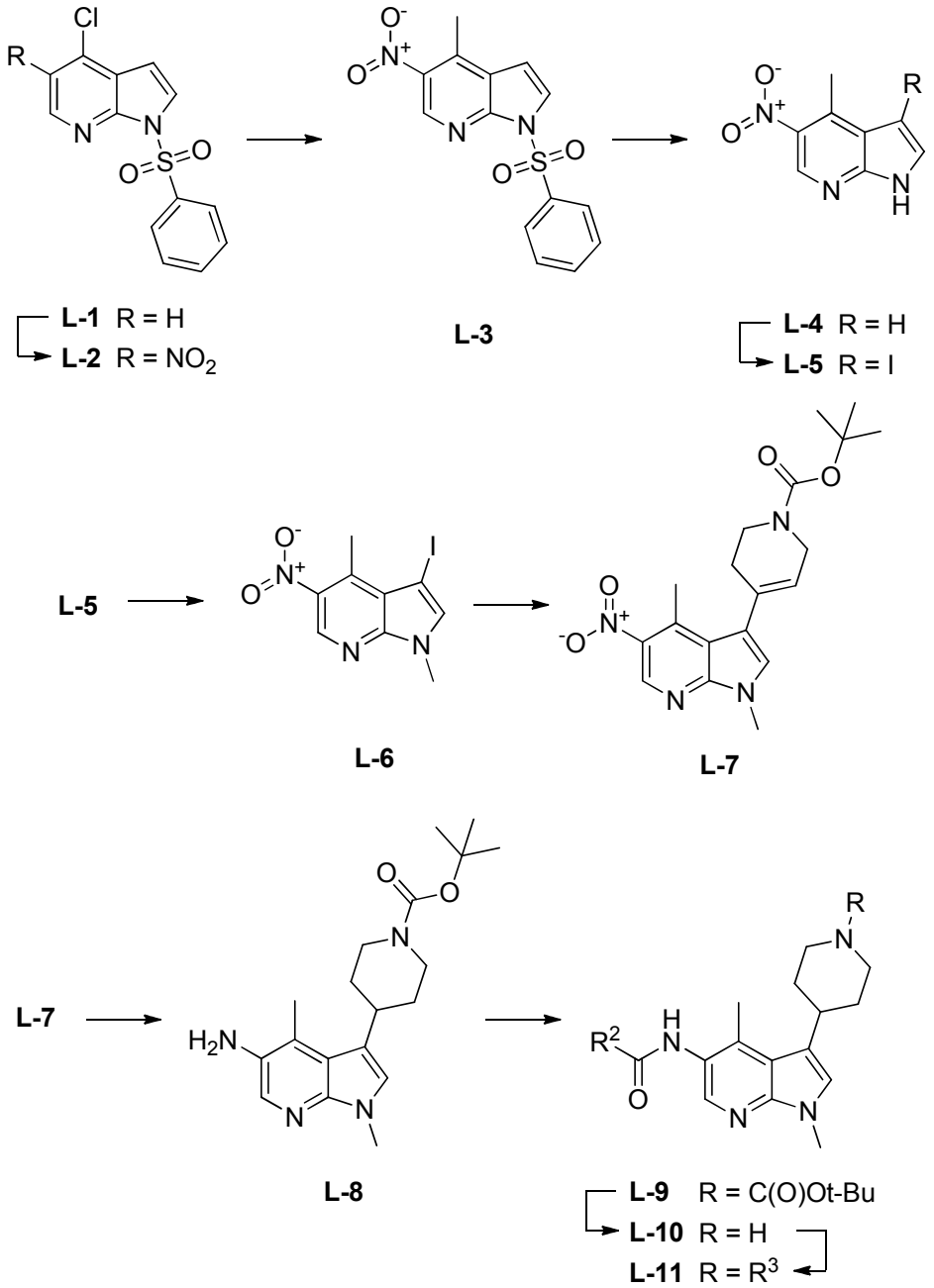
Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema K**. La hologenación de indoles tales como 4-metil-5-nitro-1H-indol (K-1, Y = Me) con yodo en presencia de una base inorgánica y la posterior alquilación del nitrógeno de indol con un alquilhaluro de las Fórmulas R^1I o R^1Br en presencia de una base generan compuestos de la Fórmula K-2. El acoplamiento de K-2 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo en presencia de un catalizador de paladio genera compuestos de la Fórmula K-3. Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario K-4 puede transformarse en compuestos de la Fórmula K-5 a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora. Los compuestos de la Fórmula K-5 pueden tratarse en condiciones de reducción para obtener K-6. La amina resultante puede transformarse en amidas mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o K-6 puede transformarse en ureas mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina.

ESQUEMA K



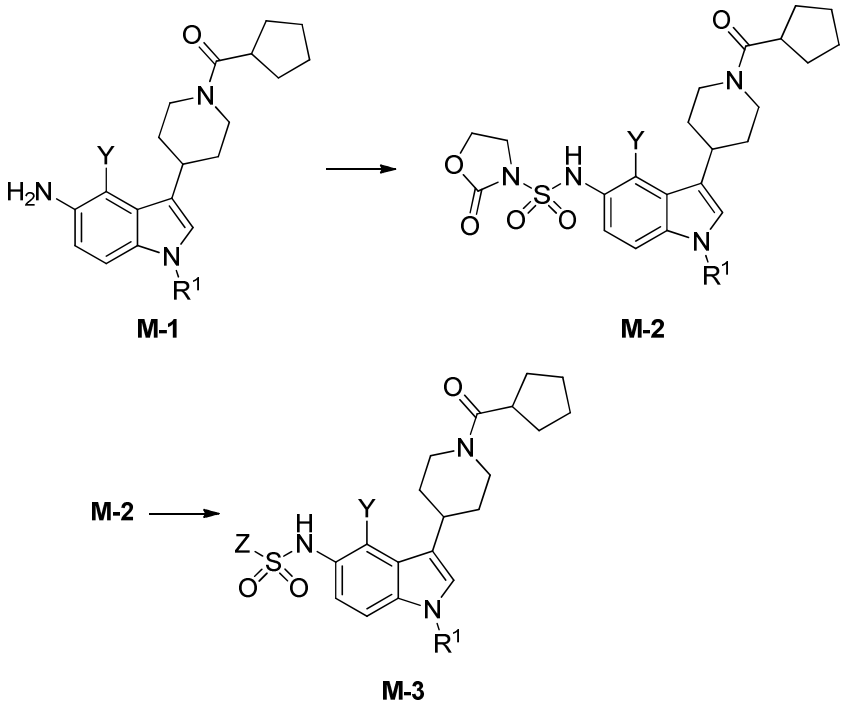
Los compuestos de la Fórmula (II) pueden prepararse como se describe en el **Esquema L**. La nitración de L-1 proporciona el compuesto L-2 que luego se convierte en L-3 mediante el tratamiento con trimetilaluminio en presencia de un catalizador de paladio. La desprotección del nitrógeno de indol y la posterior yodación generan el compuesto L-5. La alquilación del nitrógeno de indol mediante alquilhaluros, tales como yodometano, genera el compuesto L-6. El acoplamiento de L-6 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo en presencia de un catalizador de paladio genera el compuesto L-7. El compuesto L-7 puede tratarse en condiciones de reducción para obtener L-8. La amina resultante puede transformarse en amidas mediante la reacción con cloruro ácido en presencia de una base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados, o L-8 puede transformarse en ureas mediante la reacción de un equivalente de fosgeno con una amina. Después de la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el Intermediario L-10 puede transformarse en compuestos de la Fórmula L-11 a través de transformaciones comunes de aminas, que incluyen la formación de amidas, la formación de sulfonamidas, la formación de ureas y la aminación reductora.

ESQUEMA L



Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el Esquema **M**. La condensación del cloruro de 2-oxooxazolidin-3-sulfonilo con los compuestos de la Fórmula M-1 en presencia de piridina genera compuestos de la Fórmula M-2. La reacción de M-2 con aminas primarias o secundarias genera compuestos de la Fórmula M-3.

ESQUEMA M



EJEMPLIFICACIÓN

La invención descrita en la presente, podrá comprenderse con más facilidad haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen únicamente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y formas de realización de la presente invención y no tienen por objeto limitar la invención. A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Otros compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en estos ejemplos, ya sea solos o combinados con técnicas generalmente conocidas en el arte.

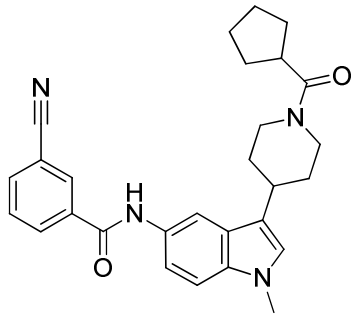
En general, los experimentos se realizan en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular, en aquellos casos en los que se usan intermediarios o reactivos sensibles al oxígeno o a la humedad. En general, se usaron reactivos y solventes comerciales sin purificación adicional, incluyendo los solventes anhidros cuando resultó adecuado. Los datos de la espectrometría de masa se informan de instrumentos de cromatografía de líquidos-espectrometría de masa (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía gaseosa-espectrometría de masa (GCMS). Los desplazamientos químicos de los datos de la resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a los picos residuales de los solventes deuterados que se usan. Las constantes de acoplamiento (valores J) se informan en Hertz.

Para los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros ejemplos o métodos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura) pueden variar. En general, después de las reacciones, se realiza cromatografía de capa delgada o espectrometría de masa y se someten a preparación cuando corresponde. Las purificaciones pueden variar según los experimentos: en general, los solventes y las proporciones de solventes que se usan para los eluyentes/gradientes se eligen para obtener Rf o tiempos de retención (RetT) adecuados.

En la presente se usan las siguientes abreviaturas: DCM: diclorometano; DMF: dimetilformamida; NMP: N-metilpirrolidona; BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil; MeOH: metanol; TEA: trietilamina y THF: tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida



Etapa 1: 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (Int-1). Al metóxido de sodio recién preparado (5,0 g, 92,59 mmol) en MeOH (100 ml), se agregó 5-nitroindole (5,0 g, 30,87 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (18,56 g, 19,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (40 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se consumió la mayor parte del material de inicio (mediante TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml), se extrajo mediante acetato de etilo (3x100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 100-200) para obtener el compuesto del título (9,0 g, 87 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.93 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); LCMS: m/e 243.95 [M-100]+ desprotegido por Boc

Etapa 2: 4-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de

ter-butilo (Int-2). A una solución de 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (Int-1; 4,5 g, 13,12 mmol) en 80 ml de THF se agregó NaH (2,1 g, 52,48 mmol, 60% p/p en aceite mineral) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego MeI (3,3 ml, 52,48 mmol) se agregó por goteo a 0 ºC. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (40 % de acetato de etilo en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada y luego se extrajo mediante acetato de etilo (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (4,6 g, 98%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.08 (brs, 2H), 3.86-3.84 (m, 3H), 3.58-3.57 (m, 2H), 2.54 (m, 2H, fusionado), 1.44 (s, 9H); LCMS: m/e 258.95 [M-100]+ desprotegido por Boc

Etapa 3. 4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il) piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 4-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (4,5 g, 12,61 mmol) en 50 ml de metanol se agregó Pd/C (0,1g) y la mezcla de reacción se calentó a 40 ºC en una atmósfera de H_2 (presión de globo) durante 7 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol, y el filtrado combinado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,4 g, 82 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.09-2.75 (m, 5H), 1.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H). LCMS: m/e 352,10 [M+Na]+

Etapa 4: Cloruro de 3-cianobenzoílo. A una solución de ácido 3-cianobenzoico (7 g, 47,61 mmol) en tolueno (100 ml) se agregó $SOCl_2$ (17,38 ml, 238,09 mmol) y DMF (2-3 gotas, catalítico). La mezcla de reacción se calentó a 95 ºC durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (30 % de acetato de etilo en hexano; la masa de reacción se inactivó con metanol seco para TLC). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener cloruro de 3-cianobenzoílo crudo (7,84 g, 99 %) que se usa en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 5: 4-(5-(3-cianobenzamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato

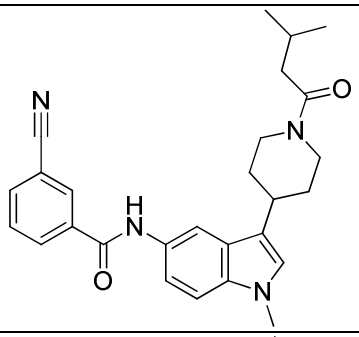
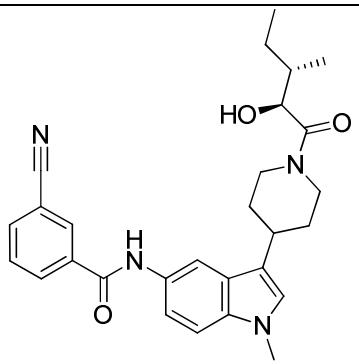
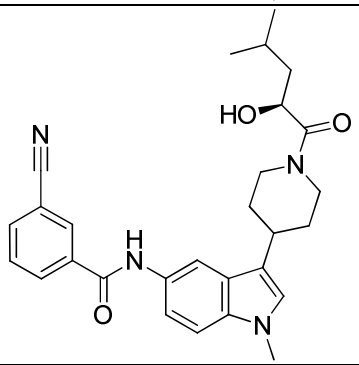
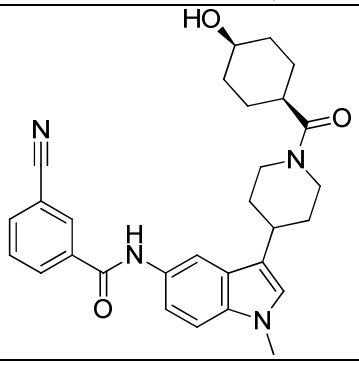
de ter-butilo (Int-2; 5 g, 15,19 mmol) en DCM (70 ml) se agregó TEA (6,4 ml, 45,59 mmol) y luego se agregó cloruro de 3-cianobenzoílo (3 g, 18,23 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo mediante DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un compuesto crudo sujeto a cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 100-200) para obtener el compuesto del título (4,32 g, 62 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) . LCMS: m/e 358.95 [M-100] + (compuesto De-Boc observado como un pico base).

Etapa 6: 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. A una solución de 4-(5-(4-cianopiridin-2-carboxamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3 g, 9,43 mmol) en 20 ml de metanol se agregó HCl 4M en dioxano (30 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (10% metanol en DCM). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un compuesto crudo que se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,5 g, 44,64%) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.19-2.76 (m, 6H), 2.04-1.65 (m, 4H). LCMS: m/e 358,95 [M+1] +

Etapa 7: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida. El ácido ciclopentancarboxílico (128 mg, 1,114 mmol) y TBTU (430 mg, 1,337 mmol) se disolvieron en DMF (15 ml) y se agregó DIPEA (720 mg, 5,57mmol). Después de agitar a 40 ºC durante 1 h, se agregó 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (400 mg, 1,114 mmol) y la mezcla se agitó a 40 ºC durante la noche. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa para obtener el compuesto del título (21 mg, 4,1 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHZ,$CDCl_3$): δ 8.21 (br.s, 1 H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.01 (br.s, 1H), 7.92 (br.s, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.78 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 13.2 Hz,1H), 3.76 (s, 3H), 3.05-3.23 (m, 2H), 2.91-2.98

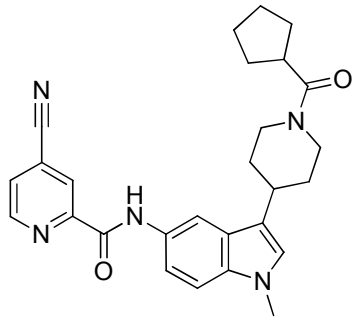
(m,1H), 2.69-2.76 (m,1H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 6H), 1.55-1.66 (m, 4H). LCMS: m/e 455,10 [M+1]+.

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo 1.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
2		3-ciano-N-(1-metil-3-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida	442,2
3		3-ciano-N-(3-(1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-metilpentanoil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	472,2
4		3-ciano-N-(3-(1-((2S)-2-hidroxi-4-metilpentanoil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	472,2
5		3-ciano-N-(3-{1-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	484,2

Ejemplo 6

Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida



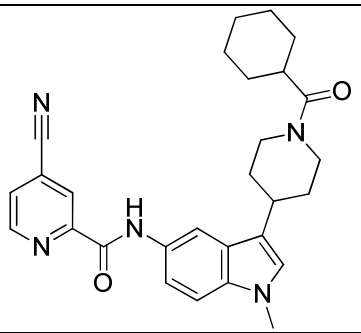
Etapa 1: 4-(5-(4-cianopiridin-2-carboxamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (Int-2). A una solución de 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1-metil-1H-indol-3-il) piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (preparada en el Ejemplo 1, 3,3 g, 10,03 mmol) en DCM (20 ml) se agregó TEA (4,2 ml, 30,09 mmol) y luego se agregó cloruro de 4-cianopicolinoílo (2,1 g, 12,53 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo mediante DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un compuesto crudo que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 100-200) para obtener el compuesto del título (3,7 g, 80 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.88 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.15-2.88 (m, 3H), 2.03 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); LCMS: m/e 359.90 [M-100]+ desprotegido por Boc.

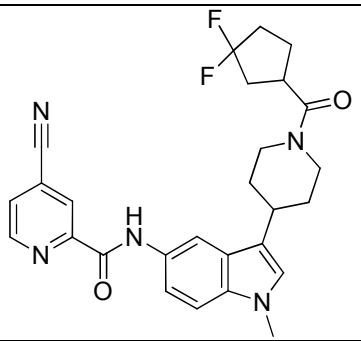
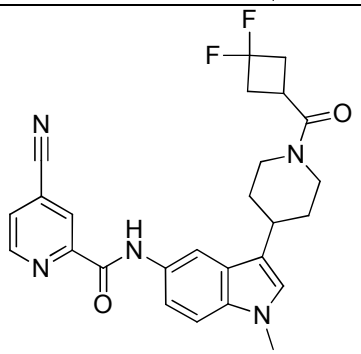
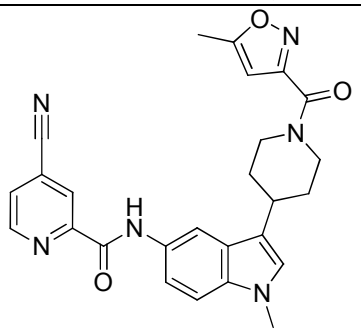
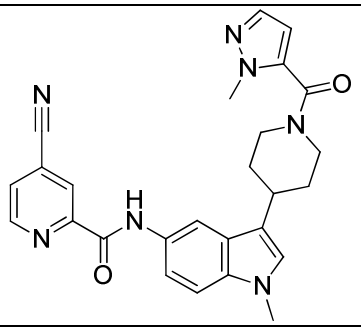
Etapa 2: 4-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il) picolinamida. A una solución de 4-(5-(4-cianopiridin-2-carboxamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (Int-2; 3,7 g, 8,04 mmol) en 15 ml de metanol se agregó HCl 4M en dioxano (30 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (10 % de metanol en DCM). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un compuesto crudo que se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (2,2 g, 78 %) como un

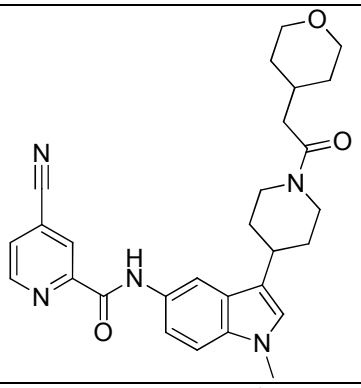
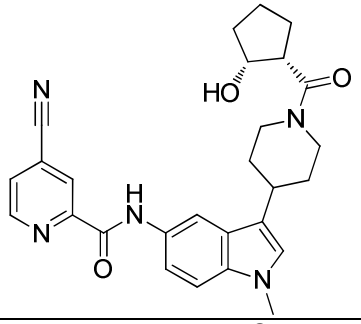
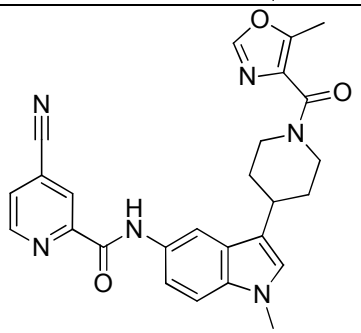
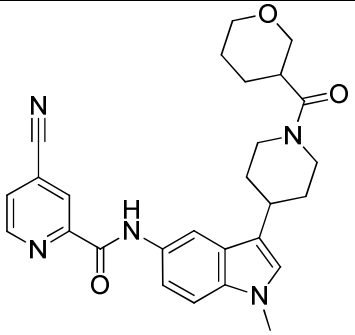
sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.03 (s, 1H), 8.79-8.77 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.78 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22-2.79 (m, 5H), 2.03 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H). LCMS: m/e 377. 90 $[M+H_2O]+$

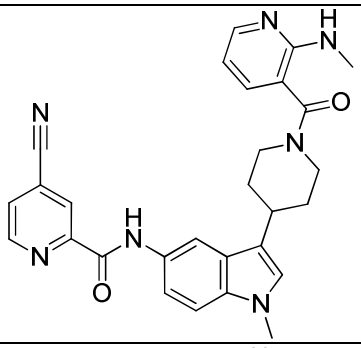
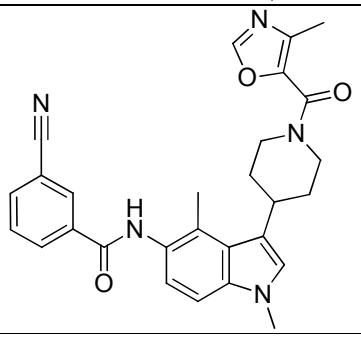
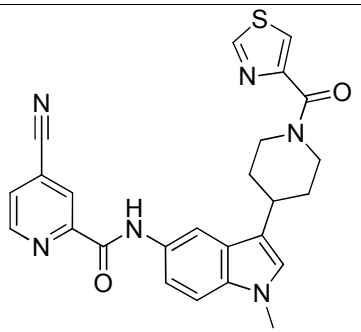
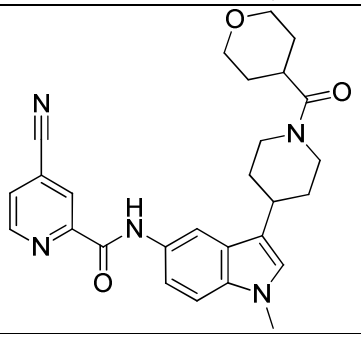
Etapa 3: 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida. Una solución de ácido ciclopentilcarboxílico (105 mg, 0,92 mmol), DIPEA (0,75 ml, 4,2 mmol) y EDCI.HCl (531 mg, 2,77 mmol) y HOBT (340 mg, 2,52 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó KB 4-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il) picolinamida (300 mg, 0,84 mmol) a la mezcla descrita y se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (5 % de metanol en DCM) y LCMS. Después de completar la reacción (durante la noche), la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 230-400) para obtener el compuesto del título (280 mg, 74 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHZ, CDCl3): δ 9.88 (s, 1H), 8.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (dd, J= 1.2, 4.8, Hz, 1H), 7.44 (dd, J= 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.8, Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.78 (d, J= 12.8 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (t, J= 12.8 Hz, 1H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.75 (t, J= 12.8 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.87-1.59 (m, 10H). LCMS: m/e 456,00 [M+H]+

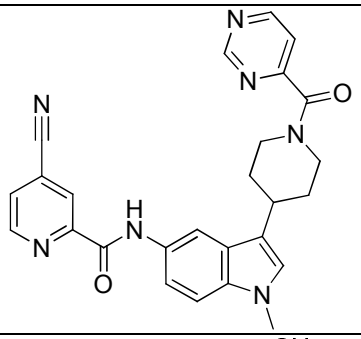
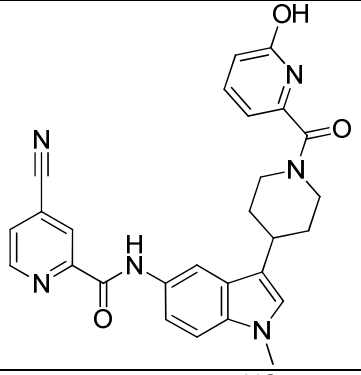
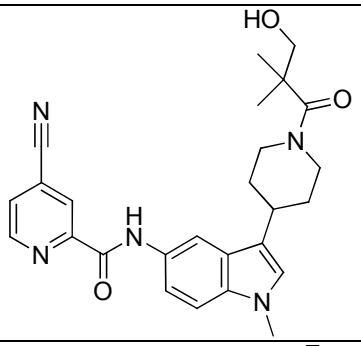
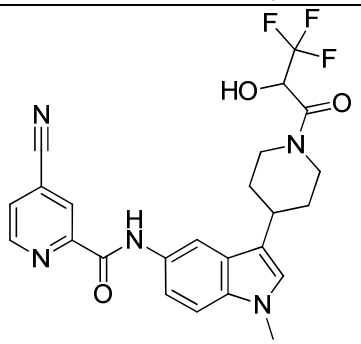
Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo **6**.

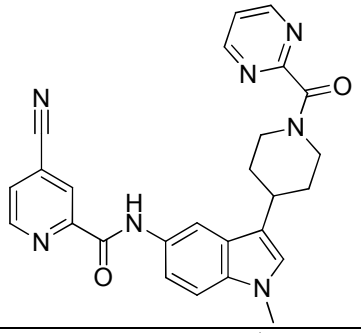
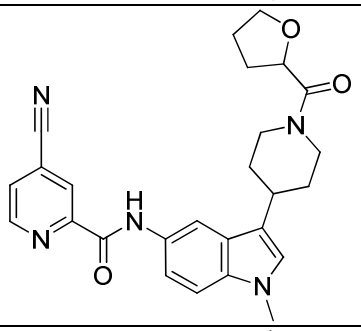
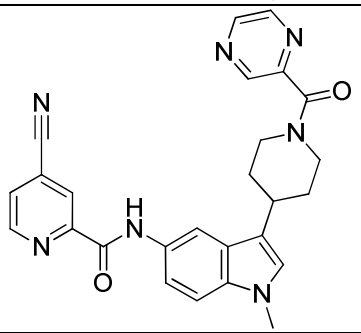
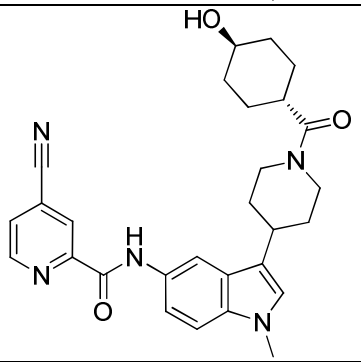
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
7		4-ciano-N-{3-[1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	470,2

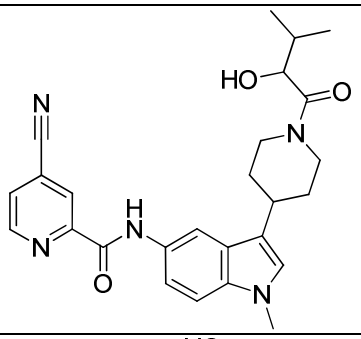
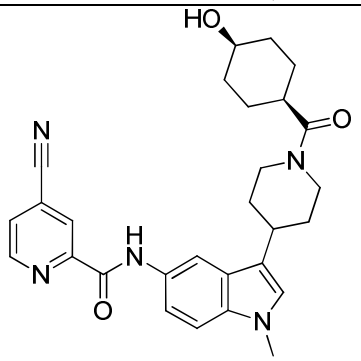
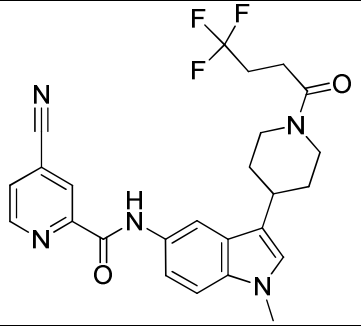
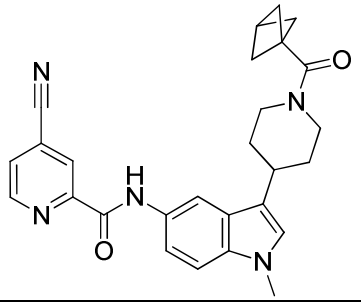
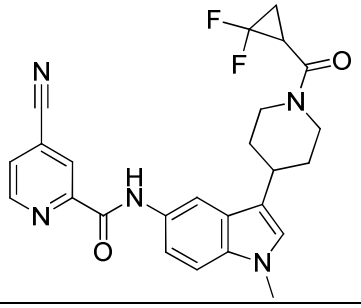
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
8		4-ciano-N-(3-{1-[(3,3-difluorociclopentil)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	490,1
9		4-ciano-N-(3-{1-[(3,3-difluorociclobutil)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	477,2
10		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	469,15
11		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	468,15

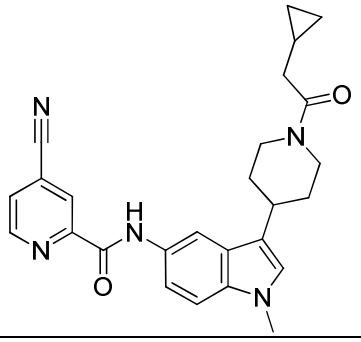
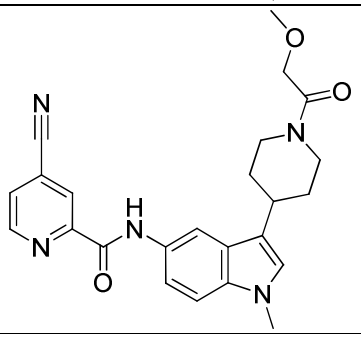
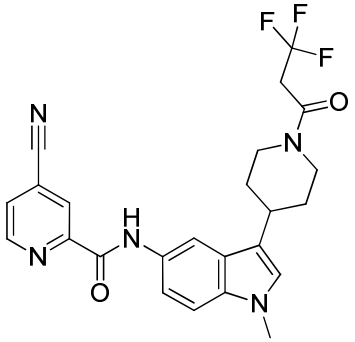
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
12		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilacetil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	486,20
13		4-ciano-N-[3-(1-{[(1S*,2R*)-2-hidroxiciclopentil]carbonil}piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il]piridin-2-carboxamida	472,20
14		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	469,10
15		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	472,20

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
16		4-ciano-N-[1-metil-3-(1-{[2-(metilamino)piridin-3-il]carbonil}piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]piridin-2-carboxamida	494,15
17		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(5-metil-1,3-oxazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	469,15
18		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(1,3-tiazol-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	471,00
19		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	472,20

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
20		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(pirimidin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	466,15
21		4-ciano-N-(3-{1-[(6-hidroxipiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	481,15
22		4-ciano-N-{3-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	460,15
23		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	486,20

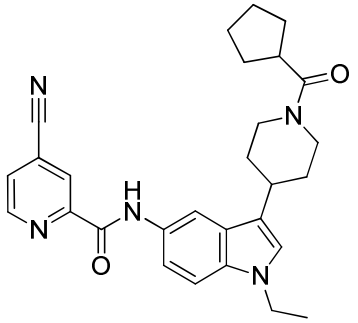
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
24		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(pirimidin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	466,15
25		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	458,15
26		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(pirazin-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	466,20
27		4-ciano-N-(3-{1-[(trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	486,30

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
28		4-ciano-N-{3-[1-(2-hidroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	460,25
29		4-ciano-N-(3-{1-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	486,25
30		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	484,1
31		N-{3-[1-(biciclo[1.1.1]pent-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-4-cianopiridin-2-carboxamida	454,2
32		4-ciano-N-(3-{1-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	464,2

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
33		4-ciano-N-{3-[1-(ciclopropilacetil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	442,3
34		4-ciano-N-{3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	432,2
35		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	470,2

Ejemplo 36

Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)piperidin-4-il)-1-etil-1H-indol-5-il)picolinamida



Etapa 1: Preparación de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. Se cargó un matraz de presión alta con etanol (140 ml), 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-

5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (preparado en el Ejemplo 1, 7 g, 0,02 mol), ácido acético (1,2 g, 0,02 mol) y 20% de Pd/C (50 % de humedad, 0,7 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el solvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se dividió en carbonato de potasio saturado y EtOAc. La fase orgánica se extrajo y se evaporó para obtener el compuesto del título que se usó posteriormente en la secuencia sin purificación o caracterización adicional.

Etapa 2: Preparación de 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una suspensión de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (8,25 g, 26,2 mmol) en diclorometano (120 ml) se agregó Et_3N, y la mezcla se enfrió a 0 ℃, en cuyo momento se agregó lentamente cloruro de 4-cianopicolinoílo (4,49 g, 26,9 mmol) en DCM (60 ml). El baño de enfriamiento se retiró después de una hora, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó cloruro de sodio acuoso saturado y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM, y acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se evaporaron. El crudo se concentró al vacío y se trituró en etanol (150 ml, 99,7 %), se filtró y se lavó con 50 ml de etanol. El producto se disolvió en acetona y DCM, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para obtener 12,16 g (95 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 3,20 min. 447 M+H.

Etapa 3: Preparación de 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1-etil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato (200 mg, 0,45 mmol) de ter-butilo se disolvió en DCM. Se agregaron NaOH (6,3 ml, 2,5M), unas pocas gotas de catalizador de transferencia de fases Aliquat 336 y yoduro de etilo (1,1 ml, 13,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Las fases se dividieron. La fase acuosa se extrajo con DCM, y la fase orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 110 mg (52 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 3,80 min. 474 M+H.

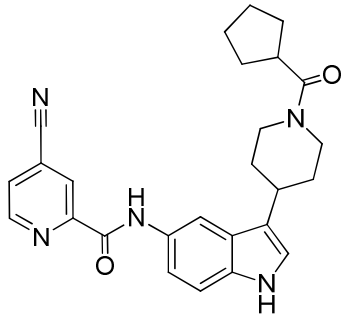
Etapa 4: Preparación de 4-ciano-N-(1-etil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida. A 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1-etil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (110 mg, 0,23 mmol) se agregó HCl (0,9 ml, 4 M en dioxano), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregaron $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM; se separaron las fases, y la fase orgánica se evaporó para obtener

86 mg (87 %) del compuesto del título. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 3,87 min. 374 M+H.

Etapa 5: Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-etil-1H-indol-5-il)picolinamida. 4-ciano-N-(1-etil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida (sal HCl)(82 mg, 0,20 mmol), trietilamina (32 µl, 0,23 mmol) y cloruro de ciclopentancarbonilo (28 µl, 0,23 mmol) se agitaron en DCM seco (5 ml) a temperatura ambiente durante 1h. Se agregaron HCl 1M (20 ml) y DCM (50 ml); las fases se separaron, y los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 60 mg (64 %) del compuesto del título como un polvo blanco. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 3.12 min. 470 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.89 (d, J=4.82, 1H), 8.41 (d, J=2.0, 1H), 8.11 (d, J= 2.0, 1H), 7.88 (dd, J=4.94, 1.61, 1H), 7.44 (dd, J=8.64, 2.0, 1H), 7.36 (d, J=8.64, 1H), 7.07 (s, 1H); 4.67 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.75 (m, 10H), 1.40 (t, J=7.23, 3H).

Ejemplo 37

Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida



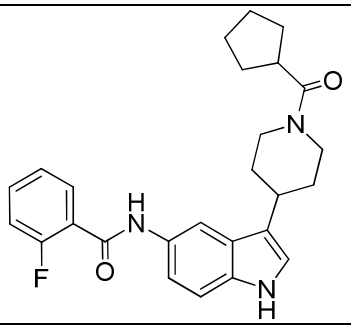
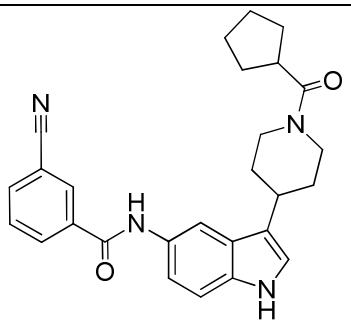
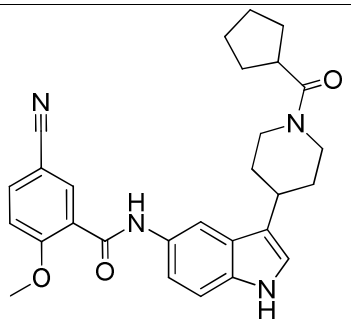
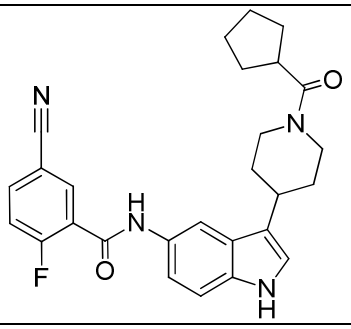
Etapa 1: (4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. A una solución de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (preparada en el

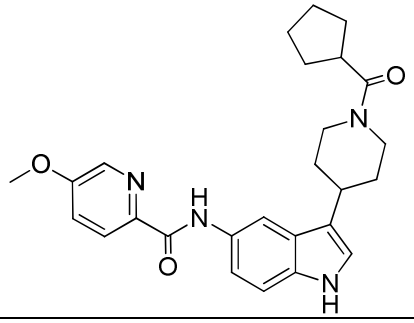
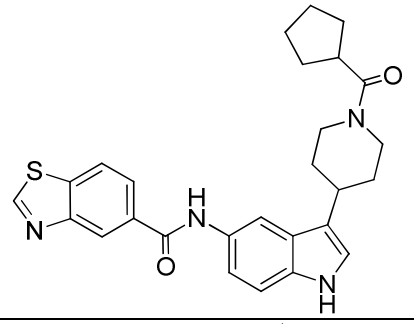
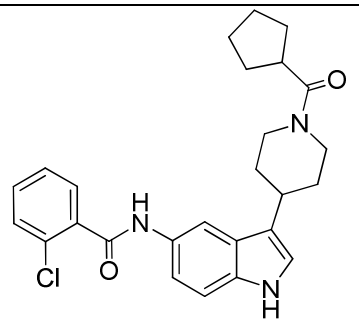
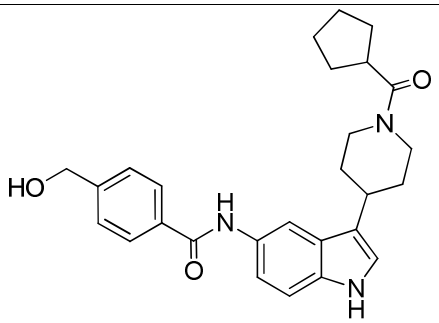
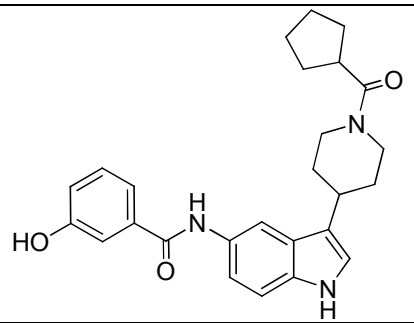
Ejemplo **36**, 5,0 g, 16,0 mmol) en 100 ml de diclorometano se agregó carbonato de (9H-fluoren-9-il)metil-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (5,9 g, 17,4 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,3 g, 17,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se lavó con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 6,7 g de un sólido crudo que se diluyó inmediatamente con 120 ml de metanol y se trató con 30 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano. La

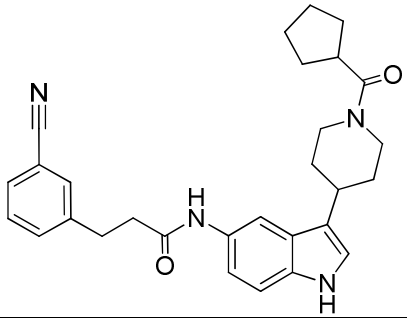
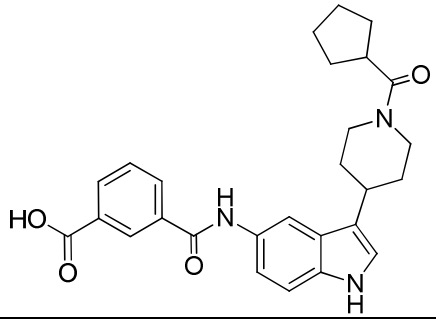
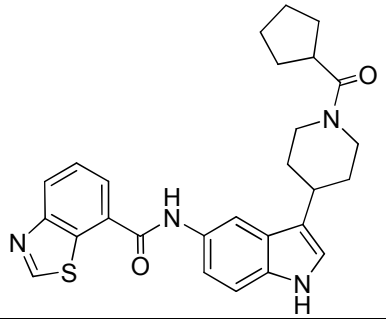
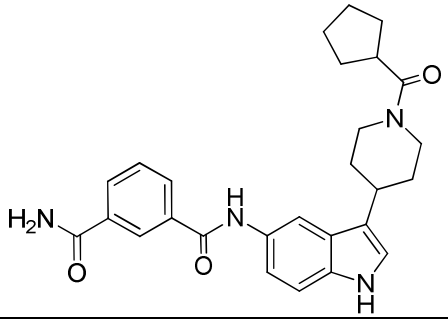
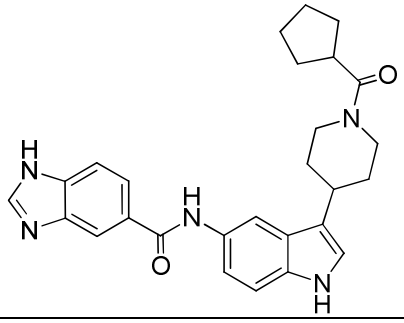
mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para obtener 5,5 g de un sólido crudo que se trató inmediatamente con 30 ml de dimetilformamida. A esta solución agitada se agregó luego ácido carboxílico de ciclopentilo (1,72 g, 15,10 mmol), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (4,99 g, 15,10 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,59 g, 34,80 mmol). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró a presión reducida y se agregó a 300 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida para obtener 6,4 g de un sólido crudo que se disolvió inmediatamente en acetato de etilo (120 ml), y la solución resultante se enfrió a 0 ºC. A esta solución fría se agregó piperidina (2,0 g, 23,0 mmol), y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se trituró con heptano y se secó al vacío para obtener 1,4 g (60 %) del compuesto del título como un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4): δ: 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.63 (m, 4H).

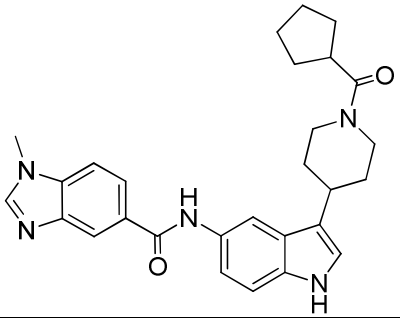
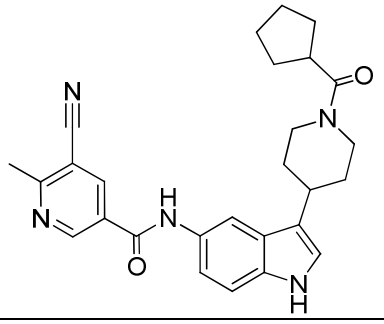
Etapa 2: 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida. A una solución de ácido 4-cianopicolínico (21,3 mg, 0,14 mmol) en 1 ml de tolueno, se agregaron (4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (30,0 mg, 0,09 mmol), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (47,7 mg, 0,14 mmol) y diisopropiletilamina (38,0 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se recolectó y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para para obtener el compuesto del título. LC/MS (10%-90% CH_3CN:H_2O gradiente durante 10 min): 5.35 min. 442.1 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (br. s., 1 H), 10.56 (s, 1 H), 8.97 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.07 - 8.20 (m, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.54 (d, *J*=12.70 Hz, 1 H), 4.09 (d, *J*=13.18 Hz, 1 H), 3.18 (t, *J*=12.45 Hz, 1 H), 2.95 - 3.06 (m, 2 H), 2.69 (t, *J*=11.96 Hz, 1 H), 1.92 - 2.10 (m, 2 H), 1.41 - 1.85 (m, 10 H).

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo 37.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
38		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-2-fluorobenzamida	433,2
39		3-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}benzamida	440,2
40		5-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-2-metoxibenzamida	470,2
41		5-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-2-fluorobenzamida	458,2

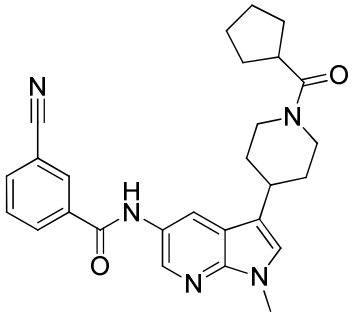
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
42		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-5-metoxipiridin-2-carboxamida	446,2
43		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1,3-benzotiazol-5-carboxamida	472,2
44		2-cloro-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}benzamida	449,2
45		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-4-(hidroximetil)benzamida	455,2
46		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-3-hidroxibenzamida	431,2

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
47		3-(3-cianofenil)-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}propanamida	468,3
48		ácido 3-({3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}carbamoil)benzoico	459,2
49		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1,3-benzotiazol-7-carboxamida	473,0
50		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}isoftalamida	459,1
51		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1H-benzimidazol-5-carboxamida	456,1

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
52		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida	470,1
53		5-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-6-metilnicotinamida	456,2

Ejemplo 54

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida



Etapa 1: Preparación de 3-iodo-1-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. A una suspensión de 5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 3,06 mmol) en DMF (15 ml) se agregó KOH (241 mg, 4,29 mmol, pelets). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se obtuvo una solución color naranja transparente. Luego se agregó yodo (856 mg, 3,37 mmol) y se siguió agitando durante 90 min. Se agregó a la mezcla K_2CO_3 (974 mg, 7,05 mmol) y luego yodometano (1,14 ml, 18,4 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se trató con NaHSO3 hasta volverse amarilla y luego se agitó durante 30 min. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con mucha agua y se secó al vacío

para obtener 845 mg (91 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,40 min. 288 M+H.

Etapa 2: Preparación de 4-(1-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo. 3-iodo-1-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 1,65 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (612 mg, 1,98 mmol), Pd EnCat TPP30 (acetato de paladio / PPh3, encapsulado, Aldrich 644706, 110 mg), K_2CO_3 (456 mg, 3,30 mmol), DME (8 ml), EtOH (2 ml) y H_2O (2 ml) se mezclaron en un recipiente de reacción y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. El tubo se selló y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. Se agregaron $CHCl_3$ y agua, y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo tres veces con CHCl3, y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4. La evaporación de los solventes produjo un residuo amarillo sólido. El crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 410 mg (69 %) del compuesto del título como un sólido amarillo brillante. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 3,42 min. 359 M+H.

Etapa 3: Preparación de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-(1-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (102 mg, 0,28 mmol), 5% de Pd/C (30 mg), formiato de amonio (215 mg, 3,42 mmol) en 96 % EtOH (5 ml) se purgó con nitrógeno, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora en un recipiente sellado. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió en CHCl3 y agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con CHCl3. Los extractos combinados se evaporaron. El crudo se disolvió en EtOH (10 ml) y se trató con NaOH 2 M (10 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío hasta que se retiró la mayor parte de EtOH y luego se extrajo cuatro veces con cloroformo. Los extractos combinados se evaporaron al vacío, dejando 77 mg (82 %) del compuesto del título como una espuma color tostado claro. No hubo purificación adicional. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 1,35 min. 331 M+H.

Etapa 4: Preparación de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución helada de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 0,30 mmol) y cloruro de 3-cianobenzoílo (55 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 ml) se agregó trietilamina (169 µl, 1,21 mmol). La temperatura se llevó a temperatura ambiente, y la

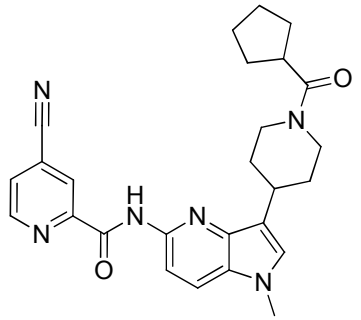
mezcla se agitó durante 90 min. Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 105 mg (76 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,85 min. 460 M+H.

Etapa 5: Preparación de 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida (sal HCl). A 4-(5-(3-cianobenzamido)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato (105 mg, 0,23 mmol) se agregó una solución de HCl en dioxano (2,3 ml, 4M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los solventes se evaporaron para obtener 78 mg (86 %) del compuesto del título. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 1,22 min. 360 M+H.

Etapa 6: Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida. A una solución helada de 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida (sal HCl)(78 mg, 0,2 mmol) y cloruro de ciclopentancarbonilo (29 µl, 0,24 mmol) en DCM (4 ml) se agregó trietilamina (121 µl, 0,87 mmol). La temperatura se llevó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 68 mg (75 %) del compuesto del título como un polvo blanco. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2.47 min. 456 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ ppm 8.56 (m, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 3H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.67 (m, 3H), 1.57 (m, 3H).

Ejemplo 55

Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)picolinamida



Etapa 1: Preparación de (E)-N'-(6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de 6-metil-5-nitropiridin-2-amina (1,0

g, 6,5 mmol) en DMF (5 ml) se agregó 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4,3 ml, 33 mmol), y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La evaporación de los solventes al vacío proporcionó 1,7 g (100%) del compuesto del título. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)formimidamida. (E)-N'-(6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (1,7 g, 6,6 mmol) se disolvió en EtOH (12 ml) y se agregó Pd/C (27 mg, 10 %). La mezcla se hidrogenó en un aparato de hidrogenación durante cuatro horas a 30 psi. La mezcla se hizo pasar a través de un tapón de celite, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en alúmina neutra para obtener 1,24 g (100%) del compuesto del título. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 189 M+H.

Etapa 3: Preparación de (E)-N'-(3-iodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)formimidamida (470 mg, 2,50 mmol) en DMF a 0 °C, se agregó N-iodosuccinimida (590 mg, 2,62 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en alúmina neutra para obtener 785 mg (100 %) del compuesto del título. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05%NH4Ac(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,32 min. 315 M+H.

Etapa 4: Preparación de (E)-N'-(3-iodo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N'-(3-iodo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (785 mg, 2,5 mmol) en DCM (22 ml), se agregaron bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol), NaOH (4 ml, 2M) y MeI (200 µl, 3,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua, DCM y EtOAc y las fases se separaron. Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía de alúmina neutra para obtener 686mg (84 %) del compuesto del título. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% NH4Ac(acuoso) gradiente durante 5 min): 3,05 min. 329 M+H.

Etapa 5: Preparación de (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopentil)metanona. Una mezcla de (E)-N'-(3-iodo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (40 mg, 0,12 mmol), ciclopentil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (89 mg, 0,29 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)Pd(0)(14 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (50 mg, 0,37 mmol) en una mezcla de DMF/agua 8:1 (1,5 ml) se desgasificó y se purgó con gas

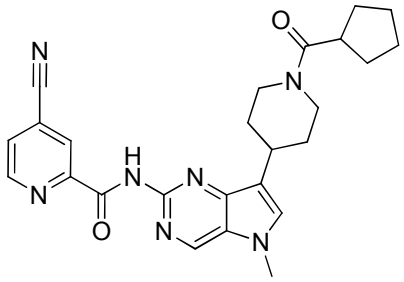
nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Se agregaron agua y DCM y las fases se separaron. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 15mg (35 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%NH4Ac(acuoso) gradiente durante 5 min): 1,20 min. 325 M+H.

Etapa 6: Preparación de (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopentil)metanona (12 mg, 0,04 mmol), formiato de amonio (47 mg, 0,74 mmol) y negro de paladio (2,0 mg, 0,02 mmol) se mezclaron en DMF/NMP 5:1 (1 ml). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 60 minutos. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite; los solventes se evaporaron (excepto NMP) para obtener el compuesto del título crudo. Rendimiento no calculado. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05%NH_4Ac(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,69 min. 327 M+H.

Etapa 7: Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)picolinamida. A la (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona cruda de la etapa 6, se agregaron DCM (0,5 ml), Et_3N (30 µl, 0,22 mmol) y cloruro de 4-cianopicolinoílo (11 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, en cuyo momento los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 10 mg (59 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2.63 min. 357 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ ppm 8.96 (dd, J=5.0, 1.0, 1H) 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.0, 1H), 7.98 (dd, J=5.0, 1.56, 1H), 7.89 (d, J= 9.0, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.94-1.60 (m, 12H).

Ejemplo 56

Preparación de 4-ciano-N-(7-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)picolinamida



Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina. Se mezclaron 2,4-

dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (134 mg, 0,71 mmol), $NaHCO_3$ (66 mg, 0,78 mmol) y Pd/C (1,52 mg, 10 %) en EtOH (4 ml). Se aplicó hidrógeno (3psi), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se pasó a través de un tapón de celite, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 90 mg (88 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 1,58 min. 154 M+H.

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-7-iodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina. A una solución agitada de 2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (90 mg, 0,59 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C, se agregó N-iodosuccinimida (138 mg, 0,62 mmol). La temperatura se llevó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 17 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 110 mg (67 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,75 min. 279 M+H.

Etapa 3: Preparación de 2-cloro-7-iodo-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina. A una solución agitada de 2-cloro-7-iodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (110 mg, 0,39 mmol) en DCM (5 ml), se agregaron bromuro de tetrabutilamonio (19 mg, 0,06 mmol), NaOH (1 ml, 2 M) y MeI (47 µl, 0,47 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua, DCM y EtOAc y las fases se separaron. La concentración mediante evaporación y luego trituración mediante el uso de Et2O produjo 110 mg (94 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 3,07 min. 294 M+H.

Etapa 4: Preparación de (4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopentil)metanona. 2-cloro-7-iodo-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (25 mg, 0,09 mmol), ciclopentil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (34 mg, 0,11 mmol), Diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II)(6 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (26 mg, 0,19 mmol) se mezclaron en DME/EtOH/H_2O 4:1:1 (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se hizo correr a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se agregaron DCM/EtOAc y agua; las fases se separaron, y los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 10mg (34 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,48 min. 345 M+H.

Etapa 5: Preparación de ciclopentil(4-(2-(difenilmetileneamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona. Se disolvieron Pd(OAc)2 (1 mg, 0,15 mmol) y BINAP (4 mg, 0,22 mmol) en dioxano desgasificado

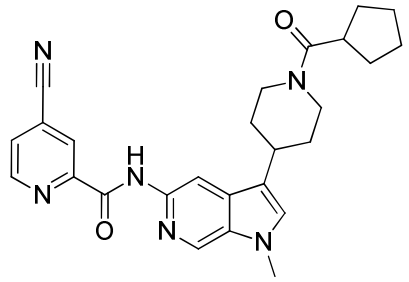
(0,5 ml) y se agitaron durante 5 min. Esta solución se agregó a una mezcla de (4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopentil)metanona (10 mg, 0,03 mmol), difenilmetanimina (16 mg, 0,09 mmol) y ter-butóxido de sodio (6 mg, 0,06 mmol) en dioxano desgasificado (0,5 ml). La mezcla se calentó en irradiación de microondas durante 30 min a 140 °C. Se agregaron DCM/EtOAc y una pequeña cantidad de agua, y las fases se separaron. Los solventes se evaporaron, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 10 mg (71 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 2 min): 0,97 min. 490 M+H.

Etapa 6: Preparación de (4-(2-amino-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. Se mezclaron ciclopentil(4-(2-(difenilmetilenamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (10 mg, 0,02 mmol), formiato de amonio (52 mg, 0,82 mmol) y negro de Pd (1 mg, 0,01 mmol) en THF/NMP 5:1 (0,5 ml). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 60 minutos. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite; los solventes se evaporaron (excepto NMP). La mezcla cruda se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento no calculado. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 1,48 min. 328 M+H.

Etapa 7: Preparación de 4-ciano-N-(7-(1-(ciclopentanecarbonil)piperidin-4-il)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)picolinamida. A la (4-(2-amino-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona cruda de la etapa anterior se agregaron DCM (0,5 ml), Et_3N (30 µl) y cloruro de 4-cianopicolinoílo (12 mg, 0,07). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, en cuyo momento los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 0,4 mg (4 % en dos etapas) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 1.98 min. 458 M+H. ^1H NMR (500 MHz, (CD3)2CO) δ ppm 9.02 (d, J=5.0,1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (dd, J=5.0, 1.8, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.24, m, 1H), 1.90-1.50 (m, 12H).

Ejemplo 57

Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)picolinamida



Etapa 1: Preparación de (E)-N'-(4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de 4-metil-5-nitropiridin-2-amina (500 mg, 3,26 mmol) en DMF (5 ml) se agregó 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4,3 ml, 33 mmol), y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La evaporación de los solventes al vacío proporcionó 850 mg (99 %) del compuesto del título. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formimidamida. El crudo (E)-N'-(4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (850 mg, 3,23 mmol) se disolvió en EtOH (9 ml) y se agregó Pd/C (22 mg, 10 %). La mezcla se hidrogenó en un aparato de hidrogenación durante cuatro horas a 40 psi. La mezcla se pasó a través de un tapón de celite, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en alúmina neutra para obtener 582 mg (96 % en dos etapas) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 1,37 min. 189 M+H.

Etapa 3: Preparación de (E)-N'-(3-iodo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formimidamida (470 mg, 2,50 mmol) en DMF a 0 °C, se agregó N-iodosuccinimida (590 mg, 2,62 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de alúmina neutra para obtener 407 mg (52 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,62 min. 315 M+H.

Etapa 4: (E)-N'-(3-iodo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N'-(3-iodo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (407 mg, 1,30 mmol) en DCM (22 ml), se agregaron bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol), NaOH (4 ml, 2M) y MeI (200 µl, 3,25

mmol), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua, DCM y EtOAc, y las fases se separaron. Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía de alúmina neutra para obtener 131 mg (31 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 1,48 min. 329 M+H.

Etapa 5: Preparación de N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formamida. Una mezcla de (E)-N'-(3-iodo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (31 mg, 0,09 mmol), ciclopentil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (38 mg, 0,12 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)Pd(0)(7 mg, 0,01 mmol) y K_2CO_3 (29 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de DMF/agua 8:1 (1 ml) se desgasificó y se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Se agregaron agua y DCM, y las fases se separaron. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 12 mg (36 %) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,90 min. 353 M+H.

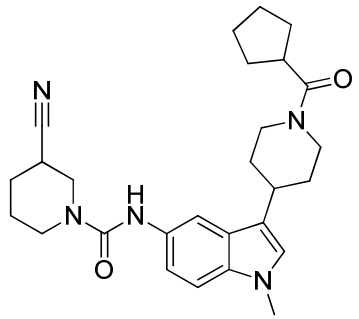
Etapa 6: Preparación de (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. Se mezclaron N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formamida (6,0 mg, 0,02 mmol), formiato de amonio (43 mg, 0,68 mmol) y negro de paladio (1,0 mg, 0,01 mmol) en DMF/NMP 5:1 (1 ml). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 60 minutos. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite; los solventes se evaporaron (excepto NMP) para obtener el compuesto del título crudo. Al residuo se agregaron HCl (1 ml, 2 M) y MeOH (1 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora, en cuyo momento se agregó EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaOH 2 M y se extrajo nuevamente. Las fases se separaron, y los solventes se evaporaron para obtener el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento no calculado. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2,20 min. 327 M+H.

Etapa 7: Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)picolinamida. A la (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona cruda de la etapa 6, se agregaron DCM (0,5 ml), Et_3N (30 µl, 0,22 mmol) y cloruro de 4-cianopicolinoílo (11 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, en cuyo momento los solventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para

proporcionar 0,7 mg (9 % en dos etapas) del compuesto del título. LC/MS (5-50% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 3.75 min. 457 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 9.02 (d, J=5.0, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, J=10, 2H), 8.10 (dd, J=5.0, 1.70, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.94-1.52 (m, 12H).

Ejemplo 58

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanecarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piperidin-1-carboxamida

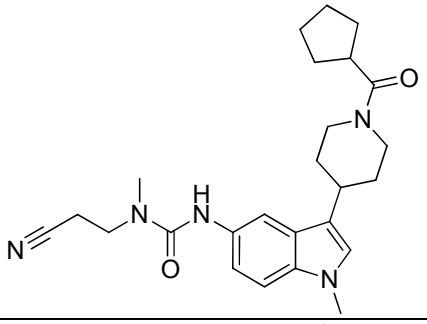
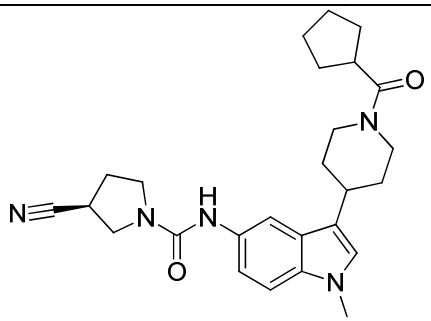
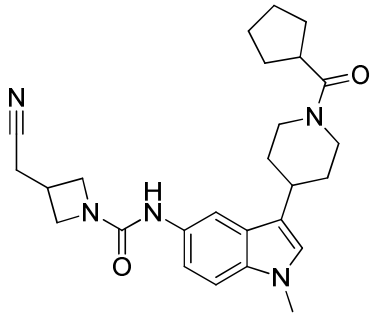
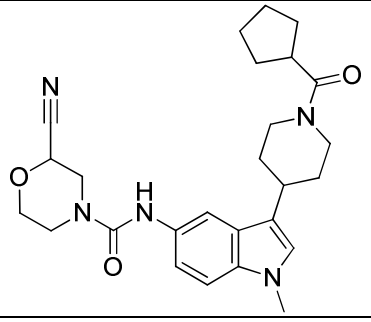


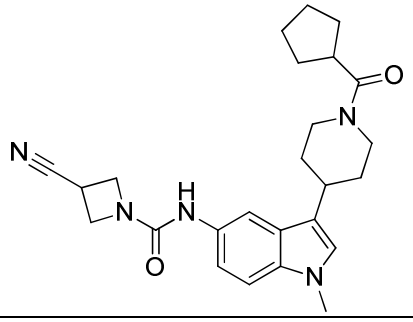
Etapa 1: Preparación de ciclopentil(4-(5-isocianato-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)metanona. Se agregó trifosgeno (7,3 mg, 0,02 mmol) a una solución agitada de (4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (20 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (28 µl, 0,22 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Los solventes se evaporaron, en cuyo momento el residuo se volvió a suspender en dietiléter (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Los cristales resultantes se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piperidin-1-carboxamida. A la ciclopentil(4-(5-isocianato-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)metanona cruda en THF (1 ml) se agregaron trietilamina (28 µl, 0,22 mmol) y piperidin-3-carbonitrilo (14 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, en cuyo momento la mezcla de la reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 5,27 mg (19 % en dos etapas) del compuesto del título. LC/MS (20-100% CH_3CN:0.05% HCOOH(acuoso) gradiente durante 5 min): 2.40 min. 462 M+H. ^{1}H NMR (500 MHz, (CD3)2CO δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.0, 1H), 7.25 (dd, J=8.71, 2.0, 1H), 7.21 (d, J=8.71, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.90 (dd, J=13.5, 3.80, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.47 (m, 1H),

3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.94-1.49 (m, 14 H).

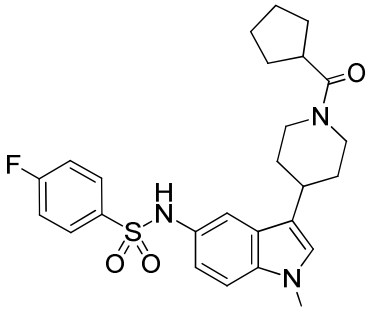
Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo 58.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
59		1-(2-cianoetil)-3-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-1-metilurea	436,3
60		(3S)-3-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-carboxamida	448,3
61		3-(cianometil)-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}azetidin-1-carboxamida	448,3
62		2-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}morfolin-4-carboxamida	464,4

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
63		3-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}azetidin-1-carboxamida	434,4

Ejemplo 64

Preparación de N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-fluorobencensulfonamida



Etapa 1: metil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (Int-1). A una solución de 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (preparada en el Ejemplo 1, 2,0 g, 5,60 mmol) en 10 ml de metanol, se agregó HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (10 % de metanol en DCM). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un compuesto crudo que se neutralizó con solución saturada $NaHCO_3$ y luego se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron en (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,2 g, 85,7 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (br.s, 2H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.47 (br.s, 2H). LCMS: m/e 257,95 [M+H]+

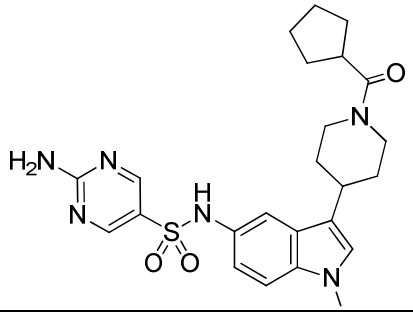
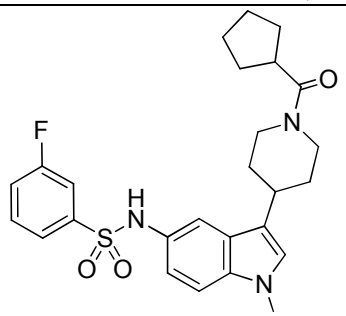
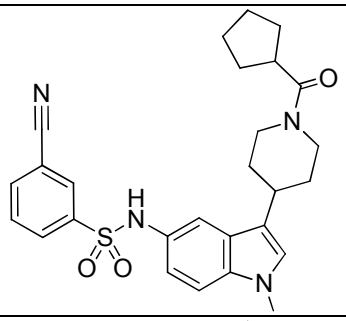
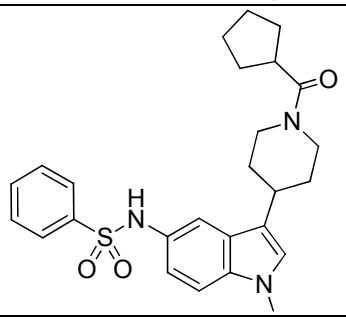
Etapa 2: (4-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona de ciclopentilo (Int-2). A una solución de metil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (Int-1; 1,2 g, 4,66 mmol) en DCM (20 ml) se agregó TEA (2 ml, 14 mmol) y luego

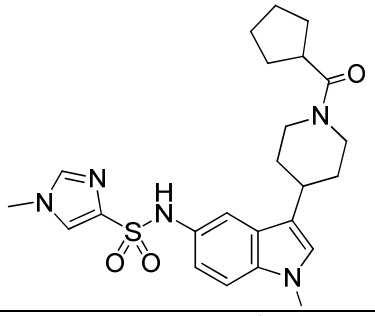
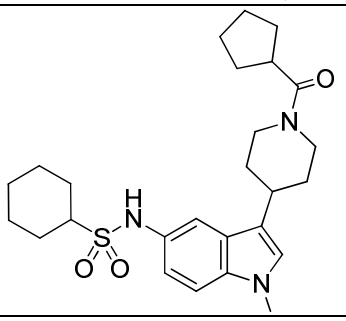
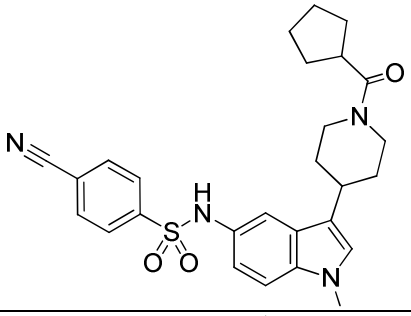
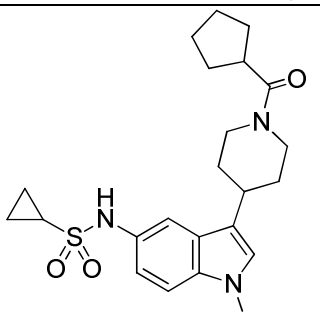
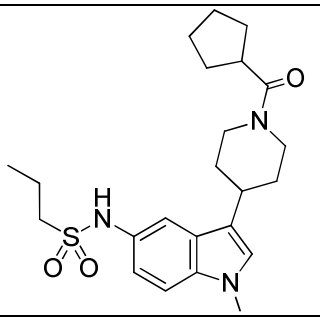
se agregó cloruro de ciclopentancarbonilo (0,810 g) en DCM (5 ml) a 0 ºC. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (5 % de metanol en DCM). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo mediante DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un compuesto crudo que se lavó con dietiléter y hexano para obtener el compuesto del título (1,7 g, 97,7 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 5H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.89-1.60 (m, 6H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H); LCMS: m/e 353.90 [M+H]+

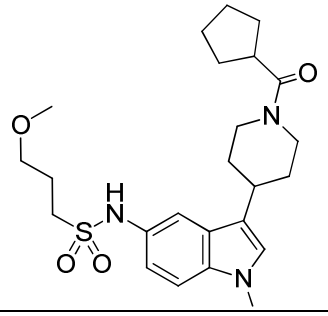
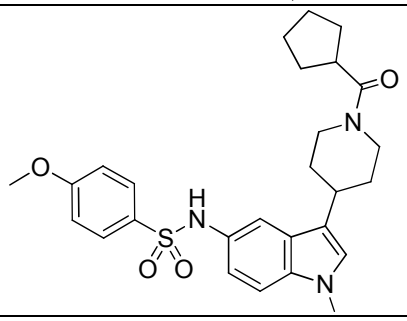
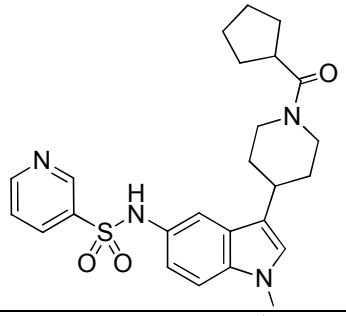
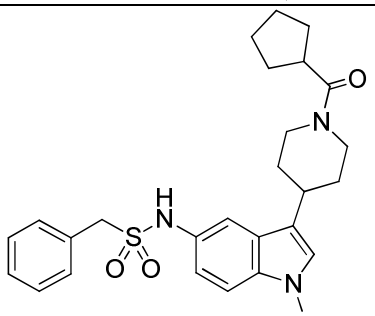
Etapa 3: 4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (Int-3). A una solución de (4-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona de ciclopentilo (Int-2; 4,5 g, 12,74 mmol) en 50 ml de metanol, se agregó Pd/C (400mg), y la mezcla de reacción se agitó en 50 psi de H2 a 40 ºC durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14-7.12 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.19-2.67 (m, 4H), 2.09-1.56 (m, 10H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H); LCMS: m/e 325.10 [M+H]+

Etapa 4: N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-fluorobencensulfonamida. A una solución agitada de (4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (Int-3; 100 mg, 1 eq.) en DCM (3 ml), se agregaron piridina (5 eq.), DMAP (0,1 eq.) y cloruro de sulfonilo (1,2-2 eq.), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 a 5 h. LC/MS después de 1 h, mostró una conversión casi completa al producto deseado. Las conversiones estaban en el rango de 70 a 80 % según la LCMS (el material de inicio tenía una pureza de 85 % según LCMS). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el material crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna y luego se trituró con éter para obtener 19 mg del compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 7.69-7.65 (m, 2H), 7.28-7.04 (m, 4H), 6.82-6.81 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.76 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.70 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.04-1.54 (m, 12H). LCMS: m/e 484,20 [M+H]+

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo **64**.

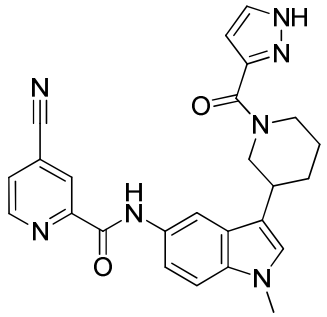
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
65		2-amino-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}pirimidina-5-sulfonamida	483,25
66		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-3-fluorobencensulfonamida	484,20
67		3-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}bencensulfonamida	491,15
68		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}bencensulfonamida	466,20

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
69		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida	470,20
70		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}ciclohexansulfonamida	472,20
71		4-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}bencensulfonamida	491,15
72		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}ciclopropansulfonamida	430,15
73		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}propan-1-sulfonamida	432,2

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
74		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-3-metoxipropan-1-sulfonamida	462,25
75		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-4-metoxibencensulfonamida)	496,20
76		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-3-sulfonamida	467,20
77		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-1-fenilmetansulfonamida	480,20

Ejemplo 78

Preparación de N-(3-(1-(1H-pirazol-4-carbonil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-cianopicolinamida



Etapa 1: 5-(5-nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo. Al metóxido de sodio recién preparado (5 g, 30,9 mmol) en MeOH (100 ml) se agregaron 5-nitroindol (5 g, 15,4 mmol) y 3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (11 g, 55,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (40 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se consumió la mayor parte del material de inicio (mediante TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vació. El residuo obtenido se diluyó con agua (50 ml), se extrajo mediante acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el material crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 100-200) para obtener el compuesto del título (3,39 g, 32 %; se recuperaron 1,7 g de 5-nitroindol) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.85 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.50 (s, 4H); LCMS: m/e 244 [M-Boc]+

Etapa 2: 5-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 5-(5-nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (1 g, 2,92 mmol) en 15 ml de THF se agregó NaH (466 mg, 11,66 mmol, 60 % p/p en aceite mineral) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agregó MeI (0,73 ml, 11,66 mmol) por goteo a 0 ºC. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (40 % de acetato de etilo en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada y luego se extrajo mediante acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (725 mg, 70 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.70 (s, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 1.94-1.91 (m,

2H), 1.52-1.38 (s, 9H); LCMS: m/e 258 [M-Boc]+

Etapa 3: 3-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 5-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (700 mg, 1,96 mmol) en 20 ml de metanol, se agregó Pd/C (100 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 40 ºC en una atmósfera de H_2 (presión de globo) durante 7 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol, y el filtrado combinado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (480 mg, 74 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51-3.94 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 3H), 1.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.73-1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). LCMS: m/e 352,10 [M+Na]+

Etapa 4: 3-(5-(4-cianopicolinamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (475 mg, 1,44 mmol) en DCM (10 ml), se agregó TEA (0,9 ml, 6,49 mmol) y luego se agregó cloruro de 4-cianopicolinoil (217 mg, 1,29 mmol) en DCM (5 ml) a 0 ºC. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (50 % de etilacetato en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo mediante DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un compuesto crudo que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 100-200) para obtener el compuesto del título (444 mg, 67 %) como un sólido color marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.44-4.06 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.04-2.86 (m, 3H), 2.19-1.59 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); LCMS: m/e 365.05 [M-Boc]+

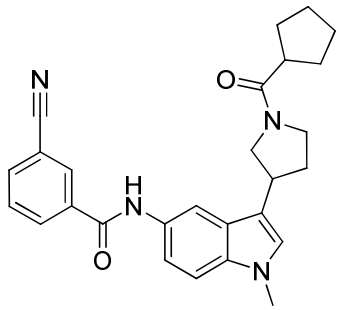
Etapa 5: 4-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-3-il)-1H-indol-5-il) picolinamida. A una solución de 3-(5-(4-cianopicolinamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (430 mg, 0,93 mmol) en 10 ml de metanol, se agregó HCl 4 M en dioxano (8 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (10 % de metanol en DCM). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un compuesto crudo que se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener

el compuesto del título (275 mg, 88 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.60 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11-2.43 (m, 6H, fusionado), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 3H); LCMS: m/e 360 [M+H]+

Etapa 6: N-(3-(1-(1H-pirazol-4-carbonil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-cianopicolinamida. Una solución de ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (1,1 eq.), DIPEA (3 eq.) y HATU (3,3 eq.) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregó 4-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-3-il)-1H-indol-5-il) picolinamida (1 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 10.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 677 (s, 1H), 5.19 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.22 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 1.94-1.79 (m, 4H). LCMS: m/e 454,20 [M+H]+.

Ejemplo 79

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida



Etapa 1: preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla del compuesto N-Boc-pirrol (6 g, 35,9 mmol) y Bis (pinacolato)diboron (53 mg, 5,3 mmol) en THF (50 ml) se desgasificó 3 veces y luego se agregó $[Ir(OMe)cod]_2$ (714 mg, 1,1 mmol) y 4,4-di-ter-butil-2,2-bipiridina (48 mg, 0,018 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se desgasificó otras 3 veces y se calentó a reflujo durante 5 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (10 % de acetato de etilo en hexano). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un compuesto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (malla de 100-200) para obtener el

compuesto del título (6,5 g, 61,90 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.32 (12H). LCMS: m/e 294,0 [M+H]+

Etapa 2: 3-bromo-5-nitro-1H-indol. A una solución de 5-nitro-indol (200 mg, 1,2 mmol) en piridina (5 ml), se agregó $Py.HBr_3$ (474 mg, 1,4 mmol) a -10 ºC, y la mezcla se agitó durante 10 min. Luego la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua a 0 ºC y se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 6 N (20 ml), 5 % de $NaHCO_3$ (20 ml) y luego con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (200 mg, 67 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58-8.57 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H). LCMS: m/e 240,80 [M+H]+

Etapa 3: 3-(5-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3-bromo-5-nitro-1H-indol (200 mg, 0,83 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo (267 mg, 0,91 mmol) en THF (10 ml), se agregó Na_2CO_3 (175 mg, 1,7 mmol) en H_2O (3 ml). La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces. Luego se agregó Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (47 mg, 0,065 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla se desgasificó otras 3 veces. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en malla de 100-200 para obtener el compuesto del título (100 mg, 37 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (d, J =1.2 Hz, 1H), 8.50 (br.s, 1H), 8.14-8.17 (dd, J =2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 6.53-6.52 (m, 1H), 1.65 (s, 9H). LCMS: m/e 327,85 [M+H]+

Etapa 4: 3-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3-(5-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo (650 mg, 1,98 mmol) en THF (10 ml), se agregó NaH (190 mg, 7,9 mmol, 60 % p/p en aceite mineral) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A esto se agregó yoduro de metilo (1,12 g, 7,9 mmol), y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en malla de 100-

200 para obtener el compuesto del título (400 mg, 59 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15-8.18 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.53 (br.s, 1H), 7.26-7.53 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.65 (s, 9H); LCMS: m/e 341.85 [M+H]

Etapa 5: 3-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1,15 mmol) en 20 ml de metanol, se agregó Pd/C (100 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 50 psi en una atmósfera de H_2 a 40 ºC durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (5 % de metanol en DCM). Después de 12 h, LCMS mostró solo la reducción del grupo nitro y el anillo de pirrol intacta. Luego la reacción se continuó adicionalmente con exceso de Pd/C (400 mg) a 45 ºC a 100 psi durante 12 h, cuando LCMS mostró 49 % de formación del producto. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite, y se concentró para obtener 220 mg del compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente reacción. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51-3.55 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 2.08-2.29 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS: m/e 315,41 [M+H]

Etapa 6: 3-(5-(3-cianobenzamido)-1-metil-1H-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 3-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (47,5 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml), se agregó TEA (61 mg, 0,60 mmol), y luego se agregó cloruro de 3-cianobenzoílo (50 mg, 0,3 mmol) en DCM (5 ml) a 0 ºC. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (5 % de metanol en cloroformo). Después de completar el proceso, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo mediante DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un compuesto crudo que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, malla de 100-200) para obtener el compuesto del título (30 mg, 36 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.92-7.95 (m, 3H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.11-2.35 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS: m/e 345,05 [M-Boc]

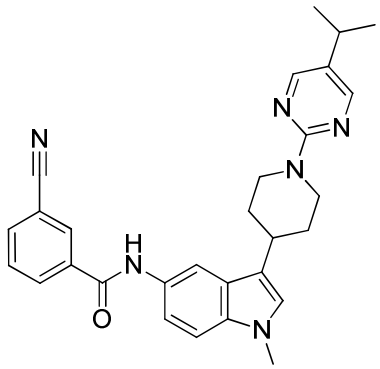
Etapa 7: 3-ciano-N-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il)benzamida. A una solución de Int-5 (1 eq) en metanol se agregó una solución de HCl 4M en dioxano a 0 ℃, y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 a 5 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (20 % de metanol en DCM), después de

completar el proceso, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua, y se extrajo mediante cloroformo. La capa acuosa se separó y se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con 10 % de solución de metanol en cloroformo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido color marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz 1H), 7.40 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz 1H), 7.05 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35-3.38 (m, 2H), 2.98-3.16 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H). LCMS: m/e 345,2 [M+H]

Etapa 8: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida. Una solución de ácido ciclopentancarboxílico (1,1 eq.), DIPEA (3 eq. mmol) y EDCI.HCl (2,2 eq) y HOBT (1,2 eq.) en DMF (2ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó 3-ciano-N-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il)benzamida (1 eq.) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 8.23-8.21 (m, 2H), 8.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 6.90 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 4.02-3.49 (m, 8H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.45-1.54 (m, 10H). LCMS: m/e 441,20 [M+H]

Ejemplo 80

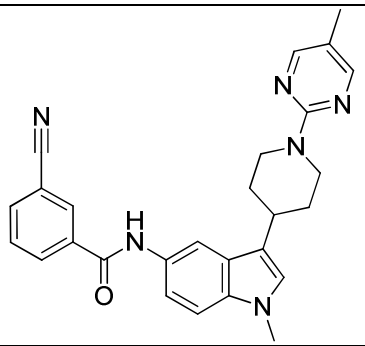
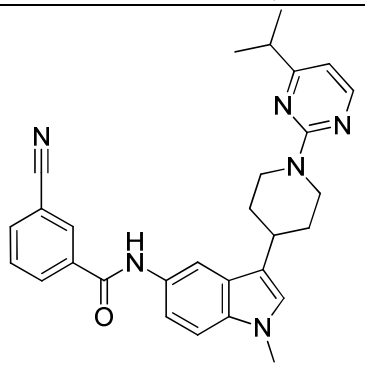
Preparación de N-(3-cianofenil)-3-(1-(5-isopropilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida



Una solución de 3-ciano)-N-(1-metil-3(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (preparada en el Ejemplo 1, 1 eq.), TEA (6 eq.) en IPA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó 2-cloro-5-isopropilpirimidina (1eq.) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 85 °C durante 6 a 10 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (5 % de metanol en DCM) y LCMS. Después de completar la

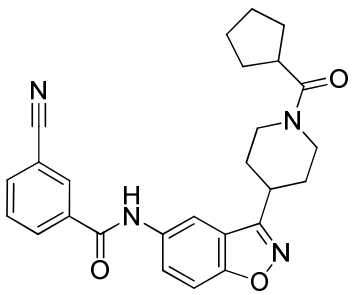
reacción, la mezcla se concentró, se agregó agua, la mezcla se extrajo con DCM, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice- malla de 100-200, 1-2 % de MeOH en DCM) y luego se trituró con éter para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHZ, $CDCl_3$): δ 10.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23-8.03 (m, 5H), 7.75 (t, J= 8 Hz, 1H), 7.50 (m, J= 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.79-4.76 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.05-2.73 (m, 4H), 2.04-1.55 (m, 4H), 1.19 (s, 3H) 1.17 (s, 3H). LCMS: m/e 479,30 [M+1]+.

Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga al Ejemplo 80.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (M+H)
81		3-ciano-N-(1-metil-3-(1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida	451,25
82		3-ciano-N-(3-[1-(5-isopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	479,30

Ejemplo 83

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida



Etapa 1: 4-(5-bromo-2-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una mezcla de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (24 g, 240 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) a -70 ºC, se agregó butil litio (100 ml, 2,5 N) por goteo y luego la mezcla se agitó durante 1 h. Luego se agregó 1-bromo-4-fluorobenceno (35 g, 200 mmol) en THF anhidro (50 ml) a la solución por goteo a -70 ºC y se agitó durante 1 h. Se agregó 1-bromo-4-fluorobenceno (54,4 g, 200 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a la solución por goteo a -70 ºC y se agitó durante otros 30 minutos. Se agregó cloruro de amonio saturado (200 ml) a la solución, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego la mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (48 g, 62 %): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7.86-7.84 (s, 1H), 7.60-7.57 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.20 (t, 1H), 2.83 (d, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Etapa 2: 4-((5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxiimino)metil)piperidin-1-carboxilato de (Z)-ter-butilo. A una solución de 4-(5-bromo-2-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (19,3 g, 50 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (8,75 g, 125 mmol) en 1:1 isopropanol/agua (300 ml) se agregó hidróxido de potasio (28 g, 500 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Y luego se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (12 g, 60 %) como un sólido blanco que se usó en la secuencia de síntesis sin purificación adicional: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.12 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.35 (t, 1H), 2.72 (s, 2H),1.76 (d, 2H), 1.428 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-((5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxiimino)metil)piperidin-1-carboxilato de (Z)-ter-butilo (4,5 g, 11,0 mmol) y ter-butóxido de potasio (2,4 g, 22,0 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la mezcla se calentó a 80 ºC y se agitó durante 16 horas. El solvente orgánico se retiró al vacío a presión reducida para obtener el residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1)) para obtener el compuesto del título (1,4 g, 33 %) como un sólido blanco que se usó inmediatamente después en la secuencia, sin purificación adicional.

Etapa 4: 4-(5-(difenilmetilenamino)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una mezcla de 4-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato

de ter-butilo (1,15 g, 3 mmol), imina de benzofenona (0,65 g, 3,6 mmol), ter-butóxido de sodio (0,42 g, 4,2 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,37 g, 0,6 mmol) y dibencilidenacetona paladio (0,275 g, 0,3 mmol), se agregó tolueno (30 ml); se calentó a 90 ºC durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío a presión reducida para obtener el residuo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc (10:1)) para obtener el compuesto del título (0,89 g, 67 %) como un sólido color amarillo claro que no requería purificación adicional y que se usó en la siguiente etapa en la secuencia de síntesis.

Etapa 5: 4-(5-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución agitada de 4-(5-(difenilmetilenamino)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (7,6 g, 17,2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), se agregó ácido cítrico saturado (200 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó carbonato de sodio saturado (500 ml) a la solución y luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc (2:1)) para obtener el compuesto del título (2,39 g, 44 %) como un sólido color amarillo claro: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7.36 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.97 (d, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Etapa 6: 4-(5-(3-cianobenzamido)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una mezcla de 4-(5-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,18 g, 1,2 mmol), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,38 g, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (0,38 mg, 1,2 mmol), se agregó dimetilformamida (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó ácido 3-cianobenzoico (0,32 g, 1 mmol) en dimetilformamida (5 ml), y la solución se agitó durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio saturado (200 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Luego la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1)) para obtener el compuesto del título (0,3 g, 67 %) como un sólido blanco que se usó inmediatamente en la secuencia sin purificación adicional.

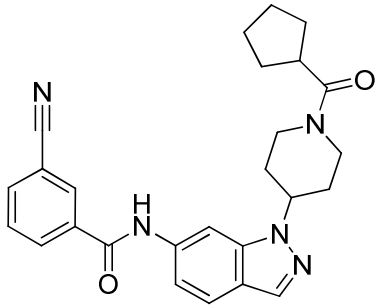
Etapa 7: 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida. A una

suspensión agitada de 4-(5-(3-cianobenzamido)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,30 g, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 ºC, se agregó ácido trifluoroacético (20 ml) por goteo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se lavó con acetato de etilo (10 ml) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida. Una mezcla de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida (0,092 g, 0,804 mmol), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,26 g, 0,804 mmol) y diisopropiletilamina (2 ml) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agregó ácido ciclopentancarboxílico (0,23 g, 0,67 mmol) a la solución y se agitó durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio saturado (5 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Luego la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó para obtener el compuesto del título (0,112 g, 38 %) como un sólido blanco: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.65 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.26 (t, 1H), 3.03 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 10H). LC/MS (10%-90% CH_3CN:H_2O gradiente durante 8 min): 4,40 min. 443,2 M+H.

Ejemplo 84

Preparación de 3-ciano-N-(1-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-6-il)benzamida



Etapa 1: 4-(6-nitro-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 6-nitro-1H-indazol (8,1 g, 50,0 mmol) y 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (14,0 g, 50,0 mmol) en dimetilformamida (150 ml), se agregó carbonato de cesio (19,4 g, 100,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 ºC durante 24

horas. La mezcla se combinó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 5:1) para obtener el compuesto del título (6,4 g, 37 %) como un sólido amarillo: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ: 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.50 (s, 9H).

Etapa 2: 4-(6-amino-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. A una solución de 4-(6-nitro-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó una cantidad catalítica de 5 % de paladio sobre carbón (0,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con hidrógeno en triplicado. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (47 psi). La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 2:1) para obtener el compuesto del título (3,8 g, 83 %) como un sólido amarillo: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 7.72 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.06 (d, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.86 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).

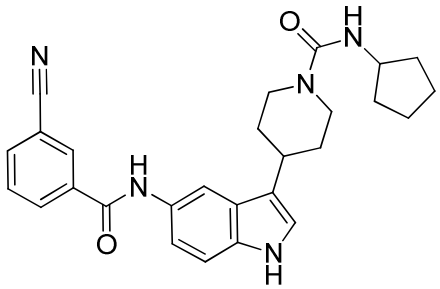
Etapa 3: 4-(6-(3-cianobenzamido)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de ácido 3-cianobenzoico (0,7 g, 5,0 mmol), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,7 g, 5,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,9 ml, 5,5 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agregó 4-(6-amino-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,6 g, 5,0 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a la solución por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, se agregó bicarbonato de sodio saturado (200 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Luego la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 54 %) como un sólido pálido: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 10.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.96 (d, 4H), 1.42 (s, 9H).

Etapa 4: 3-ciano-N-(1-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-6-

il)benzamida. A una solución de 4-(6-(3-cianobenzamido)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,9 g, 2,0 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó por goteo ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). Luego, la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. El solvente se retiró al vacío a presión reducida, y el producto crudo, 3-ciano-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-indazol-6-il)benzamida, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla de 3-ciano-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-indazol-6-il)benzamida (0,23 g, 2 mmol),), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,71 g, 2,2 mmol) y diisopropiletilamina (2 ml) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó por goteo el ácido ciclopentancarboxílico (0,69 g, 2 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y se agitó durante 18 horas. Se agregó bicarbonato de sodio saturado (10 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Luego la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que produjo el compuesto del título (0,50 g, 57 %) como un sólido pálido: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ: 10.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.06 (t, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.07-1.52 (m, 13H).

Ejemplo 85

Preparación de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1H-indol-3-il)-N-ciclopentilpiperidin-1-carboxamida



Etapa 1: 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. A una suspensión de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (preparada en el

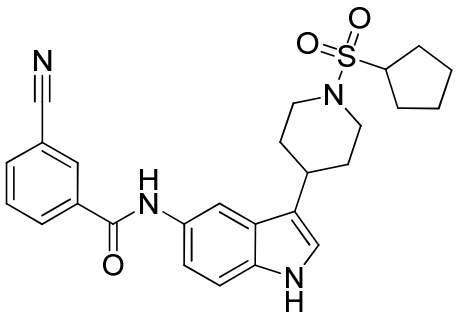
Ejemplo **36**, 5,0 g, 16,0 mmol) en 60 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente se agregó ácido 3-cianobenzoico (2,3 g, 15,9 mmol), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,8 g, 17,4 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,3 g, 17,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas, luego se concentró a presión reducida, se diluyó con 30 ml

de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, luego se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido crudo que se disolvió inmediatamente en 100 ml y se trató con 20 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró a presión reducida para obtener 5,9 g (99 %) del compuesto del título como un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4): δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.12 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).

Etapa 2: 4-(5-(3-cianobenzamido)-1H-indol-3-il)-N-ciclopentilpiperidin-1-carboxamida. A una solución de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (100,0 mg, 0,26 mmol) en 1,5 ml de dimetilformamida, se agregó isocianatociclopentano (35,1 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (53,2 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica luego se recolectó y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título. LC/MS (10%-90% de CH_3CN:H_2O gradiente durante 8 min): 3.87 min. 456.1 M+H. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (br. s., 1 H), 10.28 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.75 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=1.46 Hz, 1 H), 6.21 (d, *J*=6.59 Hz, 1 H), 4.11 (d, *J*=12.45 Hz, 2 H), 3.85 - 3.97 (m, 1 H), 2.88 (t, *J*=12.08 Hz, 1 H), 2.78 (t, *J*=12.08 Hz, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 1.91 (d, *J*=11.71 Hz, 2 H), 1.73 - 1.85 (m, 2 H), 1.33 - 1.69 (m, 9 H).

Ejemplo 86

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida

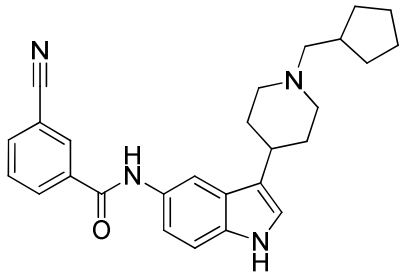


Una mezcla de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (preparada en el Ejemplo 85, 40,0 mg, 0,11 mmol), cloruro de ciclopentansulfonilo (21,2 mg, 0,13

mmol) y trietilamina (26,6 mg, 0,26 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó bicarbonato de sodio saturado (10 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Luego la mezcla se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó para obtener el compuesto del título (0,50 g, 57 %) como un sólido pálido: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.82 (1 H, d, J=2.2 Hz), 10.26 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.08 - 7.94 (1 H, m), 7.71 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.47 - 7.24 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, J=2.2 Hz), 3.81 - 3.50 (1 H, m), 3.06 - 2.80 (1 H, m), 2.46 (1 H, d, J=1.5 Hz), 2.11 - 1.45 (1 H, m).

Ejemplo 87

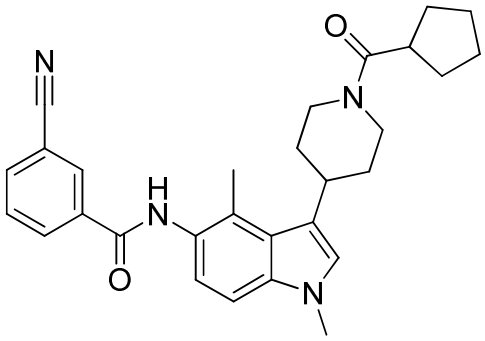
Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida



Una mezcla de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (preparada en el Ejemplo 85, 50,0 mg, 0,13 mmol), ciclopentancarbaldehído (16,7 mg, 0,17 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (41,8 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (19,9 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó ácido acético (0,1 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio saturado (1 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Luego, la mezcla se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó para obtener el compuesto del título: MS (ES+) m/z 427 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.85 (br. s., 1 H), 10.31 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.21 (d, *J*=10.98 Hz, 1 H), 2.76 - 2.88 (m, 1 H), 2.51 - 2.68 (m, 3 H), 2.15 (dt, *J*=15.19, 7.41 Hz, 1 H), 1.99 (d, *J*=12.45 Hz, 2 H), 1.68 - 1.91 (m, 5 H), 1.42 - 1.62 (m, 5 H), 1.13 - 1.27 (m, 2 H).

Ejemplo 88

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-indol-5-il)benzamida



Etapa 1: 3-iodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol. A una solución enfriada (baño de agua helada) de 4-metil-5-nitroindol (1,76 g, 10 mmol) en DMF (30 ml) se agregaron pelets de KOH (0,78 g, 14 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó yodo (2,79 g, 11 mmol), y la agitación continuó durante 5 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregó carbonato de potasio (3,17 g, 23 mmol) y yoduro de metilo (3,1 ml, 50 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se trató con $NaHSO_3$ sólido con agitación hasta que todo el exceso de yodo se inactivó. El producto crudo se recolectó mediante filtración, se lavó con abundante agua y se secó. Este producto crudo se suspendió en 96 % de EtOH. Después de agitarlo durante 15 min, el precipitado se recolectó y se lavó con 2 porciones pequeñas de EtOH para obtener 2,78 g (88 %) de un sólido de color amarronado dorado. MS *m/z* 316 (M+H).

Etapa 2: 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo. Se colocaron en un recipiente 3-iodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol (2,70 g, 8,5 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (3,17 g, 10,25 mmol), Pd EnCat® TPP30 (Pd-PPh_3 a base de polímero, 337 mg) y carbonato de potasio (2,36 g, 17,1 mmol), y luego una mezcla de DME/etanol/agua (4:1:1, 18 ml), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Luego el recipiente se selló, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se filtró, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash (*n*-heptano - 30 % de EtOAc/*n*-heptano), para obtener 2,17 g (68 %) del compuesto del título como una espuma amarilla. MS *m/z* 372 (M+H]).

Etapa 3: clorhidrato de 1,4-dimetil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-

indol. Una solución de 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (1,53 g, 4,12 mmol) en dioxano (30 ml) se trató con HCl (solución 4 M en dioxano, 12 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo se coevaporó dos veces con MeOH, luego se secó exhaustivamente al vacío, y se obtuvieron 1,26 g (99 %) del compuesto del título como un sólido naranja. MS *m/z* 272 (M+H).

Etapa 4: ciclopentil(4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona. Se suspendió clorhidrato de 1,4-dimetil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (1,26 g, 4,1 mmol) en DCM (30 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se agregaron trietilamina (2,3 ml, 16,5 mmol), y luego cloruro de ciclopentancarbonilo (0,65 ml, 5,35 mmol). La mezcla alcanzó lentamente temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, y las capas se separaron. Los extractos orgánicos combinados se concentraron en un residuo amarillo oleoso. El crudo se sometió a cromatografía flash (*n*-heptano - 50 % de EtOAc/*n*-heptano), para obtener 1,34 g (89 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS *m/z* 368 (M+H).

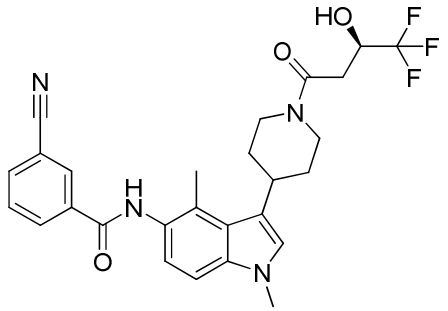
Etapa 5: preparación de (4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. Una mezcla de ciclopentil(4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (1,0 g, 2,72 mmol), formiato de amonio (2,1 g, 33 mmol), 5 % de Pd/C (150 mg), y 96 % de EtOH (50 ml) se calentó a 85 ºC durante 90 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo 4 veces con $CHCl_3$. Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, para obtener 0,84 g (91 %) del compuesto del título como una espuma blancuzca. MS *m/z* 340 (M+H).

Etapa 6: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-indol-5-il)benzamida. (4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (0,84 g, 2,5 mmol) se disolvió en DCM (50 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó trietilamina (1,14 ml, 8,16 mmol) durante 2 min, y luego de cloruro de 3-cianobenzoílo (0,68 g, 4,1 mmol) en una porción. La mezcla alcanzó temperatura ambiente y luego se agitó durante 20 h. Se agregó agua, y la mezcla luego se extrajo 4 veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 0,73 g (62 %) como un sólido espumoso blancuzco. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)CO$) δ ppm 8.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.99 (d, 1H,

J=8.0Hz), 7.78 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.16 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.09 (s, 1H), 4.72 (d, 1H, J=12.9Hz), 4.19 (d, 1H, J=13.2Hz), 3.77 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.02 (m, 1H) and 1.83-1.45 (m, 10H). LCMS: m/e 469 [M+H].

Ejemplo 89

Preparación de (R)-3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida



Etapa 1: 4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo. Una mezcla de 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo (180 mg, 0,48 mg), formiato de amonio (367 mg, 5,8 mmol), 5 % de Pd/C (30 mg) en 96 % de EtOH (10 ml) se calentó a 85 °C durante 90 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de un filtro de teflón, y el filtrado se concentró. El residuo luego se dividió en $CHCl_3$ y agua, y la capa acuosa se extrajo 3 veces más con $CHCl_3$. Los orgánicos combinados se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. MS *m/z* 344 [M+H].

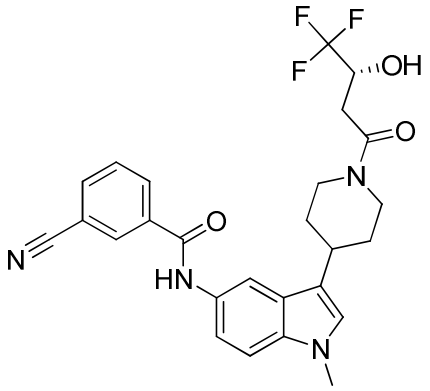
Etapa 2: 4-(5-(3-cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. El residuo de la etapa anterior se disolvió en piridina (4 ml). Se agregó cloruro de 3-cianobenzoílo (120 mg, 0,73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La piridina se retiró al vacío. El residuo se dividió en $CHCl_3$ y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con $CHCl_3$, y los orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash (n-heptano - EtOAc/n-heptano 1:1). Se realizó la purificación adicional mediante HPLC preparativa para obtener 74 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco. MS: *m/z* 473 [M+H].

Etapa 3: clorhidrato de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. Una solución de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (74 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) enfriada en un baño de agua helada se trató con HCl (0,47 ml, solución 4 M en dioxano) durante 5 min. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla se evaporó al vacío, y luego se coevaporó dos veces con MeOH para obtener el compuesto del título. El compuesto se usó como tal en la etapa posterior. MS *m/z* 377 [M+H].

Etapa 4: (R)-3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. Se suspendió clorhidrato de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida en DMF (3 ml). Se agregó una solución de DIPEA (109 µl, 0,63 mmol), HATU (77 mg, 0,20 mmol) y ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoico (32 mg, 0,20 mmol) en 0,5 ml de DMF) a temperatura ambiente. Se obtuvo una solución amarilla en minutos. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener 57 mg (71 % durante dos etapas) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.97 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.75 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.66 (m, 1H) and 1.52 (m, 1H). MS *m/z* 513 [M+H].

Ejemplo 90

Preparación de (R)-3-ciano-N-(1-metil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida

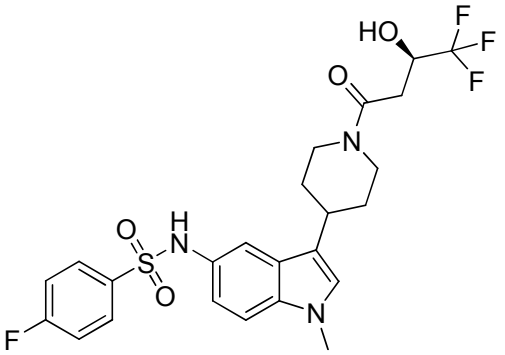


3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (40 mg, 0,11 mmol), ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoico (26 mg, 0,17 mmol), dimetilaminopropilcarbodiimida (26 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxi-benzotriazol (23 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (39 µl, 0,28 mmol) se mezclaron con DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se evaporaron, y el residuo se hizo pasar a través de un tapón de sílice (0,5 g) usando EtOAc como eluyente. Después de la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash con heptano/EtOAc (1:1 – 4:6) para obtener 30 mg (54 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=8.1Hz), 8.19 (d, 1H, J=11.4Hz), 7.98 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.77 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.54 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.8Hz), 4.70 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.15

(m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.11 (m, 1H) and 1.84-1.58 (m, 2H). MS *m/z* 499 [M+H].

Ejemplo 91

Preparación de (R)-4-fluoro-N-(1-metil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)bencensulfonamida



Etapa 1: 4-(5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. Se agregó cloruro de 4-fluorobencen-1-sulfonilo (236 mg, 1,21 mmol) a la solución agitada de 4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 0,61 mmol) y piridina (100 µl, 1,21 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (10 ml). Las fases se separaron, y la capa orgánica se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/heptano; 2:8-3:7) para obtener 250 mg (84 %) del compuesto del título como un sólido blanco/amarillo. LCMS *m/z* 488 [M+H].

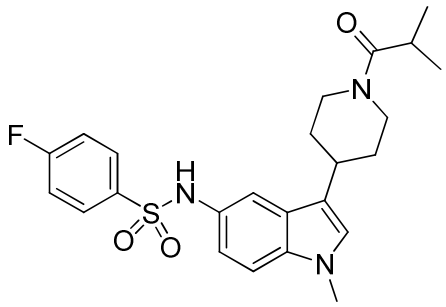
Etapa 2: 4-fluoro-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)bencensulfonamida. Se agregó una solución de HCl en 1,4-dioxano (1,7 ml, 4 M) a una suspensión de 4-(5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (210 mg, 0,44 mmol) en metanol enfriado en un baño de agua helada. La temperatura aumentó a temperatura ambiente durante 30 min, con lo cual el pH se ajustó a 9 mediante la adición de $NaHCO_3$ (saturado), seguido de la extracción con diclorometano/MeOH (9:1) 4 veces. Los extractos se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash con diclorometano/EtOH/Et_3N (7.6:1.9:0.5) para obtener 160 mg (97 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS *m/z* 388 [M+H].

Etapa 3: (R)-4-fluoro-N-(1-metil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)bencensulfonamida. Se mezclaron 4-fluoro-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)bencensulfonamida (2,2 g, 5,7 mmol), ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-

hidroxibutanoico (1,1 g, 6,8 mmol), dimetilaminopropilcarbodiimida (1,1 g, 6,8 mmol) y 1-hidroxi-benzotriazol (0,9 g, 6,8 mmol). Se agregó DMF (20 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) durante 5 min. La mezcla alcanzó temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc, y los orgánicos combinados se lavaron en forma secuencial con 5 % de ácido cítrico, $NaHCO_3$ saturado, salmuera, y luego se secaron en $MgSO_4$. La evaporación de los solventes al vacío, y luego el secado exhaustivo al vacío, produjeron 2,4 g (81 %) del compuesto del título como un sólido espumoso de color tostado claro. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 7.75 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J=4.1), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J=8.6Hz), 4.67 (d, 1H, J=12.6Hz), 4.58 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) and 1.52 (m, 1H). MS *m/z* 528 [M+H].

Ejemplo 92

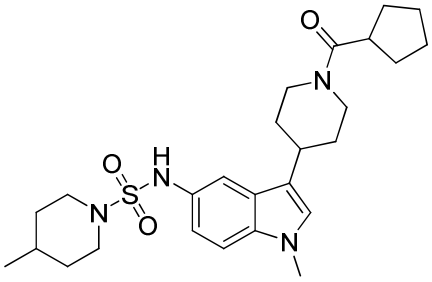
Preparación de 4-fluoro-N-(3-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)bencensulfonamida



Se suspendió 4-fluoro-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)bencensulfonamida (1,8 g, 4,7 mmol) en DCM, y la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó piridina (1,1 ml, 14 mmol) y luego cloruro de isobutirilo (660 µl, 6,3 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó en un baño de agua helada durante 2 h. La temperatura alcanzó temperatura ambiente durante 2 h, en cuyo momento se agregó agua. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, y los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1,3 g (61 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 7.75 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, J=1.9), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 4.67 (d, 1H, J=12.6Hz), 4.12 (d, 1H, J=13.6Hz), 3.73 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.52 (m, 2H) and 1.08 (s, 6H). LCMS: m/e 458 [M+H].

Experimento 93

Preparación de N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-metilpiperidin-1-sulfonamida



Etapa 1: Cloruro de 2-oxooxazolidina-3-sulfonilo. A una solución de oxazolidin-2-ona (4 g, 46 mmol), DMAP (0,56 g, 4,6 mmol) y trietilamina (7,7 ml, 55 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriada en un baño de agua se agregó por goteo cloruro de sulfurilo (3,7 ml, 46 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 0,2 M (2 x 15 ml). Las fases se separaron, y los solventes se evaporaron. El residuo se filtró a través de un tampón de sílice con diclorometano como eluyente. Después de la evaporación de los solventes, el residuo se lavó con isohexano y una pequeña cantidad de EtOAc para obtener 5,3 g (62 %) del compuesto del título como un polvo blanco. MS *m/z* 186 [M+H].

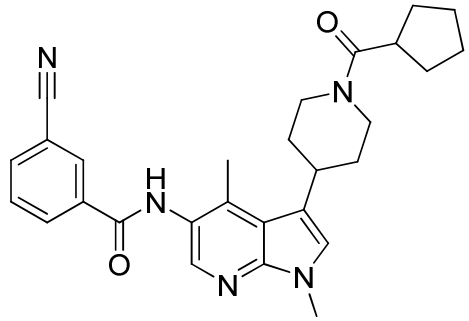
Etapa 2: N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida. Una suspensión de clorhidrato de (4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (30 mg, 0,08 mmol) en MeCN (1,5 ml) se agregó por goteo a una solución de cloruro de 2-oxooxazolidina-3-sulfonilo (92 mg, 0,5 mmol) y piridina (33 µl, 0,41 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 5 mg (13 %) del compuesto del título como un sólido púrpura. LCMS *m/z* 475 [M+H].

Etapa 3: N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-metilpiperidin-1-sulfonamida. Se agregó 4-metilpiperidina (8 mg, 0,08 mmol) a una solución de N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxooxazolidina-3-sulfonamida (4 mg, 0,01 mmol) y trietilamina (12 µl, 0,08 mmol) en MeCN (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. Después de la filtración a través de un filtro de jeringa, se realizó la purificación mediante HPLC preparativa para obtener 2 mg (49 %) del

compuesto del título como un polvo blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, (CD_3OD) δ ppm 7.48 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.07 (dd, 1H, J=8.7, 1.9Hz), 6.98 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.92-1.56 (m, 12H), 1.34 (m, 2H), 1.03 (m, 2H) and 0.85 (d, 3H, J=6.5Hz). LCMS *m/z* 487 [M+H].

Ejemplo 94

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida



Etapa 1: 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina. Se mezclaron 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5,25 g, 34 mmol), cloruro de bencensulfonilo (6,6 ml, 52 mmol), trietilamina (5,2 ml, 38 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (420 mg, 3,4 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con HCl 1 M y luego con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado, filtrado a través de un separador de fases. La fase orgánica se evaporó, y el residuo se trituró con 2-propanol para obtener 7,76 g (77 %) del producto del título. MS *m/z* 293 [M+H].

Etapa 2: 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina. A una solución enfriada con hielo de 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 g, 17 mmol) en diclorometano (60 ml) se agregó por goteo, mientras se agitaba, una solución de nitrato de tetrabutilamonio (7,8 g, 26 mmol) en diclorometano (30 ml). Cuando se completó la adición, se agregó por goteo una solución de anhídrido trifluoroacético (3,6 ml, 26 mmol) en diclorometano (30 ml) mientras se agitaba. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante otros 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua, las fases se separaron. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó, y el residuo se volvió a cristalizar de diclorometano – metanol para obtener 3,2 g (55 %) del compuesto del título. MS *m/z* 338 [M+H].

Etapa 3: 4-metil-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina. A una solución de 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,45 g, 10 mmol) y tetrakis

trifenilfosfina paladio (0,18 g, 0,15 mmol) en dioxano (12 ml) en nitrógeno, se agregó una solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 5,1 ml, 10 mmol), y la mezcla se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. PRECAUCIÓN: rápida acumulación de presión cuando se calienta. La mezcla debe calentarse al nivel más lento posible. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo (200 ml). PRECAUCIÓN: ¡reacción exotérmica! La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano; la fase orgánica se secó mediante filtración a través de un separador de fases; el solvente se evaporó, y el residuo se volvió a cristalizar de diclorometano – etanol para obtener 2,54 g (78 %) del producto del título. LCMS: m/e 318 [M+H].

Etapa 4: 4-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina. Una mezcla de 4-metil-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (4,89 g, 15,4 mmol), carbonato de potasio (4,26 g, 30,8 mmol) y morfolina (13,4 ml, 154 mmol) en metanol (150 ml) se sometió a reflujo durante 10 minutos, luego se enfrió rápidamente en un baño de hielo. El solvente se evaporó, y el residuo se suspendió en cloroformo (100 ml), cloruro de amonio (saturado, 100 ml) y agua (25 ml). La mezcla se agitó en forma magnética durante 15 minutos, luego se dejó reposar en un refrigerador a 3 °C durante el fin de semana. La mezcla luego se filtró a través de un embudo de vidrio Büchner (P3), y el precipitado se lavó con agua y cloroformo, luego se secó al vació. El precipitado era el compuesto del título (2,61 g, 96 %). LCMS: m/e 178 [M+H].

Etapa 5: 3-iodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina. A una suspensión agitada de 4-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (200 mg, 1,13 mmol) en una mezcla 2:1 de 2-metiltetrahidrofurano y 99,7 % de EtOH (9 ml) a temperatura ambiente, se agregó KOH (pelets, 203 mg, 3,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó yodo (573 mg, 2,26 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 25 min. Se agregaron carbonato de potasio (780 mg, 5,64 mmol) y yodometano (0,70 ml, 11,3 mmol) y la agitación a temperatura ambiente continuó durante 2,5 h. Se agregó 10 % de bisulfito de sodio acuoso (10 ml) por goteo, lo que produjo un precipitado entre la fase orgánica y la fase acuosa. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se filtró a través de un embudo de vidrio Büchner y el precipitado se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 315 mg (88 %) del compuesto del título puro. LCMS: m/e 318 [M+H].

Etapa 6: 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *ter*-butilo. A una mezcla de 3-iodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-

pirrolo[2,3-*b*]piridina (145 mg, 0,46 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (184 mg, 0,59 mmol), carbonato de potasio (126 mg, 0,91 mmol) y Pd EnCat™ TPP30 (acetato de paladio y trifenilfosfina, microencapsulada en matriz de poliuria, 0,4 mmol Pd/g, 1,0/0,8 Pd/TPP; 35 mg) en nitrógeno se agregó dimetoxietano (2,7 ml), etanol (0,7 ml) y agua (0,7 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloroformo; las fases se separaron con un separador de fases; la fase orgánica se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase móvil: 1 % de metanol en diclorometano) para obtener 150 mg (88 %) del compuesto del título. LCMS: m/e 373 [M+H].

Etapa 7: 4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo. Una mezcla de 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *ter*-butilo (200 mg, 0,54 mmol), formiato de amonio (406 mg, 6,4 mmol) y 5 % de paladio en carbón activo (30 mg) en etanol (10 ml) se agitó a 85 °C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de teflón; el solvente se evaporó; el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio (saturado), se filtró a través de un separador de fases; la fase orgánica se evaporó para obtener el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa (no se determinó el rendimiento). LCMS: m/e 345 [M+H].

Etapa 8: 4-(5-(3-cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo. A una solución enfriada con hielo de 4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (185 mg, 0,54 mmol) se agregó trietilamina (225 µl, 1,61 mmol) y luego cloruro de 3-cianobenzoílo (116 mg, 0,70 mmol). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de la filtración a través de un separador de fases, la fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna sunfire, 25 ml/min, 20 -> 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de ácido fórmico (acuoso), tiempo de gradiente de 40 minutos) para obtener 65 mg (26 %) del compuesto del título. LCMS: m/e 474 [M+H].

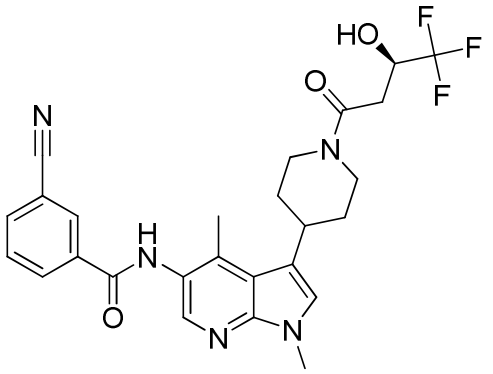
Etapa 9: 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida. A una solución de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (1,5 ml), se agregó ácido trifluoroacético (81 µl, 1,06 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los solventes se evaporaron para obtener 39 mg

(100 %) del compuesto del título. LCMS *m/z* 374 [M+H].

Etapa 10: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentancarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida. A una solución de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida (20 mg, 0,06 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml), se agregó cloruro de ciclopentancarbonilo (14 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (29 µl, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inyectó en una HPLC preparativa (columna sunfire) y se eluyó de acuerdo con lo siguiente: 25 ml/min, 20 -> 50 % de acetonitrilo, 0,05 % de ácido fórmico (acuoso), tiempo de gradiente de 30 minutos para obtener 11,4 mg (46 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=7.7Hz), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.78 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.24 (s, 1H), 4.71 (d, 1H, J=12.6Hz), 4.20 (d, 1H, J=13.1Hz), 3.80 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.12 (d, 1H, J=12.7Hz), 2.03 (d, 1H, J=13.8Hz) and 1.84-1.44 (m, 10H). LCMS *m/z* 470 [M+H].

Ejemplo 95

Preparación de (*R*)-3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida



A una solución de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida (20 mg, 0,06 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) se agregó ácido (*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoico (17 mg, 0,11 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio (40 mg, 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (35 µl, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inyectó en una HPLC preparativa (columna sunfire) y se eluyó de acuerdo con lo siguiente: 25 ml/min, 20 -> 50 % de acetonitrilo, 0,05 % de ácido fórmico (acuoso), tiempo de gradiente de 30 minutos para obtener 13,7 mg (50 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.83 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.62 (t, 1H, J=7.9Hz),

6.95 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.09 (m, 2H) and 1.58 (m, 2H). MS *m/z* 514 [M+H].

Ejemplo 96

Ensayo de reclutamiento de coactivador mediante TR-FRET

La actividad del compuesto de la invención se puede determinar a través de un ensayo de reclutamiento de coactivador mediante TR-FRET (transferencia de energía por resonancia fluorescente de resolución temporal). En general, el ensayo se refiere a la interacción entre el dominio de fijación a ligando RORC2 etiquetado con 6-histidina en el terminal N (6-His-RORC2 LBD), expresado en *E. coli* y purificado mediante cromatografía por afinidad, y el péptido coactivador de la biotina SRC1-2 (biotina-ácido aminohexanoico -CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS-NH2; SEQ ID NO: 1) que contiene el dominio de consenso LXXLL, que es responsable de la fijación del receptor. Esta interacción se detecta mediante la adición del anticuerpo anti-His etiquetado con europio (Ej. 337 nm, Em. 620 nm, que se fija a 6His) y estreptavidina-APC (Ej. 620 nm, Em. 665 nm, que se fija a la biotina). Cuando el receptor y el coactivador se fijan entre sí, ante una luz brillante a 337 nm, el europio emite una fluorescencia que excita la APC debido a la gran proximidad (FRET), y esta señal de mide a 665 nm. Debido a la larga duración de la emisión de fluorescencia del europio, la fluorescencia de corta duración no específica se resuelve por resolución temporal (TR) de la fluorescencia de interés. Los inhibidores de la interacción del receptor y el péptido coactivador se detectan mediante una disminución de la señal de TR-FRET.

Específicamente, en una forma de realización, el ensayo antes mencionado se realizó como se indica a continuación. El ensayo se realizó en placas de de 384 cavidades poliestireno negro en un volumen total del ensayo de 50,5 µl. El amortiguador del ensayo contenía 50 mM de TRIS-HCL pH 7,5, 1 mM de NaCl, 2 mM de $MgCl_2$, 0,5 mg/ml de albúmina de suero bovino y 5 mM de ditiotreitol. La concentración final de los reactivos fue de 6,3 nM de RORC2 LBD, 200 nM de SRC1-2, 50 nM de estreptavidina APC, 1 nM de anticuerpo anti-His etiquetado con europio y varias concentraciones de compuestos, de manera que la concentración final de DMSO fuera de 1 % (v/v). Las etapas del ensayo fueron: (1) proporcionar 500 µl de compuesto a 100x de concentración final en DMSO (cavidades de prueba) o DMSO únicamente (cavidades de control para ausencia de inhibición); y (2) proporcionar 50 µl de mezcla de los componentes del otro ensayo, que incluyen el receptor (cavidades de prueba) o que no incluyen el receptor (cavidades de control para inhibición máxima).

Las mezclas del ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas

y se analizaron en el lector EnVision 2100 Multilabel Reader (PerkinElmer Life Sciences) en filtro de excitación 320, filtro de emisión de europio 615, filtro de emisión APC 665, espejo dicroico D400/D630.

La señal de TR-FRET se determinó mediante el cálculo de la relación de 665 nm por 615 nm, y los valores IC_{50} de los compuestos de la invención se determinaron mediante el análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta de la dosis.

La referencias que se relacionan con el ensayo antes mencionado incluyen: Kallen *et al. Structure*, **2002,** *10*, 1697-1707; Stehlin *et al. EMBO J* **2001**, *20*, 5822-5831; and Zhou *et al. Mol Endocrinol* **1998**, *12*, 1594-1604.

Tabla 1. Datos de RORC2 FRET

Ejemplo	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
1	5,8
2	17,9
3	386,9
4	590,3
5	105,9
6**6**	4,2
7	3,4
8	7,3
9	8,7
10	42,9
11	34,6
12	24,3
13	19,8
14	79,6
15	15,9
16	131,8
17	53,4
18	26,1
19	40,6
20	246
21	1436
22	384
23	334
24	246
25	31,6
26	87,0
27	1417
28	88,1
29	56,2
30	14,3
31	121,3
32	35,5

Ejemplo	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
33	7,6
34	100
35	21,6
36**36**	295
37	34,1
38	910
39	53,9
40	380
41	327
42	953
43	1026
44	624
45	3461
46	1447
47	3406
48	211
49	1381
50	1427
51	871
52	1108
53	124
54**54**	8,0
55	18,2
56	638
57, 1H), 1.90-1.50 (m, 12H). **Ejemplo 57**	756
58	256
59	330

Ejemplo	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
60	216
61	335
62	425
63	193
64**64**	5,8
65	37,3
66	7,0
67	11,4
68	6,5
69	270
70	7,2
71	23,9
72	127,9
73	67,7
74	53,0
75	14,7
76	22,9
77	50,5
78**78**	1074
79	199
80	259
81	335
82	3958
83**83**	23,4
84	214
85	859
86	>20000
87Hz), 2.11 - 1.45 (1 H, m). **Ejemplo**	>20000

Ejemplo	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
87	
88	5
89	14,2

Ejemplo	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
90	13,9
91	9,8
92	10,5

Ejemplo	RORC2 FRET IC_{50} (nM)
93	4,9
94	13,1
95	46,8

Ejemplo 97

Ensayo de la actividad de Gal4-RORC2 mediante el indicador de luciferasa

La actividad del compuesto de la invención también se puede determinar mediante un ensayo de la actividad de Gal4-RORC2 mediante indicador de luciferasa. En general, las células Neuro2A (línea celular de neuroblastoma murino obtenida de HPACC, cat N.° 89121404) son transitoriamente transfectadas con un vector de expresión de mamíferos (pM) que contiene Gal4-RORC2 LBD y un gen indicador sensible a Gal4 que contiene luciferasa de luciérnaga (5xGAL4UAS-Luc3). Gal4-RORC2 LBD es constitutivamente activo en las células Neuro2a transfectadas, lo cual genera una fuerte respuesta de luciferasa ante la ausencia de estimulación. Después del tratamiento con un inhibidor RORC2, la respuesta de transcripción disminuye y la magnitud de la disminución en la respuesta está relacionada de manera dependiente de la dosis con la eficacia intrínseca del inhibidor.

Específicamente, el medio de crecimiento estaba compuesto por MEM EBS sin L-glutamina, 10 % (v/v) de FBS, 2 mM de L-glutamina y 1x de aminoácido no esencial (NEAA); el medio de siembra estaba compuesto por MEM EBS sin L-glutamina, sin rojo de fenol, 4 % (v/v) de FBS, 2 mM de L-glutamina, 1x de NEAA, 1 % de penicilina (10.000 U/ml)/estreptomicina (10.000 µg/ml); y el medio de ensayo estaba compuesto por MEM EBS sin L-glutamina, sin rojo de fenol, 4 % (v/v) de FBS, 2 mM de L-glutamina, 1x de NEAA, 1 % de penicilina (10 000 U/ml)/estreptomicina (10 000 µg/ml). Además, las células Neuro2A se cultivaron en un medio de crecimiento en cámaras húmedas a 37 ºC y 5 % de CO_2 mediante procesos de cultivo de tejidos estándares.

En el primer día del ensayo, las células se sembraron y se transfectaron. Específicamente, las células Neuro2A se suspendieron en un medio de siembra y se mezclaron con plásmidos y un reactivo de transfección que se disolvió en medio de suero reducido OptiMEM I (InVitrogen) y luego se sembraron en placas de 384 cavidades (Corning, negro, fondo transparente) en 40 µl/cavidad que contenían 12.500 células, 17,25 ng de Gal4-Luc3, 5,75 ng del vector pM vacío (cavidades 'de control sin receptor) o pM-Gal4RORgamma-LBD, y 0,11 µl Lipofectamine2000.

En el segundo día del ensayo, las células se trataron con compuestos de la

invención. Específicamente, el tratamiento comenzó 20 a 24 horas después de la siembra y transfección de las células. Los compuestos de la invención se diluyeron en serie en una placa de 384 cavidades de polipropileno con un medio de ensayo que contenía 0,5% (v/v) de DMSO a 5x de concentración final del ensayo. 10 µl de los compuestos (o 0,5% de DMSO en un medio de ensayo para cavidades 'de control sin compuesto') se transfirieron de la placa de dilución a la placa con formato de 384 celdas, de manera que el volumen final del ensayo fue 50 µl y la concentración final de DMSO fue 0,1 % (v/v), seguido de incubación durante 20 a 24 horas en cámaras húmedas a 37 ºC y 5 % de CO_2.

El día tres del ensayo, se midió la luminescencia y se analizaron los resultados. Específicamente, se agregaron 10 µl de reactivo SteadyLite Plus (Perkin Elmer) a cada cavidad. Las placas celulares se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min en la oscuridad antes de analizar la luminescencia en el MicroBeta Trilux (Wallac). Los valores IC_{50} de los compuestos evaluados se determinaron mediante el análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta a la dosis.

La referencias que se relacionan con el ensayo antes mencionado incluyen: Stehlin-Gaon *et al. Nature Structural Biology* **2003**, *10*, 820-825; Wang et al. *J Biol Chem.* **2010**, *285(7)*, 5013-5025; Kumar *et al. Mol Pharmacol.* **2010,** *77(2)*, 228-36.

Ejemplo 98

Ensayo de producción de IL-17 de linfocitos Th17 humanos

La actividad del compuesto de la invención también se puede determinar mediante un ensayo de producción de IL-17 de linfocitos Th17 humanos. En general, este ensayo mide el bloqueo de la producción de IL-17, la citocina característica de los linfocitos T colaboradores 17 (Th17), mediante compuestos. Los linfocitos T CD4+ humanos purificados son estimulados con anti-CD3 + anti-CD28 e incubados con un cóctel de citocina que induce su diferenciación en Th17 en ausencia o presencia de varias concentraciones de compuesto. Después de 6 días, la concentración de IL-17A se mide en el sobrenadante del cultivo celular con un kit ELISA (MSD).

Preparación de linfocitos T CD4+ humanos. Los linfocitos T CD4+ se purificaron de capas leucocitarias de donantes sanos (obtenidos del Massachusetts General Hospital) mediante la selección negativa del siguiente procedimiento: Mezclar 25 ml de sangre con 1 ml de cóctel de enriquecimiento de linfocitos T CD4+ Rosette Sep (StemCell Technologies) y aplicar una capa de 14 ml de Ficoll Paque Plus (Amersham GE Healthcare) y, posteriormente, centrifugar a 1200 g durante 20 min a temperatura ambiente. La capa Ficoll luego se recolectó y se lavó con una solución

salina amortiguada con fosfato que contenía 2 % (v/v) de suero bovino fetal y las células se volvieron a suspender con un medio RPMI que contenía 10 % (v/v) de suero bovino fetal y 10 % (v/v) de DMSO, congelado y mantenido en LN_2 hasta que se las utilizó.

En el primer día del ensayo, un vial que contenía 10^7 de linfocitos T CD4+ se descongeló rápidamente en un baño de agua a 37 ºC, se tranfirió inmediatamente en 20 ml de medio X-Vivo 15 (Lonza), se lo hizo girar durante 6 min a 300 xg, el sobrenadante se descartó, y el pelet resultante se volvió a suspender a 10^6 células/ml en 50 ml de medio X-Vivo 15 fresco, y luego se almacenó durante la noche en un recipiente de cultivo de tejidos en una cámara húmeda a 37 ºC y 5 % de CO_2. Las diluciones en serie de los compuestos de la invención se prepararon a 10x de concentración final en medio X-Vivo15 que contenía 3 % (v/v) de DMSO.

En el segundo día del ensayo, una placa de cultivo de tejidos de 384 cavidades se recubrió con 10 µg/ml de anti-hCD3 (eBioscience) a 50 µl/cavidad. Después de 2 horas a 37 ºC, el sobrenadante se descartó y las placas recubiertas se mantuvieron en una campana de cultivo de tejido estéril.

El cóctel de citocina más anti-CD28 se preparó mezclando 25 ng/ml de hIL-6 (Peprotech), 5 ng/ml de hTGFbeta1 (Peprotech), 12,5 ng/ml de IL-1beta (Peprotech), 25 ng/ml de hIL-21, 25 ng/ml de hIL-23 (R&D Systems) y 1 ug/ml de anti-hCD28 (eBioscience) en medio X-Vivo 15. El cóctel de citocina más anti-CD28 con linfocitos CD4+ se preparó de manera tal que el cóctel se diluyera 10 veces y la densidad celular fuera 0,22 x 10^6/ml. La mezcla se incubó durante 1 hora a 37 ºC.

Se colocaron 90 µl (20.000 células) por cavidad en la placa recubierta con anti-hCD3 preparada como se indicó anteriormente.

Se agregaron 10 ul 10x de compuesto por cavidad (DMSO final=0,3 %) de la placa del compuesto que se preparó previamente, luego se incubó durante 6 días en un recipiente de cultivo de tejidos en una cámara humedecida a 37 ºC y 5 % de CO_2.

En el sexto día del ensayo, la producción de IL-17A en 10 ul del sobrenadante se determinó mediante ELISA tipo sándwich mediante placas hIL17 MSD de 384 cavidades siguiendo el protocolo del fabricante. Se realizó la medición en un lector Sector Imager 6000 del mismo fabricante. Las unidades de señal del instrumento se convirtieron a pg/ml usando una curva de calibración con las cantidades conocidas de IL-17A. Los valores IC_{50} de los compuestos de prueba se determinaron mediante el análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta a la dosis.

Una referencia que se relaciona con el ensayo antes mencionado es: Yang *et*

al. Nature **2008**, *454*, 350-352.

Ejemplo 99

Inhibición de la producción de citocina Th17 inducida por superantígeno

Las exotoxinas denominadas "superantígenos" se encuentran entre los activadores de linfocitos T más poderosos. Los superantígenos se unen a la superficie celular de las principales moléculas del complejo de histocompatibilidad (MHC), sin procesamiento intracelular. Estimulan los linfocitos T mediante el receptor de linfocitos T, independientemente de las especificidades del antígeno. Por lo tanto, los superantígenos bacterianos son capaces de activar una gran cantidad de linfocitos T CD4+ así como CD8+, a diferencia de la baja frecuencia de linfocitos T para antígenos convencionales. Los linfocitos T CD4+ se pueden clasificar en varios subconjuntos (Th0, Th1, Th2, Th17) en función de sus respectivos perfiles de secreción de citocina. Los linfocitos Th0 son células precursoras sin tratamiento previo independientes que producen principalmente IL-2 mediante la estimulación. Luego de la activación, los linfocitos Th0 se pueden diferenciar en Th1, Th2, o el subconjunto Th17 según el medio de citocina local. Los linfocitos Th1 producen principalmente Inf-γ; linfocitos Th2, IL-4, IL-5 y IL-13, y linfocitos Th17, IL-17 y IL-22. Durante una respuesta inmunitaria clásica, la diferenciación del subconjunto T colaborador ocurre durante días, o más. En el modelo *in-vivo* de superantígenos en ratones, la inyección de superantígenos desencadena una transcripción y traducción rápidas de varias citocinas (es decir, IL-2, IL-4, Inf-γ, IL-17) de los diferentes subconjuntos Th después de solo 6 horas. Un inhibidor RORγt administrado a animales antes del estímulo con superantígenos perjudicaría el perfil de citocina de Th17 sin afectar el perfil de citocina de los otros subconjuntos Th (Th0, Th1, Th2). El modelo usa ratones C57BL/6, Balb/c o C3H/HeJ de aproximadamente ocho semanas de vida, a los que se administran dosis por vía oral del compuesto 1 a 2 horas antes de la inyección de superantígeno el día del experimento (Día 0) en función del perfil farmacocinético (PK) del compuesto. Se puede administrar una dosis opcional el día anterior a la inyección de superantígeno (Día 1) para inhibir aún más la respuesta, de ser necesario. Los ratones C57BL/6 y Balb/c se sensibilizarán 1 hora antes de la inyección de superantígeno con aproximadamente 25 mg/ratón de D-Galactosamina por vía intraperitoneal (los ratones C3H/HeJ no necesitan ser sensibilizados). En función de la literatura, el superantígeno se administra, generalmente, a 10 µg/ratón por vía intraperitoneal. Los ratones se sacrificarán a las 3 horas para el análisis de ARN o hasta 6 horas para el análisis de citocina.

Una referencia que se relaciona con el ensayo antes mencionado es: Rajagopalan, G. *et. al. Physiol Genomics* **2009**, *37*, 279.

Ejemplo 100

Ensayo de imiquimod

Se aplicó 5 % de la crema de imiquimod (IMQ) disponible en el comercio (3M Pharmaceuticals) en la parte posterior de la oreja derecha de cada ratón experimental durante dos días consecutivos. Los ratones de control se trataron de manera similar con una crema vehículo disponible en el comercio. A los ratones experimentales se les administraron inhibidores RORγt, y a los ratones de control se les administró vehículo, durante 4 días. El grosor de las orejas se midió todos los días mediante un micrómetro digital (Mitutoyo). Los tejidos, tales como las orejas y los bazos, se recolectaron el Día 5 para el análisis de ARN. También se realizaron mediciones de inflamación de las orejas y suero.

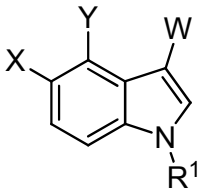
Las referencias que describen los aspectos del presente ensayo incluyen: Van der Fits, L. *et al. J. Immunol.* **2009**, *182(9)*, 5836-45; Van Belle, A.B. *et al. J Immunol.* **2012**, *188(1)*, 462-9; Cai, Y. *et al. Immunity* **2011**, *35(4)*, 596-610; Fanti, P.A. *et al. Int. J. Dermatol.* **2006**, 45(12), 1464-5; Swindell, W.R. *et al. PLoS One* **2011**, *6(4)*, e18266; and Roller, A. *et al. J. Immunol.* **2012**, *189(9)*, 4612-20.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

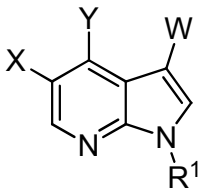
Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia con el mismo alcance como si se indicara que cada publicación, patente o solicitud de patente se incorpora de manera específica e individual por referencia.

REIVINDICACIONES

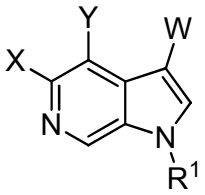
1. Un compuesto de las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI o VII:



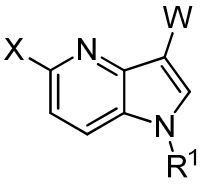
I



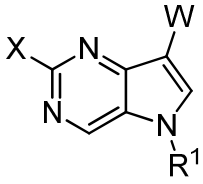
II



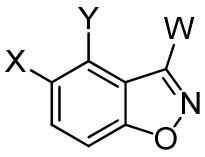
III



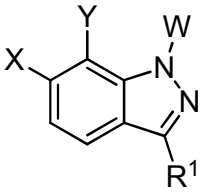
IV



V



VI

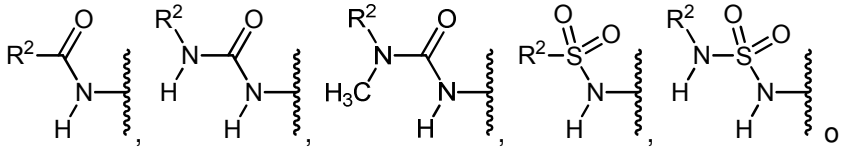


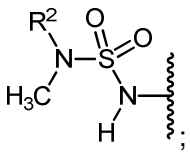
VII

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde,

Y es hidrógeno, halo, ciano, $(C_1\text{-}C_3)$alquilo, $(C_1\text{-}C_3)$ hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_5)$alquenilo, $(C_1\text{-}C_3)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_3)$ hidroxihaloalquilo, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo, $(C_1\text{-}C_3)$alcoxi o $(C_1\text{-}C_3)$haloalcoxi;

R^1 es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$hidroxialquilo o $(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo;

X es  o

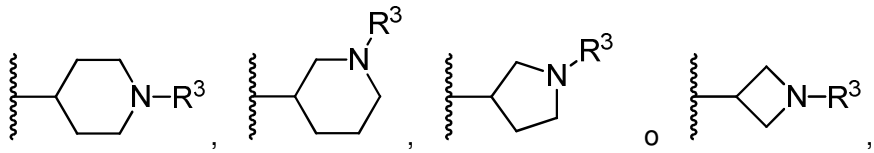


R^2 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes

seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, -OR, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)hidroxialcoxi, (C_1-C_4)hidroxialcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$, -N(R)S(=O)$_2$R, -A y -$CH_2$A;

R se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo o (C_3-C_8)heterocicloalquilo; o en donde un nitrógeno se sustituye con dos grupos R, que se pueden tomar juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un (C_3-C_8)heterocicloalquilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que, cuando se forma, se puede sustituir opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en (C_1-C_4)alquilo, halo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, (C_1-C_4)haloalquilo y =O;

A se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_3-C_8)heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalquilo, (C_1-C_4)cianoalquilo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)haloalcoxi, -NR_2, (R_2N)(C_1-C_4)alquil-, (C_1-C_4)alquiltio, (C_1-C_4)haloalquiltio, -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR_2, -N(R)C(=O)R, -CH_2C(=O)R, -CH_2C(=O)OR, -CH_2OC(=O)R, -CH_2C(=O)NR_2, -CH_2N(R)C(=O)R, -S(=O)$_2$R, -S(=O)$_2$$NR_2$ y -N(R)S(=O)$_2$R;

W es  , sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)hidroxialquilo y (C_1-C_6)haloalquilo;

R^3 es $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)N(R^5)_2$ o $-S(=O)_2R^4$, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$;

R^4 es hidrógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_6)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$; y

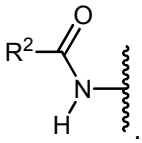
R^5 se selecciona independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en hidrógeno, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$heterocicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, arilo y heteroarilo, sustituido ocionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados independientemente, para cada caso, del grupo que consiste en halo, ciano, $(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquilo, $(C_1\text{-}C_4)$cianoalquilo, hidroxilo, $(C_1\text{-}C_4)$hidroxialquilo, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilo, $(C_1\text{-}C_4)$haloalcoxi, $-NR_2$, $(R_2N)(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquiltio, $(C_1\text{-}C_4)$haloalquiltio, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, -A y $-CH_2A$; o en donde un nitrógeno se sustituye con dos grupos R^5 que pueden tomarse junto el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un $C_{3\text{-}8}$heterocicloalquilo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que, cuando se forma, se puede sustituir opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

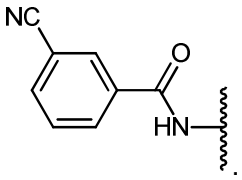
(C_1-C_4)alquilo, halo, hidroxilo, (C_1-C_4)hidroxialquilo, (C_1-C_4)haloalquilo y =O.

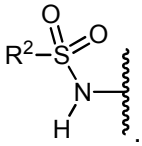
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la Fórmula I o la Fórmula II, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de aquel.

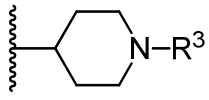
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 es hidrógeno o metilo.

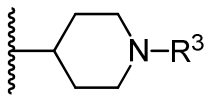
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y es hidrógeno o metilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es  .

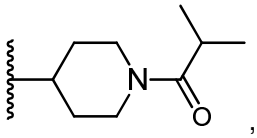
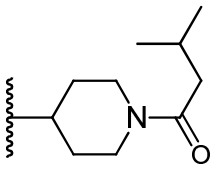
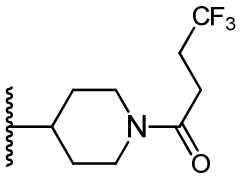
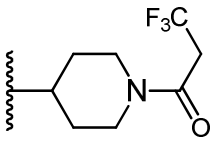
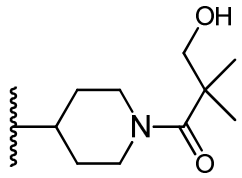
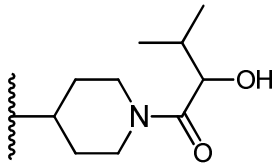
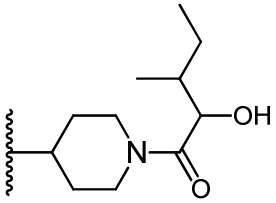
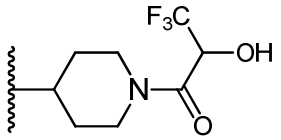
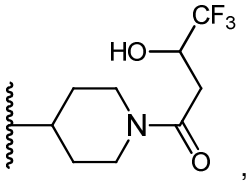
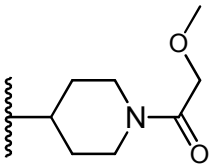
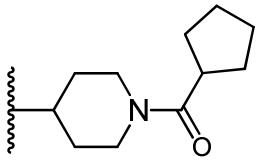
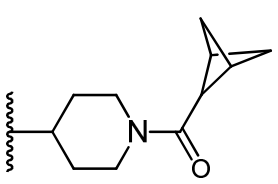
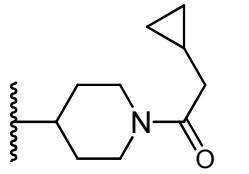
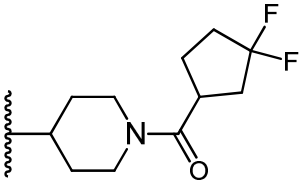
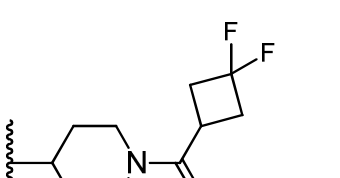
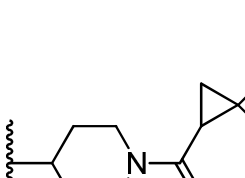
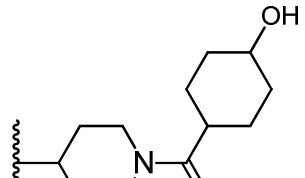
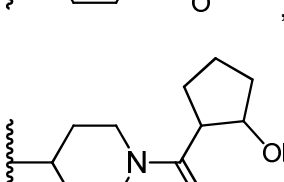
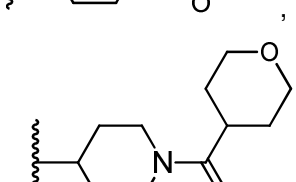
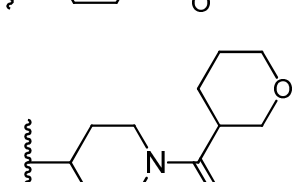
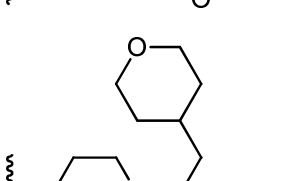
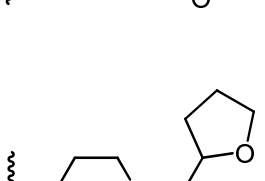
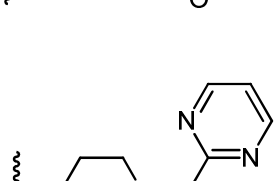
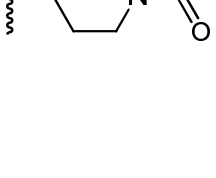
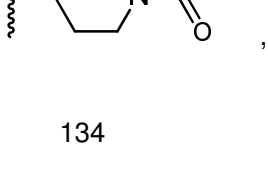
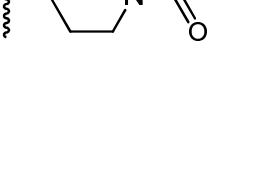
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es  .

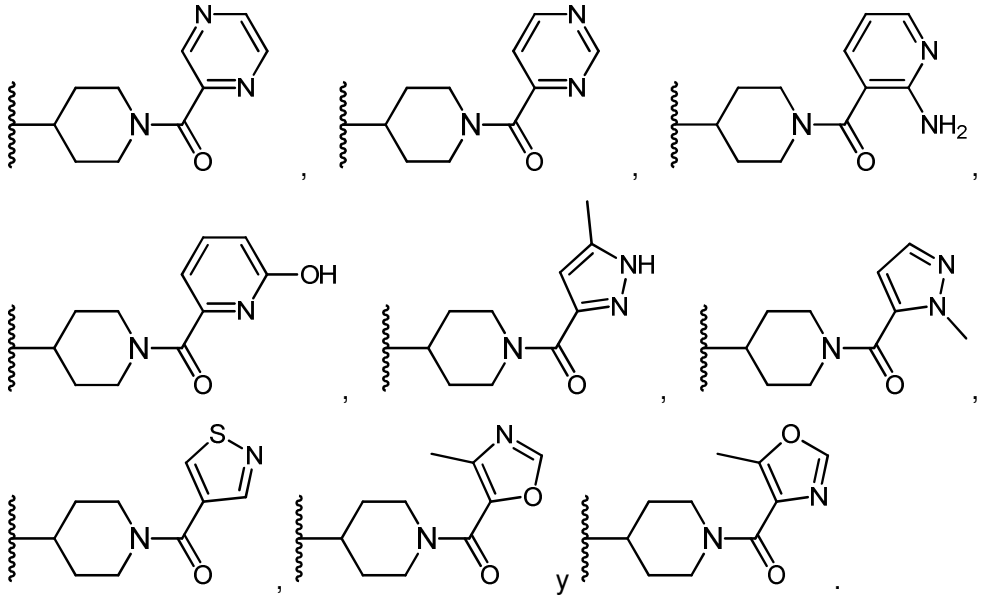
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es  .

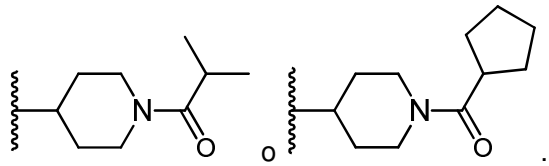
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde W se  sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados, para cada caso, del grupo que consiste en halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)hidroxialquilo y (C_1-C_6)haloalquilo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde W es  ; y R^3 es -C(=O)R^4.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en

donde W se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde W es  o .

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de aquel, mezclados con un portador, excipiente o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

13. Un método para inhibir RORC2 que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12.

14. Un método para tratar un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el trastorno es un trastorno inflamatorio.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el trastorno en un trastorno autoinmunitario.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el trastorno es artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad del injerto contra el huésped crónica,

enfermedad del injerto contra el huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, esclerodermia, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidérmica, inflamación de cartílago, degradación de huesos, artritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil sistémica, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reiter juvenil, síndrome de SEA, dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide sistémica, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reiter, dermatomiositis, artritis psoriásica, vasculitis, miolitis, polimiositis, dermatomiositis, osteoartritis, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia epidérmica psoriásica, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis flexural, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, o un trastorno inmunitario asociado a una actividad de linfocitos patogénicos o que surge de esta, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis flexural, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, uveítis no infecciosa, enfermedad de Behcet o síndrome de Vogt–Koyanagi–Harada.

18. Un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de aquel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la medicina.

19. Un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de aquel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

11, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para tratar o mejorar un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio mediado por RORC2 y/o IL-17.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el trastorno es un trastorno inflamatorio.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el trastorno es un trastorno autoinmunitario.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el trastorno es artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad injerto contra huésped crónica, enfermedad injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, escleroderma, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidérmica, inflamación de cartílago, degradación de huesos, artritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil sistémica, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reiter juvenil, síndrome de SEA, dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide sistémica, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reiter, dermatomiositis, artritis psoriásica, vasculitis, miolitis, polimiositis, dermatomiositis, osteoartritis, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia epidérmica psoriásica, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis flexural, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, o un trastorno inmunitario asociado a una actividad de linfocitos patogénicos o que surge de esta, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis flexural, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, uveítis no infecciosa, enfermedad de Behcet o síndrome de Vogt–Koyanagi–Harada.

23. Un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un

metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de aquel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en combinación con otro agente farmacéutico.

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas, métodos para inhibir la actividad de RORγ y/o reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto, y métodos para tratar los diversos trastornos médicos usando estos compuestos y composiciones farmacéuticas.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PC71992A		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/063383	24 July 2014 (24-07-2014)	2 August 2013 (02-08-2013)
Applicant		
PFIZER INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

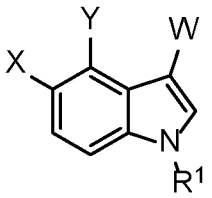
   HETEROBICYCLOARYL RORC2 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

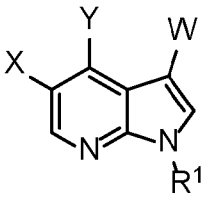
6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

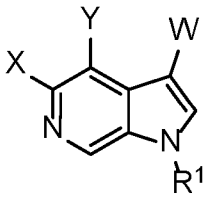
The present invention provides compounds, pharmaceutical compositions, methods of inhibiting RORγ activity and/or reducing the amount of IL-17 in a subject, and methods of treating various medical disorders using such compounds and pharmaceutical compositions.



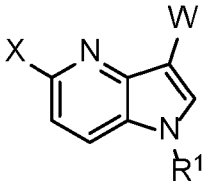
I



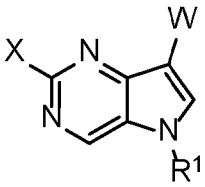
II



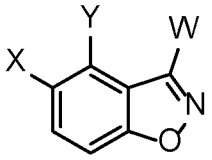
III



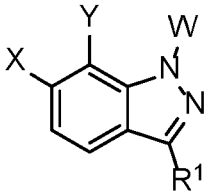
IV



V



VI



VII

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2014/063383

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 10-23(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/063383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D413/14 A61K31/454 A61K31/497 A61K31/506
A61K31/519 A61K31/5355 C07D401/04 C07D407/14 C07D413/04
C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 A61P29/02 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 832 650 A2 (LILLY CO ELI [US]) 1 April 1998 (1998-04-01) examples 18, 19, 21, 30-87, 97-202	1-8,12
X	EP 0 842 934 A1 (LILLY CO ELI [US]) 20 May 1998 (1998-05-20) examples 2-133	1-5,8,9, 12
X	US 2003/191124 A1 (MERCE-VIDAL RAMON [ES] ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) examples 10-16, 44-46, 52, 53	1-4,6,7, 12

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 February 2015	24/02/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 708 008 A (AUDIA JAMES EDMUND [US] ET AL) 13 January 1998 (1998-01-13) column 10, lines 54-67 column 11, lines 23-46 column 12, lines 24-66 column 14, line 54 - column 16, line 29 column 17, lines 7-51 column 22, line 7 - column 26, line 2	1-5,7-9, 12
X	SANDRA A FILLA ET AL: "Novel Potent 5-HT1F Receptor Agonists: Structure-Activity Studies of a Series of Substituted N [3-(1-Methyl-4-piperidinyl)-1H pyrrolo[3,2,b]pyridin-5-yl]amides", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 46, no. 14, 3 June 2003 (2003-06-03), pages 3060-3071, XP008134552, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM030020M [retrieved on 2003-06-03] Compounds 2a-b, 3a-ff, 4a-b, 15a-b, 16a-c, 17a-e, 18a-c, 30a-b	1-9,12
X	FORBES I T ET AL: "CCR2B receptor antagonists: conversion of a weak HTS hit to a potent lead compound", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 10, no. 16, 21 August 2000 (2000-08-21), pages 1803-1806, XP004216003, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00347-4 compound 35	1-4,7,8, 12
X	ZHANG D ET AL: "Design, synthesis and evaluation of bicyclic benzamides as novel 5-HT1F receptor agonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 24, 20 December 2004 (2004-12-20), pages 6011-6016, XP004645145, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2004.09.079 compound 15	1,5,8,9, 12

-/--

1

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	JENNIE A. HUTTON ET AL: "Structure-Based Design of Potent and Selective Leishmania N -Myristoyltransferase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 20, 23 October 2014 (2014-10-23), pages 8664-8670, XP055169348, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm5011397 compound 7	1-5,8,9
A	WO 2012/139775 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]; STEENECK CHRISTOPH [DE]; KINZEL OLAF [] 18 October 2012 (2012-10-18) compounds 1/19, 1/30-1/36 the whole document	1-23
A,P	WO 2013/171729 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]) 21 November 2013 (2013-11-21) the whole document	1-23
A,P	WO 2013/178362 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]) 5 December 2013 (2013-12-05) the whole document	1-23
A	WO 2013/064231 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]) 10 May 2013 (2013-05-10) the whole document	1-23
A,P	WO 2014/026328 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BARR KENNETH JAY [US]; MACLEAN JOHN [US]; ZH) 20 February 2014 (2014-02-20) the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/063383

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0832650 A2	01-04-1998	AU 4074897 A	14-04-1998
		EP 0832650 A2	01-04-1998
		WO 9811895 A1	26-03-1998
EP 0842934 A1	20-05-1998	AT 253063 T	15-11-2003
		AU 5435298 A	03-06-1998
		CA 2271272 A1	22-05-1998
		CO 4910133 A1	24-04-2000
		DE 69725825 D1	04-12-2003
		DE 69725825 T2	12-08-2004
		DK 0842934 T3	08-03-2004
		EP 0842934 A1	20-05-1998
		ES 2210463 T3	01-07-2004
		ID 18883 A	20-05-1998
		JP 2001503774 A	21-03-2001
		NO 991974 A	26-04-1999
		PE 14199 A1	12-02-1999
		PT 842934 E	31-03-2004
		US 5817671 A	06-10-1998
		US 5919936 A	06-07-1999
		US 5998622 A	07-12-1999
		WO 9820875 A1	22-05-1998
		ZA 9709961 A	05-05-1999
US 2003191124 A1	09-10-2003	AR 037288 A1	03-11-2004
		AT 319684 T	15-03-2006
		AT 428694 T	15-05-2009
		BR 0214243 A	21-12-2004
		CA 2466965 A1	22-05-2003
		CN 1599718 A	23-03-2005
		CO 5590895 A2	30-12-2005
		DE 60209779 T2	16-11-2006
		DK 1445252 T3	19-06-2006
		EC SP045105 A	23-07-2004
		EP 1445252 A1	11-08-2004
		EP 1666462 A1	07-06-2006
		ES 2187300 A1	16-05-2003
		ES 2249129 A1	16-03-2006
		ES 2259387 T3	01-10-2006
		ES 2322068 T3	16-06-2009
		HK 1070053 A1	28-07-2006
		HR P20040429 A2	30-06-2005
		HU 0402317 A2	28-02-2005
		IS 7263 A	13-05-2004
		IS 8698 A	05-12-2007
		JP 4416505 B2	17-02-2010
		JP 5132649 B2	30-01-2013
		JP 2005513016 A	12-05-2005
		JP 2009298819 A	24-12-2009
		KR 20040071685 A	12-08-2004
		MA 27093 A1	20-12-2004
		MX PA04004601 A	13-08-2004
		NZ 533136 A	27-01-2006
		NZ 543393 A	27-04-2007
		PT 1445252 E	31-07-2006
		PT 1666462 E	07-05-2009
		RS 41104 A	27-10-2006
		RU 2293082 C2	10-02-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/063383

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SG 146442 A1	30-10-2008
		SI 1445252 T1	30-06-2006
		TW I275585 B	11-03-2007
		UA 78252 C2	15-03-2007
		US 2003191124 A1	09-10-2003
		US 2005032791 A1	10-02-2005
		US 2006258653 A1	16-11-2006
		US 2007167448 A1	19-07-2007
		WO 03042175 A1	22-05-2003
		ZA 200404073 A	31-05-2006
US 5708008 A	13-01-1998	AR 002971 A1	27-05-1998
		AT 198332 T	15-01-2001
		AU 702322 B2	18-02-1999
		AU 5311296 A	08-10-1996
		BR 9601061 A	06-01-1998
		CA 2215322 A1	26-09-1996
		CN 1184425 A	10-06-1998
		CZ 9702888 A3	18-02-1998
		DE 69611315 D1	01-02-2001
		DE 69611315 T2	31-05-2001
		DK 0733628 T3	05-02-2001
		EP 0733628 A1	25-09-1996
		ES 2153078 T3	16-02-2001
		GR 3035487 T3	31-05-2001
		HU 9800417 A2	28-06-1999
		JP H11502816 A	09-03-1999
		NO 974220 A	04-11-1997
		NZ 305166 A	23-12-1998
		PL 322843 A1	16-02-1998
		PT 733628 E	29-06-2001
		TR 9700993 T1	21-03-1998
		US 5708008 A	13-01-1998
		US 5962474 A	05-10-1999
		WO 9629075 A1	26-09-1996
WO 2012139775 A1	18-10-2012	AR 086019 A1	13-11-2013
		EP 2511263 A1	17-10-2012
		EP 2697197 A1	19-02-2014
		US 2014142082 A1	22-05-2014
		WO 2012139775 A1	18-10-2012
WO 2013171729 A2	21-11-2013	NONE	
WO 2013178362 A1	05-12-2013	AU 2013270036 A1	27-11-2014
		CA 2873877 A1	05-12-2013
		TW 201400465 A	01-01-2014
		UY 34832 A	31-12-2013
		WO 2013178362 A1	05-12-2013
WO 2013064231 A1	10-05-2013	NONE	
WO 2014026328 A1	20-02-2014	WO 2014026328 A1	20-02-2014
		WO 2014028597 A2	20-02-2014

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-8, 10-23(all partially)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims 1-4, 6 and 8 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).
D1 discloses examples 18, 19, 21, 30-87 and 97-202 which are seen as novelty hindering for claims 1-8 and 12 under Article 33(2) PCT.
D2 discloses examples 2-133 which are seen as novelty hindering for claims 1-5, 8, 9 and 12 under Article 33(2) PCT.
D3 discloses examples 10-16, 44-46, 52 and 52 which are seen as novelty hindering for claims 1-4, 6, 7 and 12 under Article 33(2) PCT.
D4 discloses on column 10 lines 54-67, column 11 lines 23-43, column 12 lines 24-66, column 14 line 54 to column 16 line 29,column 17 lines 7-51 and column 22 line 7 to column 26 line 2 compounds which are seen as novelty hindering for claims 1-5, 7, 8, 9 and 12 under Article 33(2) PCT.
D5 discloses compounds 2a-b, 3a-ff, 4a-b, 15a-b, 16a-c, 17a-e, 18a-c, 30a-b which are seen as novelty hindering for claims 1-9 and 12 under Article 33(2) PCT.
D6 discloses compound 35 which is seen as novelty hindering for claims 1-4, 7, 8 and 12 under Article 33(2) PCT.
The applicant was invited to file a statement indicating the subject-matter to be searched within the time limit indicated in the present communication. A possible scope of search to be performed could be the scope of claim 9 and on the examples of the application. The applicant did not reply to this invitation, thus the search has carried out on the scope of claim 9 and the examples of the invention.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.