157.232

DERIVADOS DE IMIDAZOTRIAZINA COMO MODULADORES DE IL-17

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos y a su uso en la terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina sustituidos farmacológicamente activos. Estos compuestos actúan como moduladores de la actividad de IL-17 y, en consecuencia, son beneficiosos como agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o la prevención de afecciones patológicas, que incluyen los trastornos inflamatorios y autoinmunes adversos.

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

17A como la IL-17F se han asociado a varias enfermedades autoinmunes.

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

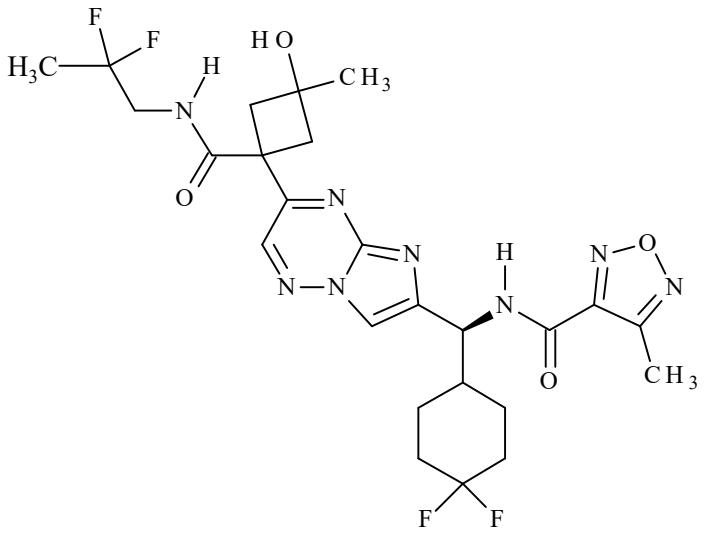
Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos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

El documento WO 2023/275301, y también el documento WO 2020/261141, describen derivados de imidazol bicíclicos fusionados que, de acuerdo con se afirma, actúan como moduladores de la actividad de IL-17 y, por tanto, son beneficiosos para el tratamiento de afecciones patológicas, que incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes adversos.

Sin embargo, ninguna de las técnicas disponibles hasta la fecha describe o sugiere la clase estructural precisa de derivados de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina sustituidos que proporciona la presente invención.

Además de ser potentes moduladores de la actividad de la IL-17 humana, los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen otras ventajas notables. En particular, los compuestos de la invención muestran una valiosa estabilidad metabólica, determinada en incubaciones microsómicas o de hepatocitos. Los compuestos de la invención también muestran una permeabilidad valiosa determinada por ensayos estándar, por ejemplo, el ensayo de permeabilidad Caco-2.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención están abarcados dentro del ámbito genérico del documento WO 2023/275301. Sin embargo, no existe allí una descripción específica de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la terapia.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de IL-17.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de IL-17.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de IL-17 que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándar subyacentes a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácidos que, por ejemplo, se pueden formar mediante la mezcla de una solución de un compuesto de fórmula (I) con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable.

La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros amida (NHC=O)↔hidroxiimina (N=COH). La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación

pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre lo contrario.

Se debe entender que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas a continuación, en efecto, puede estar presente en forma de cualquiera de sus isótopos naturales, se prefieren los isótopo más abundantes. Así, por ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente como un átomo ^{1}H, ^{2}H (deuterio, D) o ^{3}H (tritio, T) con preferencia ^{1}H. Del mismo modo, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas de aquí en adelante, puede estar presente como un átomo ^{12}C, ^{13}C o ^{14}C, con preferencia ^{12}C.

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

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno patológico que está mediado por una citoquina proinflamatoria IL-17 o se asocia con un aumento del nivel de una citoquina proinflamatoria IL-17. Generalmente, el trastorno patológico se selecciona del grupo que consiste en infecciones (virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias), shock endotóxico asociado a infección, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil (JIA) de aparición sistémica, lupus eritematoso sistémico (SLE), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), lesión pulmonar aguda, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad

de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Castleman, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías, dermatomiositis, miocarditis, uveítis, exoftalmos, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Peyronie, enfermedad celíaca, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad pilonidal, peritonitis, psoriasis, dermatitis atópica, hidradenitis supurativa, vasculitis, adherencias quirúrgicas, accidente cerebrovascular, diabetes autoinmune, diabetes de tipo I, artritis de Lyme, meningoencefalitis, trastornos inflamatorios inmunomediados del sistema nervioso central y periférico tal como esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barr, otros trastornos autoinmunes, pancreatitis, traumatismos (cirugía),enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplantes, trastornos fibrosantes que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, esclerodermia o esclerosis sistémica, cáncer (tanto tumores sólidos tales como melanomas, hepatoblastomas, sarcomas, carcinomas de células escamosas, cánceres de células transicionales, cánceres de ovario y neoplasias hematológicas y, en particular, leucemia mielógena aguda leucemia mielógena crónica, leucemia linfática crónica, cáncer gástrico y cáncer de colon), enfermedades cardíacas, que incluyen enfermedades isquémicas tales como infarto de miocardio, así como aterosclerosis, coagulación intravascular, resorción ósea, osteoporosis, periodontitis, hipocloridia y dolor (en particular el dolor asociado a la inflamación).

El documento WO 2009/089036 revela que los moduladores de la actividad de la IL-17 se pueden administrar para inhibir o reducir la gravedad de trastornos inflamatorios oculares, en particular trastornos inflamatorios de la superficie ocular que incluyen el síndrome de ojo seco (DES). En

consecuencia, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio ocular mediado por IL-17, en particular un trastorno inflamatorio de la superficie ocular mediado por IL-17, que incluyen el síndrome de ojo seco. Los trastornos inflamatorios de la superficie ocular incluyen síndrome de ojo seco, queratoplastia penetrante, trasplante de córnea, trasplante lamelar o de espesor parcial, trasplante endotelial selectivo, neovascularización corneal, cirugía de queratoprótesis, afecciones inflamatorias de la superficie ocular de la córnea, trastornos cicatriciales conjuntivales, afecciones autoinmunes oculares, síndrome penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, alergia ocular, enfermedad ocular alérgica grave (atópica), conjuntivitis y queratitis microbiana. Las categorías particulares del síndrome del ojo seco incluyen queratoconjuntivitis sicca (KCS), síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis sicca asociada al síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis sicca no asociada al síndrome de Sjögren, queratitis sicca, síndrome sicca, xeroftalmia, trastorno de la película lagrimal, disminución de la producción de lágrimas, deficiencia de lágrima acuosa (ATD), disfunción de las glándulas de Meibomio y pérdida evaporativa.

Ilustrativamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno patológico seleccionado del grupo que consiste en artritis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil (JIA) de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico (SLE), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis atópica, hidradenitis supurativa, esclerodermia, esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar, enfermedades inflamatorias

intestinales (que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías, cáncer y dolor (en particular el dolor asociado a la inflamación).

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

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

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de comprimidos, pastillas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución

con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales buffer, agentes saborizantes, colorantes o edulcorantes, de acuerdo con corresponda.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o envases multidosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones inyectables pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden formular como una preparación de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación o inyección intramuscular.

Para la administración nasal o la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar convenientemente en forma de una presentación en aerosol para envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitarias que contengan el principio activo. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones de administración

Para la administración tópica, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular convenientemente en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cetil ésteres de cera, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

Para la administración oftálmica, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por

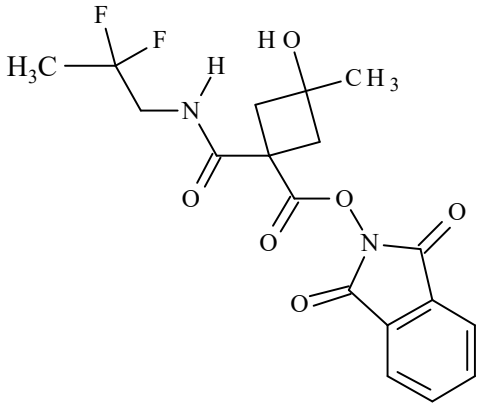
ejemplo nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, para la administración oftálmica los compuestos de acuerdo con la invención presente se pueden formular en un ungüento tal como petrolato.

Para administración rectal los compuestos de acuerdo con la invención presente se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mediante la mezcla del componente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, de modo que se funda en el recto para liberar el componente activo. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

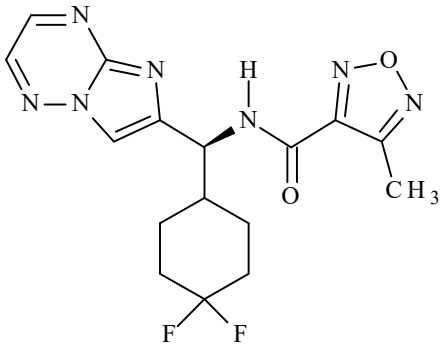
La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención necesaria para la profilaxis o el tratamiento de una afección particular variará en función del compuesto elegido y la afección del paciente que se va a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar de alrededor de 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de alrededor de 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para la administración parenteral, y de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 1000 mg, por ejemplo, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg, para la administración nasal o por inhalación o insuflación.

Si se desea, un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede coadministrar con otro agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, una molécula antiinflamatoria.

El compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III):



(II)



(III)

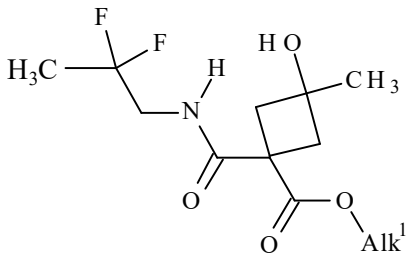
en presencia de un catalizador de metal de transición.

Los catalizadores de metales de transición adecuados para la reacción incluyen hexafluorofosfato de[4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis-{3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C}iridio(III) ; y tris[2-fenilpiridinato-C2,N]iridio(III). La reacción se realizará generalmente mediante la exposición de los reactivos a una fuente de luz brillante. Una fuente de luz brillante adecuada comprenderá típicamente el "fotorreactor integrado" descrito en ACS Cent. Sci., 2017, 3, 647-653; o el sistema Penn Photoreactor M2 o M1 o el sistema Pennoc. La reacción se llevará a cabo convenientemente a temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de ácido trifluoroacético y en un solvente adecuado, por ejemplo, un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, o un sulfóxido orgánico tal como dimetilsulfóxido

El intermediario de fórmula (III) anterior se puede preparar mediante el procedimiento descripto en WO 2023/275301, o por los métodos análogos.

Los intermediarios de fórmula (II) anterior se puede preparar mediante un proceso de dos etapas que comprende:

(i) saponificar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

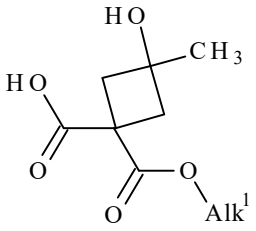
en donde Alq^1 representa alquilo C_{1-4}, por ejemplo, metilo; y

(ii) reacción del derivado de ácido carboxílico así obtenido con N-hidroxi-ftalimida.

Cuando Alq^1 representa metilo, la reacción de saponificación en la etapa de (i) se efectuará generalmente mediante tratamiento con una base. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos inorgánicos, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente o elevada en agua y un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o alcanol C_{1-4} tal como metanol o etanol, o un solvente clorado tal como diclorometano.

La etapa (ii) se puede realizar convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento tal como clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de 4-(dimetilamino)piridina, y en un solvente adecuado, por ejemplo un solvente aprótico dipolar tal como *N*,*N*-dimetilformamida.

Los intermediarios de fórmula (IV) anterior se puede preparar mediante la reacción de un derivado de ácido carboxílico de fórmula (V):



(V)

en donde Alk^1 es como se definió anteriormente; con 2,2-difluoropropilamina o una sal de las misma, por ejemplo, la sal clorhidrato.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento y una base. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU); y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido; y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio. Las bases adecuadas incluyen aminas orgánicas, por ejemplo una trialquilamina tal como N,N-diisopropiletilamina; o piridina. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un solvente adecuado, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano; o un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida; o un solvente clorado tal como diclorometano; o un solvente éster orgánico tal como acetato de etilo.

Cuando no se comercialmente disponibles, los materiales de partida de la fórmula (V) se pueden preparar por métodos análogos a los descriptos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos estándares bien conocidos en la técnica

Cuando se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de un compuesto según la invención, el producto

deseado se puede separar del mismo en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tal como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de solvente apropiado.

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

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben potentemente la liberación de IL-6 inducida por IL-17 a partir de fibroblastos dérmicos humanos. Así, cuando se prueban en el ensayo de línea celular HDF descrito a continuación, los compuestos de la presente invención presentan generalmente un valor de pIC_{50} en exceso de 7,5 (pIC_{50} (pIC_5 es igual a $\log_{10}[IC_{50}]$en el que IC_{50} se expresa como una concentración molar, de modo que la persona experta apreciará que una cifra pIC_{50} más alta denota un compuesto más activo).

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

El objetivo de este ensayo es analizar la capacidad neutralizante de las proteínas IL-17 en un sistema celular primario humano. La estimulación de fibroblastos dérmicos humanos normales (HDF) con IL-17 por sí sola produce solo una señal muy débil, pero en combinación con algunas otras citoquinas, tal como TNFα, se puede observar un efecto

sinérgico en la producción de citoquinas inflamatorias, es decir, IL-6.

Los HDF se estimularon con IL-17A (50 pM) en combinación con TNF-α (25 pM). A continuación se midió la respuesta resultante de IL-6 utilizando un kit FRET homogéneo de resolución temporal de Cisbio. El kit utiliza dos anticuerpos monoclonales, uno marcado con Eu-Criptato (donante) y el segundo con d2 o XL665 (aceptor). La intensidad de la señal es proporcional a la concentración de IL-6 presente en la muestra (la relación se calcula mediante 665/620 x 104).

En este ensayo se mide la capacidad de un compuesto para inhibir la liberación de IL-6 inducida por IL-17 a partir de fibroblastos dérmicos humanos.

Las células HDF (Sigma #106-05n) se cultivaron en medio completo (DMEM + FCS 10%+ L-glutamina 2 mM) y se mantuvieron en un matraz de cultivo tisular utilizando técnicas estándar. Las células se cosecharon del matraz de cultivo tisular la mañana del ensayo utilizando TrypLE (Invitrogen #12605036). El TrypLE se neutralizó con medio completo (45 ml) y las células se centrifugaron a 300 x g durante 3 minutos. Las células se resuspendieron en medio completo (5 ml) contadas y ajustadas a una concentración de 3,125 x 10^4 células/ml antes de añadirlas a la placa de ensayo de 384 pocillos (Corning #3701) a 40 µL por pocillo. Las células se dejaron un mínimo de tres horas, a 37°C/CO_2 5% , para adherir a la placa.

Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO antes de recibir una dilución acuosa en una placa de dilución de 384 pocillos (Greiner #781281), donde 5 µL de la placa de titulación se transfirieron a 45 µL de medio completo y se mezclaron para obtener una solución que contiene DMSO 10%.

Se prepararon mezclas de citoquinas TNFα e IL-17 en medios completos hasta concentraciones finales de TNFα 25 pM/IL-

17A 50 pM, y luego se añadieron 30 µL de la solución a una placa de reactivos de 384 pocillos (Greiner #781281).
Se transfirieron 10 µL de la placa de dilución acuosa a la placa de reactivos que contiene 30 µL de las citoquinas diluidas, para obtener una solución de DMSO 2,5%. Los compuestos se incubaron con las mezclas de citoquinas durante 5 h a 37°C. Tras la incubación, se transfirieron 10 µL a la placa de ensayo, para obtener una solución de DMSO 0,5%, y luego se incubaron durante 18-20 h a 37°C/CO_2 5% .
Del kit Cisbio IL-6 FRET (Cisbio #62IL6PEB) se diluyeron criptato de europio y Alexa 665 en buffer de reconstitución y se mezclaron 1:1, según el prospecto del kit. A una placa blanca de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner #784075) se añadieron los reactivos FRET (10 µL), luego se transfirió el sobrenadante (10 µL) de la placa de ensayo a la placa de reactivos Greiner. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 3 h con agitación suave (<400 rpm) antes de su lectura en un lector de placas Synergy Neo 2 (Excitación: 330 nm; Emisión: 615/645 nm).
Cuando se analizaron en el ensayo de la línea celular HDF como se describió anteriormente, se observó que los compuestos de los Ejemplos adjuntos presentaban los siguientes valores pIC_{50}..

Ejemplo	**pIC_{50}**
1 (Pico 1)	7,7
2 (Pico 2)	8,4

Datos comparativos
A modo de comparación, se indica que los compuestos del título de los Ejemplos 17 y 56 del documento WO 2023/275301 presentan valores pIC_{50} de 7,9 y 6,2 respectivamente.

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

EJEMPLOS

Abreviaturas

MeOH: metanol

THF: tetrahidrofurano

EtOAc: acetato de etilo

DMSO: dimetil sulfóxido

DIPEA: *N*,*N*-diisopropiletilamina

DMF: *N*,*N*-dimetilformamida

LDA: diisopropilamida de litio

TFA: ácido trifluoroacético

EDCI.HCl: clorhidrato de -(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

HATU: hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio3-óxido

hexafluorofosfato de {Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)}PF_6: [4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-*N*1,*N*1']bis-{3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-*N*]phenil-C}iridio (III)

h: hora

r.t.: temperatura ambiente

M: masa; molar

RT: tiempo de retención

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

LCMS: Espectrometría de masas por cromatografía líquida

SFC: cromatografía de fluidos supercríticos

TOF-MS: Espectrometría de masas por tiempo de vuelo

Métodos analíticos y de separación

Método 1

Fase estacionaria: Phenomenex Gemini NX-C18 2 x 20 mm, 3 µm

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + Solución de amoníaco 0,1%.

Fase móvil B: acetonitrilo + agua 5% + Solución de amoníaco 0,1%.

Caudal de flujo: 1 ml/minuto

Programa de gradiente:

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

Método 2

Fase estacionaria: Phenomenex Gemini NX-C18 2 x 50 mm, 3 µm

Temperatura de columna: 40°C

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

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

Caudal de flujo: 1 ml/minuto

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
1,80	5,00	95,00
2,10	5,00	95,00
2,30	95,00	5,00

Método 3

Fase estacionaria: Waters Acquity UPLC BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + Solución de amoníaco 0,1%.

Fase móvil B: acetonitrilo + agua 5% + Solución de amoníaco 0,1%.

Caudal de flujo: 1,5 ml/minuto

Programa de gradiente:

Tiempo	A%	B%
0,00	95,00	5,00
0,10	95,00	5,00

3,50	5,00	95,00
4,00	5,00	95,00
4,05	95,00	5,00

Método 4

Análisis quiral usando Lux Cellulose-1, 150 x 4,6 mm, columna de 3 µm, caudal de flujo 3 ml/minuto, temperatura de columna 35°C eluyendo con un método ABPR 120 bar de 3-40% MeOH (+ NH_4OH 0,1%), utilizando un tiempo de corrida de 6,5 minutos en un sistema Waters UPC^2 Acquity, en tándem con un espectrómetro de masa Waters QDa.

INTERMEDIARIO 1

3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxilato de metilo

Se agitó a 70°C una solución de ácido cis-3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxílico (97 % en masa) (850 mg, 6,33 mmol) en MeOH (100 % en masa) (7,5 ml, 190 mmol) y H_2SO_4 (17,82 mol/L, 1,5 ml, 27 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se añadió EtOAc (50 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (2 x 10 ml), después se concentró al vacío, para producir el compuesto del título (770 mg, 84,3%) como un líquido incoloro. δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 4,03 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 4H), 1,19 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 2

Ácido 3-Hidroxi-1-metoxicarbonil-3-metilciclobutanocarboxílico

A una solución del *Intermediario 1* (100 % en masa) (600 mg, 4,1618 mmol) en THF (20 ml), en un matraz de tres bocas de 100 ml a -78°C bajo N_2, se añadió LDA en hexanos (1,8

mol/L, 6 ml, 11 mmol) durante 5 minutos. Después de 30 minutos, se burbujeó gas CO_2 (generado a partir de hielo seco) a través de la mezcla de reacción durante 20 minutos, manteniendo la temperatura interna a -78°C, después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a rt. durante 20 minutos. Después de otros 20 minutos de burbujeo de CO_2 a través de la solución, la reacción se inactivó con agua (2 ml) y solución acuosa de NaOH (1M, 20 ml), después se añadió EtOAc (10 ml). Se separaron las fases. La fase acuosa se ajustó a pH ~1 con HCl concentrado (aproximadamente 3 ml), después se añadió EtOAc (40 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con EtOAc (4 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título (450 mg, 57%) como un aceite incoloro. δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,97 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 4H), 1,37-1,40 (m, 3H).

INTERMEDIARIO 3

1-(2,2-difluoropropilcarbamoil)-3-hidroxi-3-metilciclobutanocarboxilato de metilo

A una solución del intermediario 2 (1935 mg, 10,28 mmol) y DIPEA (9 ml, 51,41 mmol) en DMF (21 ml, 265 mmol) se añadió HATU (5100 mg, 13,37 mmol) a r.t. Después de 5 minutos, se añadió clorhidrato de 2,2-difluoropropilamina (2250 mg, 16,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se diluyó con salmuera (150 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (sílice 100g, eluyendo con un gradiente de 0-80% de EtOAc/isohexano) para obtener, tras la concentración, el compuesto del título (mezcla ~1:1 de

isómeros) (2050 mg, 75%) como un aceite amarillo pálido. LCMS (Método 1): [M+H]+ 266,0, RT 0,40 minutos.

INTERMEDIARIO 4

Ácido 1-(2,2-Difluoropropilcarbamoil)-3-hidroxi-3-metilciclobutanecarboxílico

Una solución del intermediario 3 (2050 mg, 7,73 mmol), $LiOH.H_2O$ (1100 mg, 46,37 mmol), MeOH (7,7 ml), THF (7,7 ml) y agua (7,7 ml) se agitó enérgicamente a r.t. durante 1,5 h y después se concentró al vacío. Al residuo bruto se le añadió agua (20 ml), y el material se ajustó a pH ~1 con HCl concentrado (aproximadamente 4 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con EtOAc (4 x 5 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron, para obtener el compuesto del título (mezcla ~1:1 de isómeros) como un sólido espumoso blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 12,53 (s, 1H), 8,20 (t, J 6,4 Hz, 0,5H), 8,04 (t, J 6,3 Hz, 0,5H), 5,02 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,53 (m, 3H), 1,15-0,97 (m, 3H).

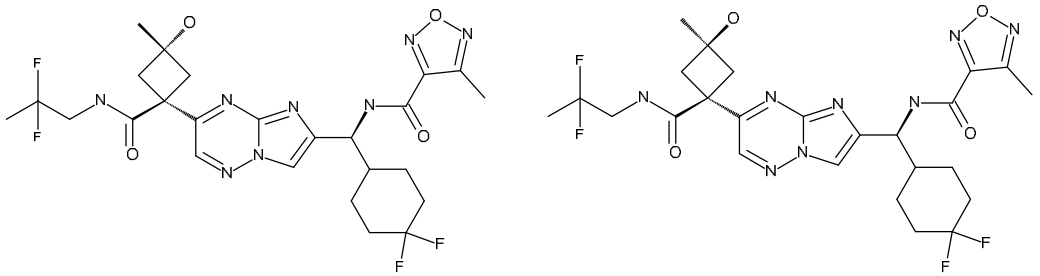
INTERMEDIARIO 5

1-(2,2-difluoropropilcarbamoil)-3-hidroxi-3-metil-ciclobutanecarboxilato de (1,3-Dioxoisoindolin-2-ilo)

A una solución del *Intermediario 4 (*1780 mg, 7,08 mmol) y N-hidroxiftalimida (1450 mg, 8,86 mmol) en DMF (20 ml, 262 mmol) se añadió EDCI.HCl (1700 mg, 8,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a r.t. durante 20 h, después se diluyó con salmuera (150 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (sílice 100g, eluyendo con un

gradiente de 0-65% de EtOAc/isohexano) para producir el *compuesto del título* (mezcla ~1:1 de isómeros) (1750 mg, 58%) como un gel incoloro. LCMS (Método 2): [M+H]+ 397,0, RT 0,80 minutos.

EJEMPLOS 1 & 2



N-[(*S*)-(4,4-Difluorociclohexil){3-[1-(2,2-difluoropropilcarbamoil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il}metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (*syn* y *anti* estereoisómeros)

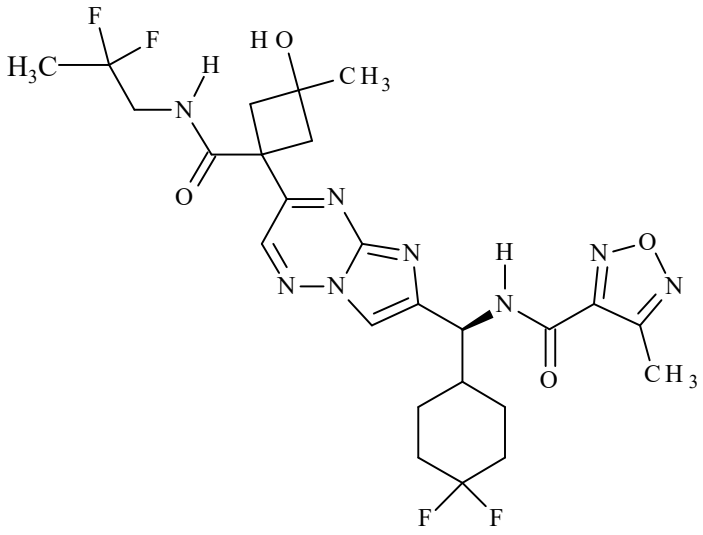
En un vial de 40 ml, se preparó una solución de N-[(S)-(4,4-difluorociclohexil)(imidazo[1,2-b]-[1,2,4]triazin-6-il)metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida (WO 2023/275301, *Intermediario 21*) (500 mg, 1,32 mmol), *Intermediario 5* (788 mg, 1,99 mmol), TFA (0. 15 ml, 1,99 mmol) y $\{Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)\}PF_6$ (30 mg, 0,026 mmol) en DMSO (27 ml, 370 mmol) se purgó con N_2 durante 1 minuto, después se agitó bajo fotoirradiación (450 nm, sistema Pennoc, 1000 rpm de agitación, 2500 rpm de agitación del ventilador). Después de 60 h, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y EtOAc (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por SFC quiral para producir los *compuestos del título* (Pico 1, 76 mg, 10%; y Pico 2, 48 mg, 6%) como sólidos amarillo pálido.

Pico 1 (metilo asignado como *syn* a la amida): δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 9,50 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (t, *J* 6,3 Hz, 1H), 5,21 (t, *J* 8,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,51 (td, *J* 13,9, 6,3 Hz, 2H), 2,91-2,79 (m, 2H), 2,74 (d, *J* 13,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,36-1,47 (m, 9H), 1,51 (t, *J* 19,0 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 173,11, 157,36, 156,06, 152,05, 149,85, 147,61, 140,86, 138,44, 127,02, 125,75, 124,64, 123,37, 122,25, 120,98, 112,96, 67,51, 52,46, 46,65, 46,04, 44,85, 44,55, 44,25, 33,21, 33,09, 32,97, 32,85, 32,74, 32,62, 28,51, 26,20, 26,11, 25,53, 25,44, 22,04, 21,78, 21,52, 8,99. ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -90,18 (d, *J* 232,5 Hz, 1F), -93,82 (m, 2F), -99,45 (d, *J* 232,4 Hz, 1F). LCMS (Método 3): $[M+H]^+$ 583,2, RT 1,67 minutos. TOF-MS (positive *m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{31}N_8O_4F_4$: 583,2404; experimental: 583,2404. Análisis quiral (Método 4): RT 2,52 minutos.

Pico 2 (OH asignado como *syn* a la amida): δ_H (400 MHz, DMSO-d_6) 9,51 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (t, *J* 6,3 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* 8,6 Hz, 2H), 3,50 (td, *J* 13,8, 6,3 Hz, 2H), 2,87-2,73 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,35-1,25 (m, 9H), 1,50 (t, *J* 19,1 Hz, 3H), 1,08 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 173,73, 157,35, 155,36, 152,06, 149,85, 147,51, 140,83, 139,10, 127,04, 125,84, 124,66, 123,45, 122,27, 121,07, 113,03, 67,23, 52,41, 45,94, 45,70, 44,79, 44,48, 44,18, 33,20, 33,08, 32,96, 32,85, 32,73, 32,61, 28,86, 26,27, 26,18, 25,52, 25,43, 21,92, 21,66, 21,40, 8,99. ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -90,17 (d, *J* 232,4 Hz, 1F), -93,57 (qt, *J* 19,1 Hz, 13,8 Hz, 2F), -99,44 (d, *J* 232,5 Hz, 1F). LCMS (Método 3): $[M+H]^+$ 583,2, RT 1,71 minutos. TOF-MS (positive *m/z*): $[M+H]^+$ calculado para $C_{25}H_{31}N_8O_4F_4$: 583,2404; experimental: 583,2391. Análisis quiral (Método 4): RT 2,78 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque es de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es para usar en la terapia.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es para utilizar en el tratamiento y/o prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de IL-17.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es para utilizar en el

tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

6. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de IL-17.

7. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune.

8. Un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de IL-17, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de

fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

N-[(*S*)-(4,4-Difluorociclohexil){3-[1-(2,2-difluoropropilcarbamoil)-3-hidroxi-3-metilciclobutil]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-6-il}metil]-4-metil-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son moduladores potentes de actividad IL-17 humana, resultan beneficiosos para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades humanas, incluidos los trastornos inflamatorios y autoinmunes.