

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 872 005**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2017 PCT/US2017/056257**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2018 WO18071620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2017 E 17788067 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.04.2021 EP 3526218**

54 Título: **Sulfonas heterocíclicas como moduladores de ROR gamma**

30 Prioridad:

13.10.2016 US 201662407702 P

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

02.11.2021

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**LIU, QINGJIE;
DHAR, T.G. MURALI;
QIN, LAN-YING;
XIAO, HAI-YUN;
LI, JIANQING;
CHERNEY, ROBERT, J. y
CORNELIUS, LYNDON A.M.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 872 005 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sulfonas heterocíclicas como moduladores de ROR gamma

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a moduladores del receptor huérfano relacionado con el retinoide ROR γ y a usos de dichos moduladores. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser particularmente útiles para diagnosticar, prevenir o tratar diversas enfermedades y trastornos en seres humanos y animales. Los trastornos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de injerto contra hospedador, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

15 **Antecedentes de la invención**

Los receptores huérfanos relacionados con el retinoide, ROR α , POPP β y POPP γ , juegan un papel importante en numerosos procesos biológicos incluyendo desarrollo de órganos, inmunidad, metabolismo y ritmos circadianos. Véase, por ejemplo, Dussault *et al.* en *Mech. Dev.* (1998) vol. 70, 147-153; Andre *et al.* en *EMBO J.* (1998) vol. 17, 3867-3877; Sun *et al.* en *Science* (2000) vol. 288, 2369-2373; y Jetten en *Nucl. Recept. Signal.* (2009) vol. 7, 1-32.

ROR γ se expresa en varios tejidos incluyendo el timo, riñón, hígado y músculo. Se han identificado dos isoformas de ROR γ : POPP γ 1 y ROR γ 2 (también conocidas, respectivamente, como ROR γ y POPP γ 2) Véase, por ejemplo, Hirose *et al.* en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) vol. 205, 1976-1983; Oritz *et al.* en *Mol. Endocrinol.* (1995) vol. 9, 1679-1691; y He *et al.* en *Immunity* (1998) vol. 9, 797-806. La expresión ROR γ 2 se restringe a tipos de células linfoides incluyendo timocitos CD4+CD8+, células T colaboradoras productoras de IL-17 (Th17), células inductoras de tejido linfóide (LTi) y células $\gamma\delta$. ROR γ 2 es esencial para el desarrollo de ganglios linfáticos y placas de Peyer y para la diferenciación normal de células Th17, $\gamma\delta$, y LTi. Véase, por ejemplo, Sun *et al.* en *Science* (2000) vol. 288, 2369-2373; Ivanov *et al.* en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133; Eberl *et al.* en *Nat. Immunol.* (2004) vol. 5, 64-73; Ivanov *et al.* en *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19, 409-417; y Cua y Tato en *Nat. Rev. Immunol.* (2010) vol. 10, 479-489.

Las citocinas proinflamatorias tales como IL-17A (también denominadas IL-17), IL-17F e IL-22 producidas por las células Th17 y otros linfocitos POPP γ + activan y dirigen la respuesta inmunitaria a los patógenos extracelulares. Véase, por ejemplo, Ivanov *et al.* en *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19: 409-417; y Marks y Craft en *Semin. Immunol.* (2009) vol. 21, 164-171. ROR γ regula directamente la transcripción de IL-17 y la alteración de ROR γ en ratones atenúa la producción de IL-17. Véase, por ejemplo, Ivanov *et al.* en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133.

La producción no regulada de IL-17 se ha visto implicada en varias enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias humanas incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y asma. Véase, por ejemplo, Lock *et al.* en *Nat. Med.* (2002) vol. 8, 500-508; Tzartos *et al.* en *Am. J. Pathol.* (2008) vol. 172, 146-155; Kotake *et al.* en *J. Clin. Invest.* (1999) vol. 103, 1345-1352; Kirkham *et al.* en *Arthritis Rheum.* (2006) vol. 54, 1122-1131; Lowes *et al.* en *J. Invest. Dermatol.* (2008) vol. 128, 1207-1211; Leonardi *et al.* en *N. Engl. J. Med.* (2012) vol. 366, 1190-1199; Fujino *et al.* en *Gut* (2003) vol. 52, 65-70; Seiderer *et al.* en *Inflamm. Bowel Dis.* (2008) vol. 14, 437-445; Wong *et al.* en *Clin. Exp. Immunol.* (2001) vol. 125, 177-183; y Agache *et al.* en *Respir. Med.* (2010) 104: 1131-1137. En modelos murinos de estas enfermedades, la inhibición de la función de IL-17 mediante anticuerpos neutralizantes o la alteración genética de IL-17 o el receptor de IL-17 mejora el curso o los síntomas clínicos de la enfermedad. Véase, por ejemplo, Hu *et al.* en *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2011) vol. 1217, 60-76.

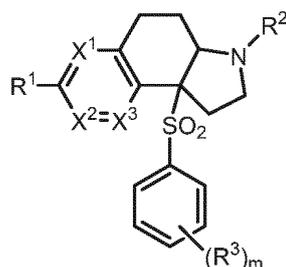
La alteración de ROR γ en ratones también atenúa el progreso o la gravedad de la enfermedad en modelos animales de autoinmunidad e inflamación incluyendo encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), psoriasis inducida por imiquimod, colitis y enfermedad alérgica de las vías aéreas. Véase, por ejemplo, Ivanov *et al.* en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133; Yang *et al.* en *Immunity* (2008) vol. 28, 29-39; Pantelyushin *et al.* en *J. Clin. Invest.* (2012) vol. 122, 2252-2256; Leppkes *et al.* en *Gastroenterology* (2009) vol. 136, 257-267; y Tilley *et al.* en *J. Immunol.* (2007) vol. 178, 3208-3218.

El documento WO 2016/179460 A1 describe sulfonas tricíclicas como moduladores de ROR γ .

Existen agentes terapéuticos para tratar diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, pero aún existe una necesidad médica significativa no satisfecha en estas áreas terapéuticas. Dado el papel de IL-17 en la enfermedad humana y la validación de IL-17 y ROR γ como dianas en modelos murinos de enfermedad, se contempla que los compuestos capaces de modular la actividad de ROR γ 2 proporcionan un beneficio terapéutico en el tratamiento de múltiples trastornos inmunitarios e inflamatorios.

65 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la invención comprende compuestos de la Fórmula (I),



(I)

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde todos los sustituyentes se definen en el presente documento. La invención incluye estereoisómeros, tautómeros, solvatos o profármacos de los mismos.

10 En otro aspecto, la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

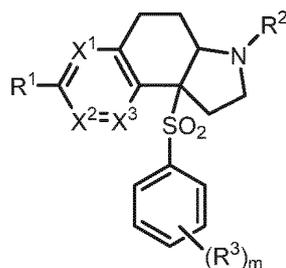
15 En otro aspecto, la invención comprende métodos *in vitro* para modular ROR γ en una célula que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento.

20 En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o trastorno modulado por ROR γ .

25 En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad metabólico y/o cáncer en un sujeto.

25 Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención comprende un compuesto de Fórmula (I),



(I)

30 en donde

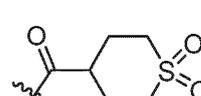
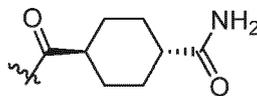
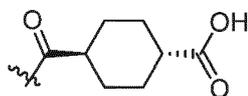
uno de X¹, X² y X³ es N, y los otros dos de X¹, X² y X³ son CH;

35 R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a} u O-alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a};

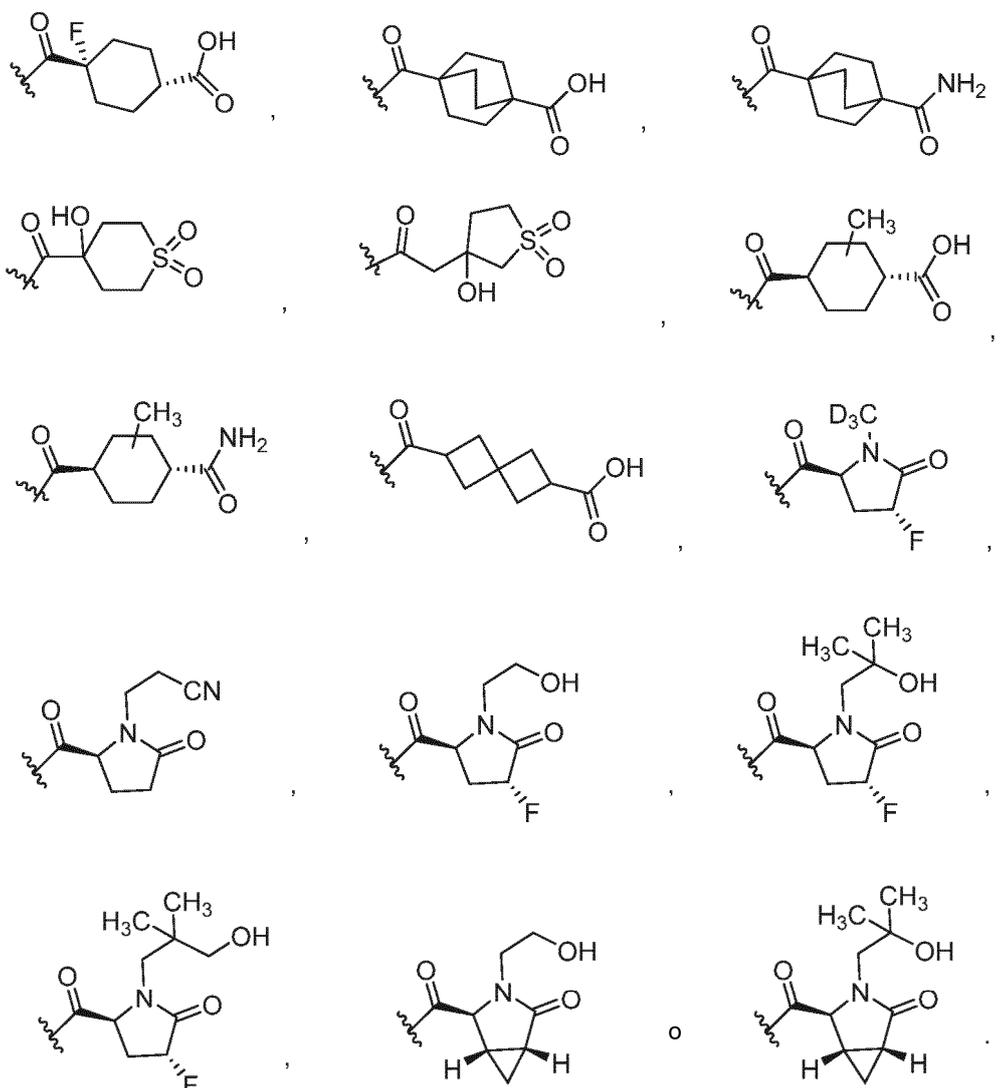
R^{1a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, halo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;

R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, -C(O)OR^{2b}, -C(O)R^{2d}, -C(O)NR¹¹R¹¹,



40



5

10

15

25

30

R^{2a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;
R^{2b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CR^{2e}R^{2f})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR⁹), sustituido con 0-4 R^a o -(CR^{2e}R^{2f})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a;
R^{2d} es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^d o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR⁹), sustituido con 0-4 R^a;
R^{2e} y R^{2f} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
R³ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halo, ciclopropilo o alquilo C₁₋₆;
R¹¹ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, CF₃, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^f, -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR⁹) sustituido con 0-4 R^d; o un R¹¹ y un segundo R¹¹, ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR⁹) sustituido con 0-4 R^d;
R^a es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR⁹)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-NR¹¹R¹¹, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹, -(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c, -(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^{1b}R^{1c})_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR⁹), sustituido con 0-4 R^f;
R^b es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^d, -(CR^{1b}R^{1b})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR⁹), sustituido con 0-4 R^f, o -(CR^{1b}R¹⁰)_r-

carbociclo de 6-10 miembros sustituido con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CR^{1b}R^{1c})_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f o -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

5 R^d es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^c, CO₂H, CO₂R^c, -NR^eSO₂R^c, SO₂R^c, SO(NR^g)R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de -5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), sustituido con 0-4 R^f;

10 R^e es, independientemente en cada caso, se selecciona entre hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -heterociclo de 5-7 miembros o -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂(alquilo C₁₋₆), SO(NR^g)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃, O(alquilo C₁₋₆); o un -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);

15 R^g es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹, -(CR^{1b}R^{1c})_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P(O) y S(O)_p sustituido con 0-4 R^f;

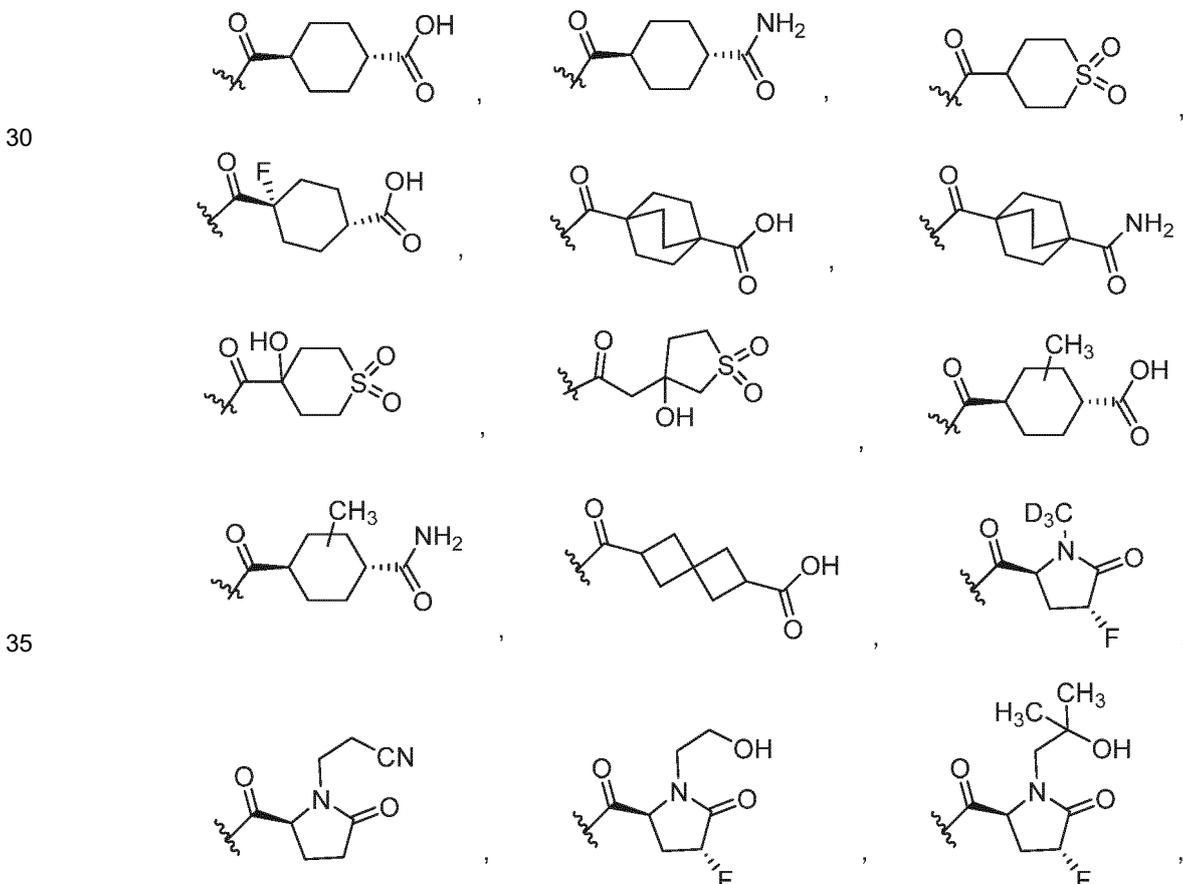
20 m es 0, 1, 2 o 3;

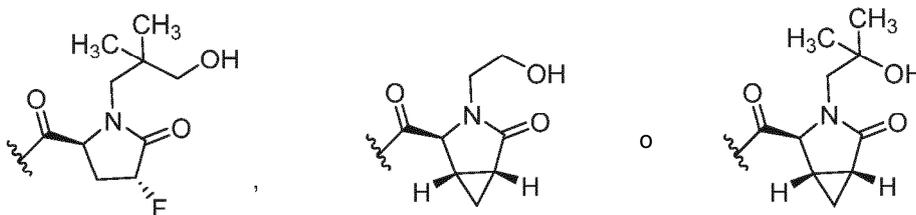
p y q son, independientemente en cada caso, 0, 1 o 2; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R² es:





En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

5

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los anteriores aspectos.

10

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

15

En otra realización, la invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

20

En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

25

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades en las cuales la inflamación es un componente que incluye, aunque no de forma limitativa, enfermedades tales como psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de injerto contra huésped, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

30

Lo siguiente son definiciones de términos usados en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

35

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchas formas geométricas de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Están previstas todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas.

40

45

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R³) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R³, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R³ y, en cada caso, R³ se selecciona independientemente entre la definición de R³. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

50

55

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se relaciona un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en *N*-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por tanto, se considera que todos

los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

De acuerdo con una convención usada en la técnica,

5



se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

10

Se usa un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define posteriormente. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir sustitución o patrón de sustitución alguno que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible e/o inherentemente inestable.

15

20

Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se reemplazan por otro grupo químico, por ejemplo, grupos arilo o heteroarilo los cuales están opcionalmente sustituidos por ejemplo con alquilo, halo o haloalquilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

25

30

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada, y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

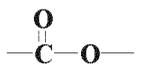
35

40

"Alquinilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada, y que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

45

Un experto en el campo entenderá que, cuando se usa la designación "CO₂" en el presente documento, esta pretende referirse al grupo



50

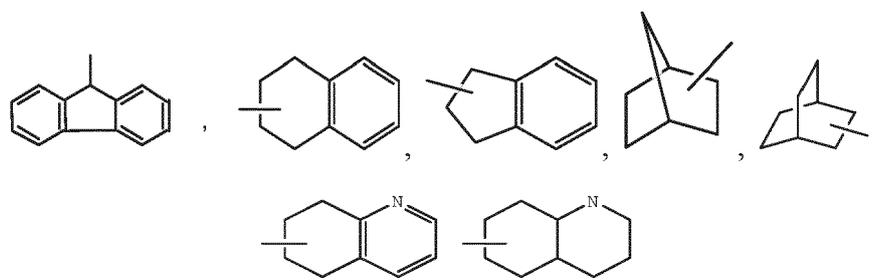
Cuando se usa el término "alquilo", junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por tanto, el término aril-alquilo (C₀₋₄) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente unido a otro grupo, es decir, arilalquilo (C₀). El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

55

Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno o alquinileno sustituido, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

60

Por consiguiente, en compuestos de Fórmula I, el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas anulares:



y similares, que opcionalmente puede estar sustituido en cualquier átomo disponible del/de los anillo/s. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y



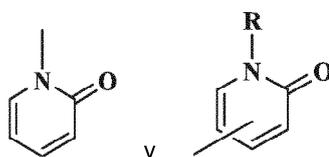
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono-, di- y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3 .

Los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se pueden usar indistintamente, y se refieren a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos de 3 a 7 elementos, grupos bicíclicos de 7 a 11 elementos y grupos tricíclicos de 10 a 15 elementos, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), dicho anillo que contiene el heteroátomo que tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. Como se usa en el presente documento los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" incluyen grupos "heteroarilo", como se define más adelante.

Además de los grupos heteroarilo descritos a continuación, los grupos heterociclo monocíclicos ilustrativos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidino. Los grupos heterociclilo monocíclicos adicionales incluyen



El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos,

grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0 a 2, sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo" o "carbocíclico" se refieren a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, en el que todos los átomos de todos los anillos son de carbono. Por tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre los enumerados anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

El término "heteroátomos" debe incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por un experto en el campo, proporcionando restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales las cuales están también dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a la forma libre y a sus sales. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es)" pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de Fórmula I, contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación, que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, están incluidas dentro del alcance de la invención. Pueden formarse sales de los compuestos de Fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ilustrativas incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido

trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, hidrogenosulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con hidrogenobromuro), yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; bario, sales de cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trietilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, *N*-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, *N,N'*-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, *N*-etilpiperidina, bencilamina, dicitohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil, y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruro, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, sales fosfato o nitrato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílicos, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos convencionales a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en premezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos mediante la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de una rotación limitada de aproximadamente uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca muy especialmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen actividad específica. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos por los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de la sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización. Un enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede mostrar una actividad superior en comparación con el otro.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado

en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

El término "profármaco" denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la Fórmula I, y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de Fórmula I) es un profármaco. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi forman ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para proporcionar compuestos de Fórmula I por sí mismos. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de Fórmula I incluyen alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., "Design of Prodrugs", Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992).

Los compuestos de Fórmula I y sus sales pueden existir en su forma tautomérica, en las cuales los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Se ha de entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Se deberá entender además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula I también están incluidos en el alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que incluye un compuesto, forma estereoisomérica, sal farmacéutica, solvato o hidrato como se describe en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden generalmente una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones están sustancialmente libres de componentes no farmacéuticamente aceptables, es decir, contienen cantidades de componentes no farmacéuticamente aceptables inferiores a las permitidas por los requisitos normativos de EE. UU. en el momento de presentar la presente solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición comprende además, de forma opcional, un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas sólidas, (por ejemplo, comprimido, cápsulas, etc.).

Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la materia farmacéutica y pueden administrarse por diversas vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y sobre la zona que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción por catéter con globo o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizadores, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, de bases acuosa, en polvo u oleaginoso, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

También, las composiciones farmacéuticas pueden contener, como el principio activo, uno o más de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones descritas en el presente documento, el principio activo se mezcla

- normalmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como en un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.
- Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente malla 40.
- Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes de lubricación tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.
- El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinará habitualmente por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto y similares.
- Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de un compuesto descrito en el presente documento.
- Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando este último en forma de envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse diversos materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.
- Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones para su administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleaginosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.
- Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a una máscara facial, o una máquina de respiración de presión positiva en tienda o intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.
- La cantidad de compuesto o composición administrada a un sujeto variará dependiendo de lo que se administre, del fin de la administración, tales como profilaxis o terapia, el estado del sujeto, de la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un sujeto que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar, o al menos detener parcialmente, los síntomas de la enfermedad

y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se esté tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del sujeto y similares.

- 5 Las composiciones administradas a un sujeto pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará normalmente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

15 La dosificación terapéutica de los compuestos puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y la afección del sujeto y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto descrito en el presente documento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de cierto número de factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse en una solución tampón acuosa fisiológica que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/v del compuesto para su administración parenteral.

20 Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del sujeto en particular, de la efectividad biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente y de su vía de administración.

25 Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas dosis-respuesta obtenidas de sistemas de ensayo *in vitro* con modelos animales.

Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir, diagnosticar y tratar diversos trastornos médicos en seres humanos o animales. Los compuestos se usan para inhibir o reducir una o más actividades asociadas a receptores ROR γ , con respecto a los receptores ROR γ en ausencia de los mismos compuestos. Por lo tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), forma estereoisomérica, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de una enfermedad o trastorno autoinmunitarios, asma, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad metabólico y cáncer en un sujeto. Véase, por ejemplo, L.A. Solt *et al.*, "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology", Trends Endocrinol. Metab. 2012, 23 (12): 619-627; M.S. Maddur *et al.*, "Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies", Am. J. Pathol. julio de 2012;181(1):8-18; y A.M. Jetten, "Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, inmunidad, circadian rhythm, and cellular metabolism", Nucl. Recept. Signal. 2009;7:e003, así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes. En determinadas realizaciones, el trastorno o enfermedad autoinmunitario se selecciona de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis psoriática, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino y lupus. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno alérgico se selecciona de rinitis alérgica y dermatitis. En determinadas realizaciones, el trastorno o enfermedad alérgico se selecciona de obesidad, resistencia a la insulina inducida por obesidad y diabetes de tipo II.

45 En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno es artritis reumatoide. Véase, por ejemplo, L.A. Solt *et al.*, mencionado anteriormente, así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes.

50 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. Véase, por ejemplo, L. Codarri *et al.*, "ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation", Nat. Immunol., junio de 2011;12(6):560-7,.

55 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es espondilitis anquilosante. Véase, por ejemplo, E. Toussiot, "The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases", Inflamm. Allergy Drug Targets, abril de 2012; 11(2): 159-68.

60 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad inflamatoria del intestino. Véase, por ejemplo, M. Leppkes *et al.*, "ROR γ -expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F", Gastroenterology, enero de 2009;136(1):257-67.

65 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es lupus. Véase, por ejemplo, K. Yoh *et al.*, "Overexpression of ROR γ t under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice", Eur. J. Immunol., ago de 2012;42(8): 1999-2009.

En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es psoriasis. Véase, por ejemplo, S. Pantelyushin *et al.*, "ROR γ t+ innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice", J. Clin. Invest., 1 jun

2012;122(6):2252-6; y S.P. Raychaudhuri, "Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis", Clin. Rev. Allergy Immunol., 2013; 44(2): 183-193.

5 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es artritis psoriática. Véase, por ejemplo, S.P. Raychaudhuri, mencionado anteriormente, así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes.

10 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD). Y. Yu *et al.*, "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and POPyt in mice", Blood, 3 de nov de 2011;118(18):5011-20.

15 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es uveítis autoinmunitaria. Véase, por ejemplo, R. Horai *et al.*, "Cytokines in autoimmune uveitis", J. Interferon Cytokine Res., oct de 2011;31(10):733-44.

20 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es obesidad y/o resistencia a la insulina. Véase, por ejemplo, B. Meissburger *et al.*, "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma", EMBO Mol. Med., nov de 2011;3(11):637-51.

25 En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es melanoma. Véase, por ejemplo, Purwar R, *et al.* Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. Nat. Med., jul de 2012: 18:1248-53.

30 En determinados aspectos, el trastorno médico que se diagnostica, trata o previene mediante el uso de los compuestos desvelados en el presente documento puede ser, por ejemplo, un trastorno autoinmunitario. En otras realizaciones, el trastorno que se diagnostica, trata o previene mediante el uso de los compuestos desvelados en el presente documento puede ser un trastorno inflamatorio. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el trastorno se selecciona de artritis, diabetes, esclerosis múltiple, uveítis, artritis reumatoide, psoriasis, asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, infección por *H. pylori* y enfermedad inflamatoria del intestino. En otras realizaciones, el trastorno se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprue y alergias alimentarias. En otras realizaciones, el trastorno es encefalomiелitis autoinmunitaria experimental, psoriasis inducida por imiquimod, colitis o enfermedad alérgica de las vías aéreas.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

40 En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) la inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; o (3) la mejora de la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, la afección o el trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tales como disminuir la gravedad de la enfermedad.

45 Como se usa aquí, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) aliviar el estado de la enfermedad al que se hace referencia, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, la afección o el trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tales como disminuir la gravedad de la enfermedad; (ii) provocar la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo; o (iii) inhibir el estado de la enfermedad al que se hace referencia; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

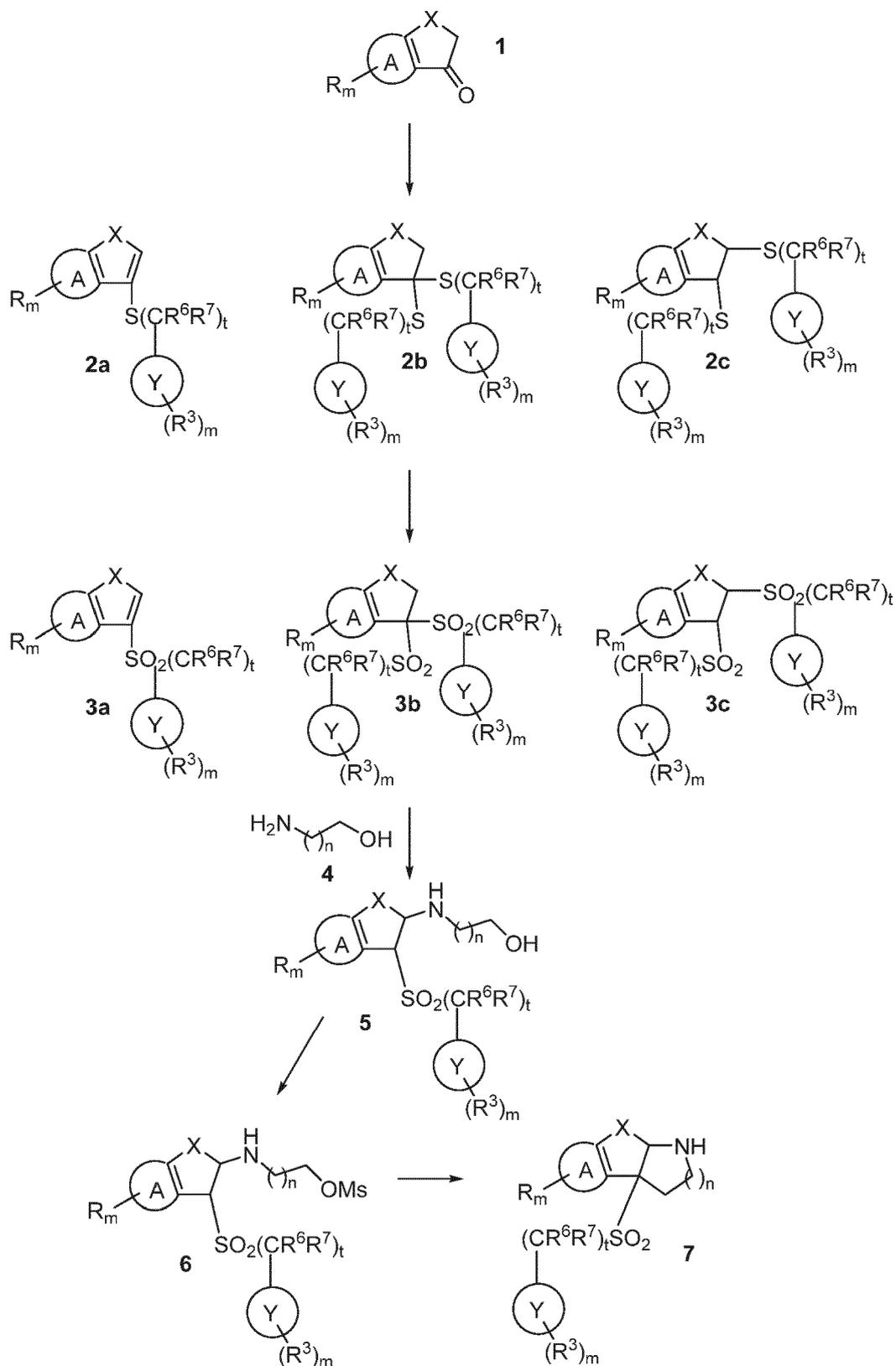
55 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica. A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Se proporcionan ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales en la sección de Ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante separación de productos o diastereómeros racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidos.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos dada a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe reconocer fácilmente un experto en la materia. Un experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y se requieren alternativas cuando están presentes sustituyentes incompatibles. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa de un grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un relato autorizado que describe las muchas alternativas al practicante capacitado es Wuts and Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, Wiley and Sons (2007).

El esquema 1 ilustra un método para la preparación de compuestos 7. Un compuesto de carbonilo **1** apropiadamente funcionalizado (que se puede comprar o sintetizar usando métodos conocidos en la bibliografía), en donde R es R¹ u otro grupo que puede convertirse en R¹ usando métodos conocidos en la bibliografía, puede hacerse reaccionar con un tiol apropiado en presencia de un ácido, tal como HCl o TiCl₄ para proporcionar un sulfuro de vinilo **2a**, un tiocetal **2b**, un bis-sulfuro **2c**, o una mezcla que contiene **2a** y/o **2b** y/o **2c**. La oxidación del sulfuro **2a**, tiocetal **2b**, bis-sulfuro **2c**, o una mezcla de **2a** y/o **2b** y/o **2c** puede realizarse usando un reactivo, tal como ácido m-cloroperoxibenzoico para proporcionar la sulfona **3a**, bis-sulfona **3b**, bis-sulfona **3c**, o una mezcla de **3a** y/o **3b** y/o **3c**. Puede añadirse un nucleófilo, tal como un aminoalcohol **4**, produciendo un alcohol **5**. El grupo hidroxí de este compuesto se puede convertir en un grupo saliente tal como el correspondiente metanosulfonato **6** usando, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo y trietilamina, seguido de tratamiento con una base, tal como *tert*-butóxido potásico, para dar la amina tricíclica **7**.

30

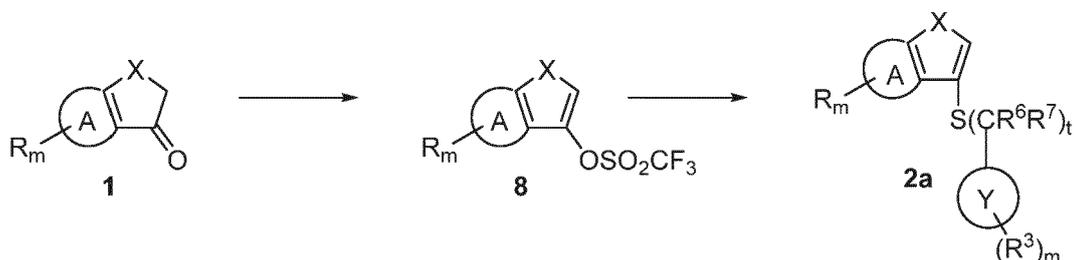
ESQUEMA 1



En el Esquema 2 se muestra una preparación alternativa de sulfuro vinílico **2a**, que se puede convertir en **7** como se describió anteriormente. Un compuesto carbonilo **1** apropiadamente funcionalizado se puede convertir en un trifluorometanosulfonato vinílico **8**, por ejemplo, mediante tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico y 2-cloropiridina, o con una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de potasio seguida de un reactivo, tal como *N*-fenil-trifluorometanosulfonimida. Este material se puede tratar con un tiol o tiolato de litio en presencia de un catalizador de paladio adecuado (véase, por ejemplo, Synlett 1977, (7), 561) para proporcionar **2a**.

5

ESQUEMA 2



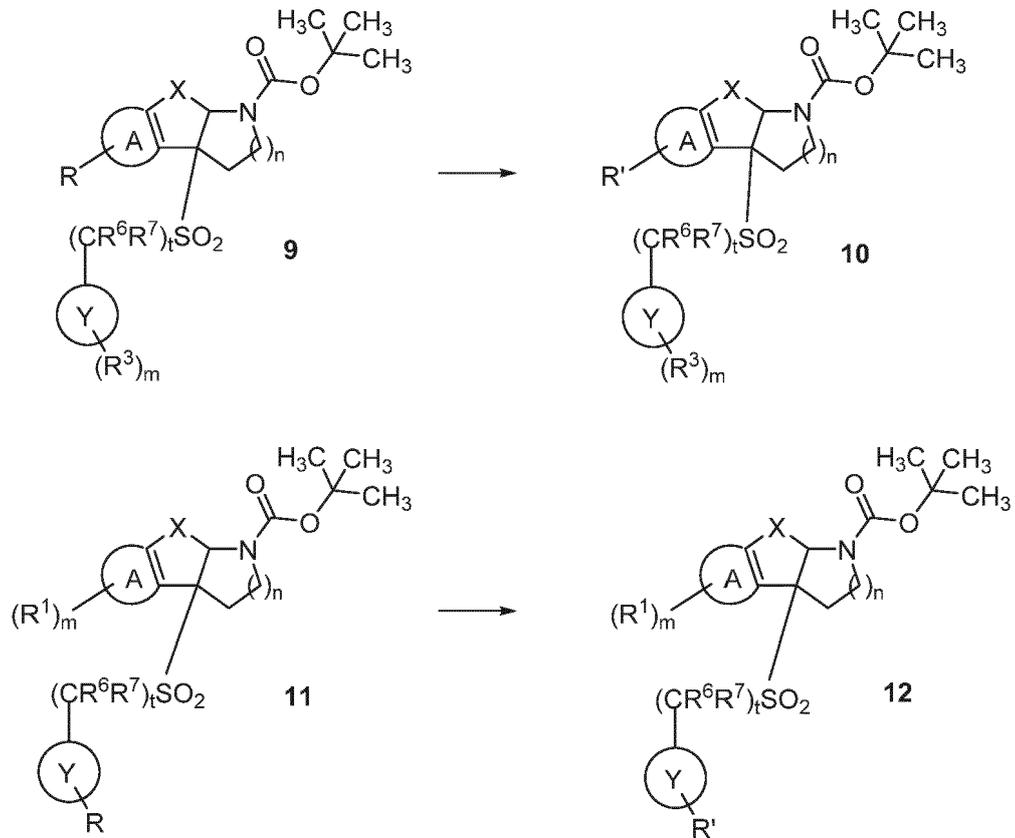
5

El esquema 3 ilustra métodos que pueden proporcionar acceso a intermedios amínicos protegidos mediante la modificación de los compuestos 7 (Esquema 1). La amina 7, en donde R es un haluro, tal como Cl, Br o I, se puede tratar con dicarbonato de di-*tert*-butilo para proporcionar la amina protegida 9. Cualquiera de una serie de métodos bien conocidos para convertir un haluro aromático en un grupo diferente se puede aplicar para convertir 9 en 10, en donde R' es un sustituyente diferente. Algunos ejemplos, que no pretenden ser limitantes, son: (1) tratamiento con un ácido aril o alquénil borónico o éster boronato en presencia de un catalizador de paladio adecuado, comúnmente conocido como el acoplamiento Suzuki (véase, por ejemplo, Chem. Rev. 1979, 95, 2457; J. Organometallic Chem. 1999, 576, 147), para dar 10 en donde R' puede ser arilo, heteroarilo o alquénilo (el último de los cuales se puede convertir adicionalmente en el alquilo correspondiente mediante reducción catalítica); (2) tratamiento con un reactivo de cinc, tal como cianuro de cinc (II) o un haluro de alquil- o cicloalquilocinc en presencia de un catalizador de paladio adecuado, comúnmente conocido como acoplamiento de Negishi (véase, por ejemplo, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2ª edición), 2004, 815), para dar 10 en donde R' puede ser, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo o ciano; (3) tratamiento con una amina o amida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, comúnmente conocido como el acoplamiento Buchwald-Hartwig (véase, por ejemplo, Chem. Sci. 2011,2, 27; Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805; Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338), para dar 10 en donde R' puede ser, por ejemplo, dialquilamino; (4) tratamiento con un haluro de organomagnesio en presencia de un catalizador de hierro adecuado (véase, por ejemplo, Org. React. 2014, 83, 1; J. Am. Chem. Soc., 2002, 13856), para dar 10 en donde R' puede ser, por ejemplo, metilo o trideuterometilo; (5) tratamiento con un haluro de alquilo fluorado en presencia de un catalizador de cobre (véase, por ejemplo, Tetrahedron 1969, 25, 5921; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 3793), para dar 10 en donde R' puede ser, por ejemplo, trifluorometilo, heptafluoropropilo, heptafluoroisopropilo o similares; (6) tratamiento con haluro de cobre (I) para dar 10 en donde R' es un haluro diferente de R en 9; o (7) tratamiento con un carbinol opcionalmente sustituido en presencia de una base adecuada o un catalizador de cobre o paladio adecuado para dar 10 en donde R' es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido. La retirada del grupo protector Boc se puede lograr mediante tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. También se pueden aplicar métodos iguales o similares a una amina protegida 11 en donde R es un haluro, tal como Cl, Br o I para dar el correspondiente 12 en donde R' es un grupo diferente, como se ha descrito anteriormente.

Como alternativa, un compuesto 9 en donde R es hidroxilo se puede convertir en un compuesto 10 en donde R' es, por ejemplo, Br por tratamiento con un reactivo, oxibromuro de fósforo. Un compuesto 9 en donde R es hidroxilo también se puede convertir en un compuesto 10 en donde R' es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido mediante tratamiento con un agente alquilante como un haluro de alquilo opcionalmente sustituido en presencia de un reactivo adecuado, tal como una base o un sal de plata. Como se ha descrito anteriormente, la retirada del grupo protector Boc se puede lograr mediante tratamiento con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético. También se pueden aplicar métodos iguales o similares a una amina protegida 11 en donde R es un hidroxilo para dar el correspondiente 12 en donde R' es un grupo diferente, como se ha descrito anteriormente.

40

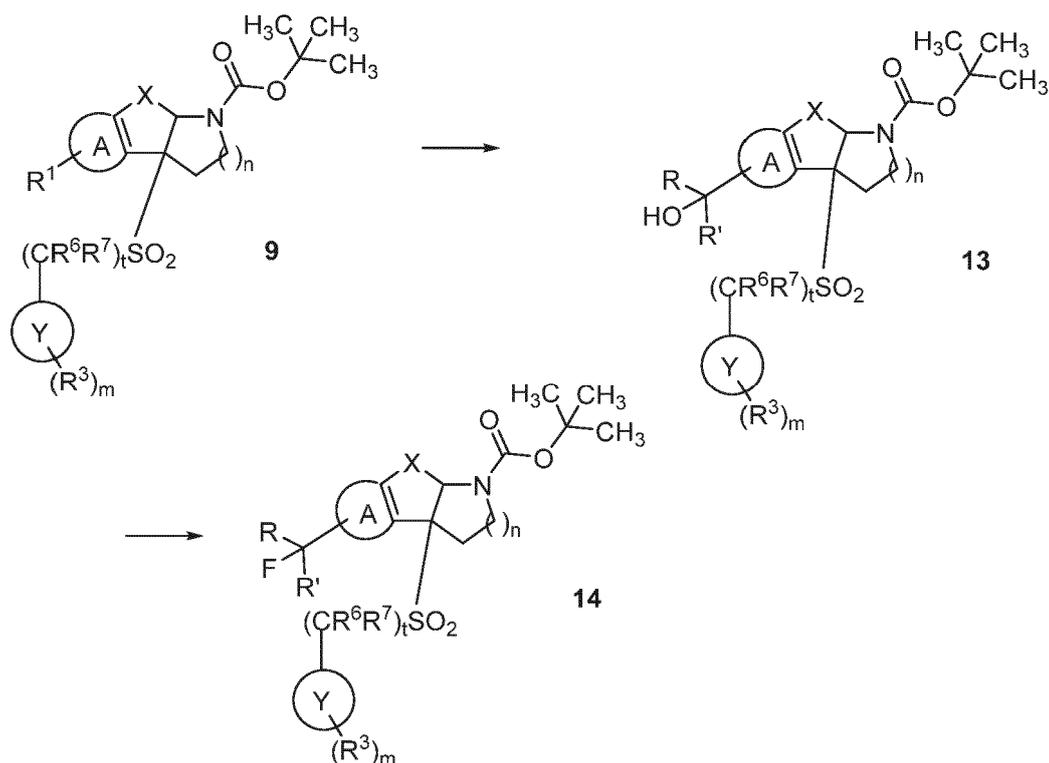
ESQUEMA 3



En el Esquema 4 se muestra un método alternativo para la conversión de un compuesto **9** en donde R^1 es Br o I en un compuesto **13** o **14**. El compuesto **9** se puede tratar con un reactivo organometálico, tal como n-butilitio, y después reaccionar con un compuesto que contiene carbonilo $RC(=O)R'$ para proporcionar el alcohol **13**. Opcionalmente, el alcohol **13** puede tratarse con un agente fluorante, tal como trifluoruro de (dietilamino) azufre, proporcionando un análogo fluorado, tal como el **14**. El tratamiento de **13** o **14** con un ácido fuerte, tal como HCl o ácido trifluoroacético eliminaría entonces el grupo protector Boc.

10

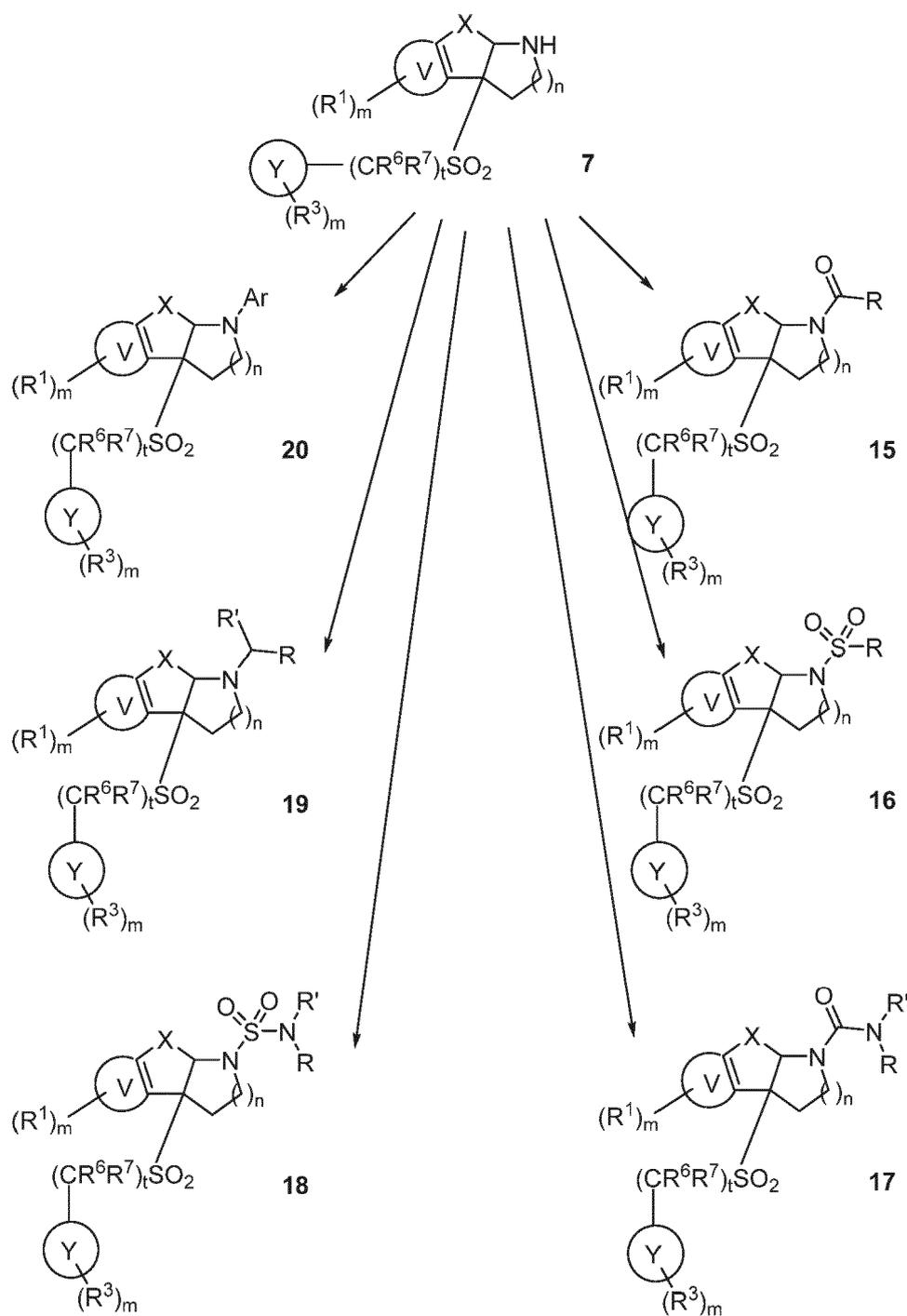
ESQUEMA 4



Pueden usarse varios métodos bien conocidos en la bibliografía para la conversión de aminas **7** en compuestos de la presente invención. En el Esquema 5 se muestran algunos ejemplos. Una amina **7** puede tratarse con un anhídrido de ácido $RC(=O)OC(=O)R$ o un cloruro de ácido $RC(=O)Cl$ en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina para proporcionar una amida **15**. Como alternativa, una amina **7** puede tratarse con un ácido $RC(=O)OH$ en presencia de una base adecuada y un reactivo de acoplamiento, tales como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (PyBOP) o una combinación de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y *N*-(3-dimetil-aminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) para proporcionar una amida **15**. También se puede tratar una amina **7** con un cloruro de sulfonilo RSO_2Cl en presencia de una base adecuada para proporcionar una sulfonamida **16**. Una amina **7** también se puede tratar con un isocianato $RN=C=O$ para proporcionar una urea **17** (en donde R' es H), o con un cloruro de aminocarbonilo $RN(R')C(=O)Cl$ para proporcionar una urea **17**. Como alternativa, una amina **7** puede tratarse con fosgeno o trifosgeno para proporcionar el derivado de *N*-clorocarbonilo intermedio, que después se puede tratar con una amina $RN(R')H$ para proporcionar una urea **17**. Una amina **7** se puede tratar con un cloruro de sulfamilo $RN(R')SO_2Cl$ para proporcionar una sulfamida **18**. Una amina **7** puede tratarse con un haluro de alquilo sustituido o sin sustituir apropiado, haluro de cicloalquilo o haluro de arilalquilo $RC(R')(H)X'$ en donde X' es Br, I o Cl, o con un grupo alquilo relacionado que contiene otro grupo saliente X' , tal como metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, en presencia de una base adecuada, para proporcionar una amina alquilada **19**. Como alternativa, una amina **7** puede tratarse con un aldehído $RCHO$ o una cetona $RC(=O)R'$, en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, para proporcionar una amina alquilada **19** (en donde R' es H si se usa un aldehído). Una amina **7** puede tratarse con un yoduro de arilo o heteroarilo ArI, aun bromuro de arilo o heteroarilo ArBr, un cloruro de arilo o heteroarilo ArCl, o un trifluorometanosulfonato de arilo o heteroarilo $ArOS(=O)_2CF_3$ en presencia de un catalizador de paladio adecuado para proporcionar una arilamina **20** (una reacción comúnmente conocida como el acoplamiento de Buchwald-Hartwig; véase, por ejemplo, Chem. Sci. 2011, 2, 27; Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805; Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338).

30

ESQUEMA 5



5 Puede usarse varios métodos disponibles para la conversión de intermedios o compuestos de la invención en otros intermedios o compuestos de la invención. Algunos ejemplos, bien conocidos por los expertos en la materia de la química orgánica, incluyen, pero no se limitan a: conversión de un éster de ácido carboxílico en un ácido carboxílico; conversión de un ácido carboxílico en una amida; conversión de una amina en una amida, una urea o una sulfonamida; alquilación o arilación de una amina; conversión de un grupo halo en un anillo aromático en un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo amino; y sustitución electrofílica de un anillo aromático.

10 Un experto en la materia de la química orgánica apreciará que se pueden realizar varias etapas en una síntesis en una secuencia alternativa a la descrita para dar un compuesto o compuestos deseados.

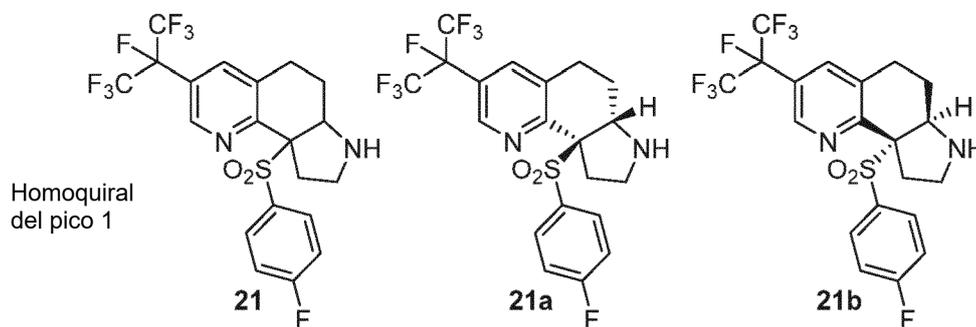
Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones particulares y preferidas de la presente invención y no limitan el

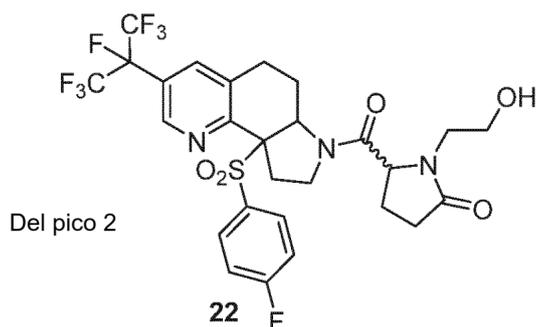
alcance de la presente invención. Las abreviaturas y símbolos químicos así como las abreviaturas y símbolos científicos tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique de otro modo. Las abreviaturas adicionales empleadas en los Ejemplos y en otras partes de esta solicitud se definen a continuación. Los intermedios comunes son generalmente útiles para la preparación de más de un ejemplo y se identifican secuencialmente por el número intermedio y la etapa en la que se prepararon (por ejemplo, Intermedio 1, etapa A), o por el número intermedio solo cuando el compuesto es el título. Los compuestos de los Ejemplos se identifican por el número de Ejemplo y la etapa en la que se prepararon (por ejemplo, Ejemplo 1, Etapa A) si el compuesto es un intermedio, o por el número de Ejemplo solo cuando el compuesto es el compuesto del título del Ejemplo. En algunos casos, se describen preparaciones alternativas de intermedios o ejemplos. Frecuentemente, los químicos expertos en la materia de síntesis pueden concebir preparaciones alternativas que pueden basarse deseablemente en una o más consideraciones tales como tiempo de reacción más corto, materiales de partida menos costosos, facilidad de operación o aislamiento, rendimiento mejorado, idoneidad para la catálisis, evitación de reactivos tóxicos, accesibilidad de instrumentación especializada, disminución del número de etapas lineales, etc. La intención de describir preparaciones alternativas es permitir además la preparación de los Ejemplos de esta invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales en las reivindicaciones y los Ejemplos mostrados pueden reemplazarse con reemplazos bioisómeros bien conocidos en la técnica, por ejemplo, el reemplazo de un grupo ácido carboxílico con un resto tetrazol o fosfato. Los materiales de partida y los intermedios para los que no se muestra explícitamente ninguna preparación están disponibles comercialmente, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar por analogía con compuestos similares los cuales se conocen en la bibliografía.

El secado de las soluciones orgánicas para retirar el agua residual se realizó dejando reposar sobre sulfato sódico anhidro o sulfato de magnesio anhidro, seguido de decantación o filtración. La retirada del disolvente se realizó mediante concentración a presión reducida. La cromatografía en columna se realizó generalmente con cartuchos de gel de sílice preenvasados usando un aparato de cromatografía automatizado CombiFlash® (Teledyne Isco), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) analítica y preparativa se realizaron generalmente usando una columna de fase inversa de un tamaño apropiado para la cantidad de material que se separa, en general, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que contiene también ácido trifluoroacético al 0,05 % o 0,1 %, o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. La separación o purificación quiral por cromatografía de fluidos supercrítica (SFC) de enantiómeros o diastereómeros se realizó usando las condiciones descritas para los casos individuales. Los datos espectrales de masas se obtuvieron mediante cromatografía líquida y espectroscopía de masas (CLEM) usando ionización por electropulverización.

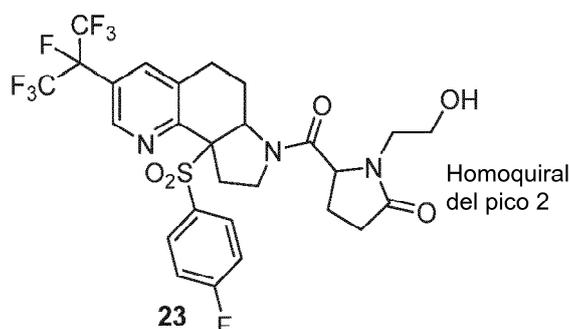
Muchos Intermedios y Ejemplos son homoquirales (total o principalmente un enantiómero único), pero en algunos casos no se ha probado la configuración absoluta. En esos casos, una anotación de texto a la izquierda de la estructura indicará que el compuesto es homoquiral e indica si el compuesto se obtuvo de (o se deriva de un intermedio que se obtuvo a partir de) el pico especificado que eluye durante la separación de SFC quiral. Sin embargo, en todos los casos, la estereoquímica dentro del sistema de anillo tricíclico es *cis*. Por tanto, por ejemplo, la estructura **21** que se muestra a continuación indica que, mientras que el material es homoquiral, no se conoce la estereoquímica absoluta del material, que se obtuvo a partir del primer pico de elución durante la separación de SFC, pero es la estereoquímica absoluta mostrada en **21a** o la mostrada en **21b**.



En algunos casos, un Intermedio o un Ejemplo se obtiene a partir de la combinación de un material de partida homoquiral con un material de partida no homoquiral o racémico, produciendo una mezcla de dos o más isómeros configuracionales. En tales casos, si no se conoce la estereoquímica absoluta del material de partida homoquiral, una anotación de texto indicará que los centros quirales del resto tricíclico son los del intermedio tricíclico homoquiral obtenido a partir del pico indicado eluyendo durante la separación de SFC quiral (como anteriormente), mientras que el centro o los centros asimétricos no homoquirales se indican mediante una línea ondulada, por ejemplo, como se muestra en la estructura **22** a continuación.



- En algunos casos, se ha separado una mezcla de isómeros configuracionales resultante de combinar un material de partida homoquiral con un material de partida no homoquiral mediante un método como el SFC quiral para dar un producto homoquiral en el que se desconoce la estereoquímica absoluta en algunos o todos los centros asimétricos. En tales casos, las configuraciones absolutas de cualquier centro quiral conocido se muestran explícitamente, mientras que una notación de texto indicará el pico (de la separación de la mezcla diastereomérica) del que se aisló el producto. Se muestra un ejemplo en la Estructura **23** a continuación, que indica que, aunque no se conocen las configuraciones absolutas en todos los centros quirales, el producto **23** es homoquiral y se aisló del pico 2 eluyendo durante la separación quiral de una mezcla de isómeros configuracionales.



- Si se conoce la configuración absoluta en un centro asimétrico de un Intermedio o Ejemplo, o ese centro asimétrico se obtiene a partir de un precursor cuya configuración absoluta se conoce, esto se muestra explícitamente en la estructura del Intermedio o Ejemplo. Si no se muestra explícitamente una configuración absoluta en un centro asimétrico en una estructura, y no hay notación de texto presente con la estructura (como anteriormente), ese centro quiral es racémico o de estereoquímica indefinida.
- Los nombres químicos se determinaron usando ChemBioDraw Ultra, versión 14.0.0.126 (PerkinElmer Inc.). Se usan las abreviaturas siguientes:

ABREVIATURAS	NOMBRE
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
dba	dibencilidenoacetona
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	2-propanol
CLEM	cromatografía líquida-espectrometría de masas
mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol

(continuación)

ABREVIATURAS	NOMBRE
min	minuto(s)
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
ta	temperatura ambiente
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tr	tiempo de retención cromatográfico
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Procedimientos HPLC

5 Método A: (analítico)

Columna: Acquity UPLC® BEH C₁₈ 2,1 x 50 mm, 1,7 µm (Waters Corp.); fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; fase móvil B: MeCN con TFA al 0,05 %; temperatura: 50 °C; caudal 0,80 ml/min; gradiente: B al 2-98 % durante 1 min, después 0,5 min isocrático a B al 98 %.

10

Método B: (analítico)

Columna: XBridge Shield BEH RP18 4,6 x 50 mm, 5 µm (Waters Corp.); fase móvil A: MeOH-agua 10:90 con TFA al 0,1 %; fase móvil B: MeOH-agua 90:10 con TFA al 0,1 %; temperatura: ta; caudal 4 ml/min; gradiente: B al 0-100 % durante 4 min, después isocrático a B al 100 %.

15

Método C: (analítico)

Columna: Waters XBridge C₁₈, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm (Waters Corp.); fase móvil A: MeCN-agua 5:95 con TFA al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de MeCN-agua con TFA al 0,1 %; temperatura: 50 °C; caudal 1 ml/min; gradiente: B al 0-100 % durante 3 min, después isocrático a B al 100 %.

20

Método D: (preparativo)

Columna: XBridge™ C₁₈ 19 x 200 mm, 5 µm (Waters Corp.); fase móvil A: 5:95 de MeCN-agua con acetato amónico 10 mM; fase móvil B: 95:5 de MeCN-agua con acetato amónico 10 mM; caudal 20 ml/min; gradiente: incrementando B, después isocrático a B al 100 %.

25

Método E: (preparativo)

Columna: Luna® C₁₈ 30 x 100 mm, 5 µm (Phenomenex Inc.); fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: MeCN con TFA al 0,1 %; caudal 30 ml/min; gradiente: incrementando B, después isocrático a B al 100 %.

30

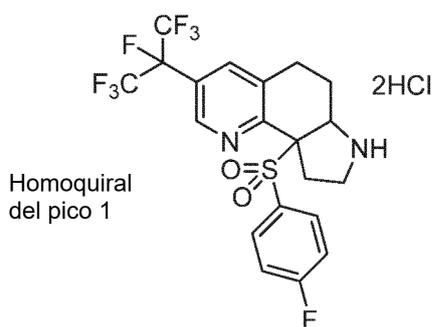
Método F: (preparativo)

Columna: XBridge™ C₁₈ 19 x 200 mm, 5 µm (Waters Corp.); fase móvil A: 5:95 de MeCN-agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de MeCN-agua con TFA al 0,1 %; caudal 20 ml/min; gradiente: incrementando B, después isocrático a B al 100 %.

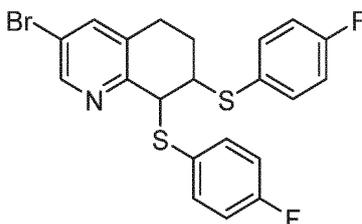
35

40 **Intermedio 1**

diclorhidrato de 9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolina (enantiómero individual)



Etapa A: 3-bromo-7,8-bis((4-fluorofenil)tio)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

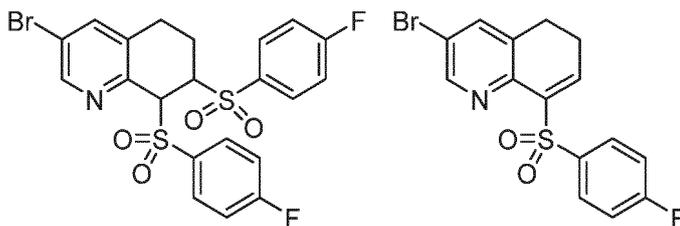


5

Una suspensión de 3-bromo-6,7-dihidroquinolin-8(5H)-ona (5,58 g, 24,7 mmol) en IPA (49,4 ml) se trató con 4-fluorobencenotiol (6,05 ml, 56,8 mmol). La solución se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se burbujeó con gas HCl durante aproximadamente 5 min y la mezcla resultante (una suspensión) se dejó calentar a ta durante una noche. Después de 17 h, quedó material de partida significativo por CLEM. Se añadió IPA adicional (49,4 ml) y de nuevo, la mezcla se burbujeó con gas HCl durante 10 min. Después de 3 h más, la mezcla se vertió en una mezcla de agua enfriada con hielo, se añadió EtOAc y se añadió lentamente NaHCO₃ sólido con agitación hasta que cesó el desprendimiento de gas. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar un jarabe de color amarillo. Este se sometió a una columna cromatografía para proporcionar 3-bromo-7,8-bis((4-fluorofenil)tio)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina impuro en forma de un jarabe de color amarillo claro (3,67 g, rendimiento del 32 %, aproximadamente una pureza del 80 %), usado sin purificación adicional. CLEM *m/z* 463,9, 465,9 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,24 min (método A). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 4H), 4,41 (s, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H).

20

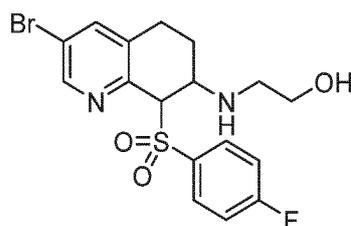
Etapa B: Mezcla de 3-bromo-7,8-bis((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 3-bromo-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6-dihidroquinolina



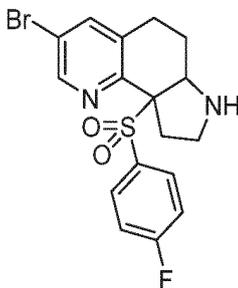
25

Una solución de 3-bromo-8,8-bis((4-fluorofenil)tio)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina en bruto (3,45 g, 7,43 mmol) en DCM (120 ml) se agitó en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con una solución de mCPBA (8,32 g, 37,1 mmol) en DCM (80 ml). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1,5 h, después se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado, Na₂S₂O₃ acuoso y salmuera, se secó y se concentró para dar una mezcla de 3-bromo-7,8-bis((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 3-bromo-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6-dihidroquinolina (aproximadamente 3:1) en forma de un sólido de color blanco amorfo (3,92 g), usado sin purificación adicional. CLEM *m/z* 527,0, 529,9 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,00 min (75 %) y *m/z* 367,9, 369,9 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0,97 min (25 %) (método A).

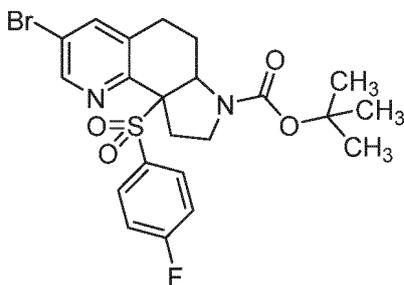
35

Etapas C: 2-((3-bromo-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-il)amino)etanol

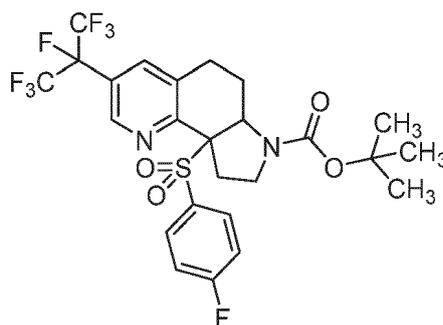
Una solución de una mezcla en bruto de 3-bromo-7,8-bis((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 3-bromo-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6-dihidroquinolina (3,92 g) en THF (74 ml) se agitó en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con 2-aminoetanol (1,79 ml, 29,7 mmol). La mezcla se calentó a ta, se agitó durante 1 h y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 2-((3-bromo-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-il)amino)etanol en bruto en forma de un sólido amorfo de color amarillo (3,19 g, pureza del 80 %), usado sin purificación adicional. CLEM *m/z* 428,9, 430,9 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0,67 min (método A).

Etapas D: 3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]quinolina (racémica)

Una solución de 2-((3-bromo-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-7-il)amino)etanol en bruto (3,19 g) en DCM (198 ml) se agitó en un baño de agua enfriada con hielo y se trató secuencialmente con MsCl (0,533 ml, 6,84 mmol) y TEA (0,953 ml, 6,84 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de *tert*-butóxido potásico (3,34 g, 29,7 mmol) en THF (40 ml) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]quinolina racémica en bruto en forma de un sólido amorfo de color pardo claro (2,73 g, pureza del 70 %), usada sin purificación adicional. CLEM *m/z* 411,0, 413,0 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0,68 min (método A).

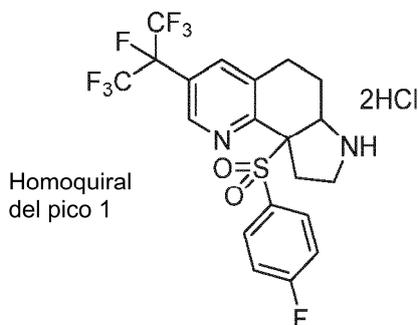
Etapas E: 3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,9,9a-tetrahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]quinolin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (racémico)

Una solución de 3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]quinolina en bruto (2,83 g) en DCM (43,3 ml) se trató secuencialmente con una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,34 ml, 5,78 mmol) en DCM (4,82 ml) y TEA (1,34 ml, 9,63 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (10-20 %), para proporcionar 3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,9,9a-tetrahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]quinolin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo racémico en bruto, en forma de un sólido de color blanco amorfo (1,18 g), usado sin purificación adicional. CLEM *m/z* 510,9, 512,9 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,08 min (método A).

Etapa F: 9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,9,9a-tetrahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (racémico)

5 Se preparó cobre activado añadiendo polvo de cinc (24,6 g, 376 mmol) en porciones con agitación a una solución de pentahidrato de CuSO₄ (45,1 g, 283 mmol) en agua (250 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó 10 min más, después el sobrenadante del precipitado de color rojo. Este se lavó dos veces con agua por decantación, después se agitó con HCl acuoso 1 M (400 ml) durante 2,5 h. El sobrenadante se decantó y el precipitado se lavó de forma repetida por decantación después de agitarse con agua fresca hasta que el pH del sobrenadante fue aproximadamente 7. El sólido se almacenó en agua y una atmósfera inerte (nitrógeno o argón). Para su uso, el sólido se lavó dos veces por decantación de MeOH, después dos veces por decantación de éter dietílico y se secó al vacío.

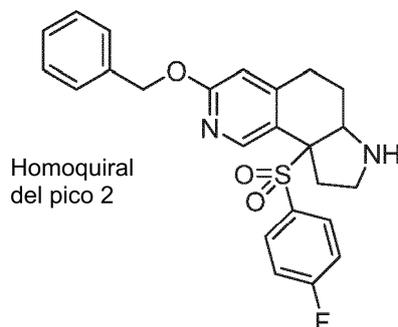
15 Se secó cobre activado (1,68 g, 26,4 mmol) en nitrógeno en un vial se trató con una solución de 3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,9,9a-tetrahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (0,900 g, 1,76 mmol) en DMF seca (11,7 ml), después con 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-2-yodopropano (1,13 ml, 7,92 mmol). El vial se cerró herméticamente en nitrógeno y se agitó en un bloque calefactor a 120 °C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a ta, se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los filtrados combinados se repartieron entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó secuencialmente con LiCl acuoso al 10 % y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,9,9a-tetrahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo racémico en bruto en forma de un jarabe de color pardo (1,63 g), usado sin purificación adicional. CLEM *m/z* 601,1 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,17 min (método A).

Etapa G: diclorhidrato de 9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolina, enantiómero individual

25 Una muestra de 9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,9,9a-tetrahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (2,36 g) se separó mediante SFC preparativa usando las siguientes condiciones: columna: (R,R)Whelk-O15 x 50 cm, 10 μm (Phenomenex Inc.); temperatura de la columna 35 °C; fase móvil: CO₂-IPA (90:10) con NH₄OH al 0,1 %; caudal 300 ml/min; presión de 10 MPa (100 bar); inyección de muestra: 0,8 ml, 75 mg/ml en DMF-IPA. Los picos eluidos en primer lugar de todas las inyecciones se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo. Este se disolvió en DCM (13 ml) y THF (4 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano; 1,92 ml, 7,66 mmol) y TFA (0,984 ml, 12,8 mmol). Después de 6 h, la mezcla se repartió entre DCM y una mezcla de K₂HPO₄ acuoso 1,5 M y NaOH acuoso 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se trató con HCl (4 M en dioxano), y la solución se concentró para proporcionar un enantiómero individual de diclorhidrato de 9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolina en forma de un sólido de color amarillo claro (0,49 g). CLEM *m/z* 501,1 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0,84 min (método A). RMN ¹H (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,10 - 9,57 (m, 2H), 8,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 4,85 (dd, *J* = 11,0, 6,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 2H), 2,82 (dt, *J* = 14,9, 8,5 Hz, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H). No se determinó la configuración absoluta.

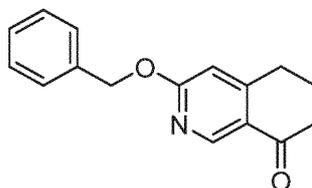
Intermedio 2

3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]isoquinolina (enantiómero individual)



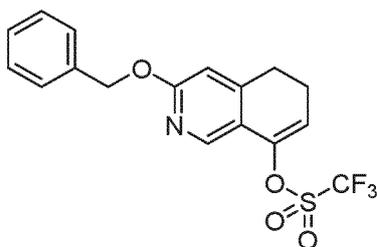
5

Etapa A: 3-(benciloxi)-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona



- 10 Una mezcla de 3-hidroxi-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona (1,94 g, 11,9 mmol), Ag_2CO_3 (3,28 g, 11,9 mmol) y bromuro de bencilo (2,55 ml, 21,4 mmol) en tolueno (23,8 ml) se agitó a ta durante una noche. Después de 18 h, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (5-15 %), para proporcionar 3-(benciloxi)-6,7-dihidro-isoquinolin-8(5H)-ona en forma de un sólido de color blanco (2,93 g, rendimiento del 97 %). CLEM m/z 254,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, HPLC t_R 0,97 min (método A). RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 6,63 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,12 (quint., J = 6,4 Hz, 2H).

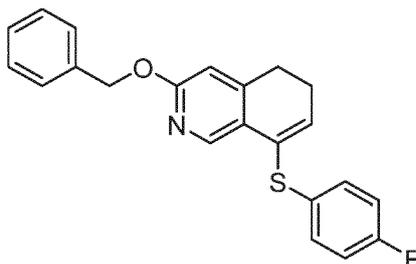
Etapa B: trifluorometanosulfonato de 3-(benciloxi)-5,6-dihidroisoquinolin-8-ilo



20

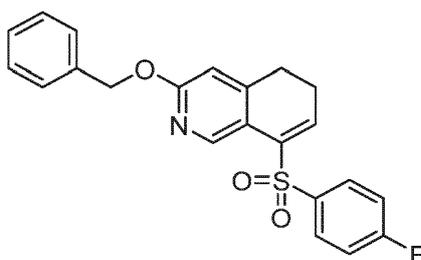
- Una solución de 3-(benciloxi)-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona (2,61 g, 10,3 mmol) y *N,N*-bis(trifluorometilsulfonyl)anilina (4,79 g, 13,4 mmol) en THF (57,2 ml) se agitó a -78 °C y se trató gota a gota con una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (1,0 M en THF; 13,9 ml, 13,9 mmol). Después de 1 h, la mezcla se trató con agua y se calentó a ta. La mezcla se trató con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (0-5 %), para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-(benciloxi)-5,6-dihidroisoquinolin-8-ilo en forma de un aceite de color amarillo claro (4,12 g, rendimiento cuantitativo). CLEM m/z 386,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, HPLC t_R 1,19 min (método A). RMN ¹H (499 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,15 (s, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 2 H), 7,38 - 7,42 (m, 2 H), 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 6,66 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 5,96 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H), 2,54 (td, J = 8,0, 4,8 Hz, 2 H).

30

Etapa C: 3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)tio)-5,6-dihidroisoquinolina

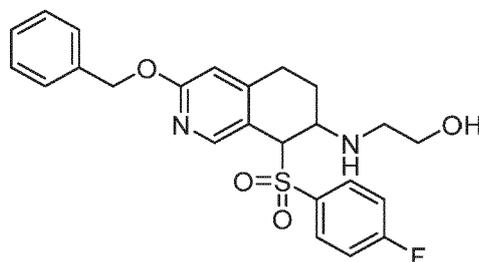
5 Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-(benciloxi)-5,6-dihidroisoquinolin-8-ilo (2,89 g, 7,50 mmol), Xantphos (0,456 g, 0,787 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,412 g, 0,450 mmol), 4-fluorobenzenotiol (2,00 ml, 18,8 mmol) y DIEA (2,62 ml, 15,0 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se burbujeó con nitrógeno, después se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C. Después de 2 h la mezcla se enfrió a ta y se filtró a través de Celite. Los sólidos se lavaron con agua y éter, y los filtrados combinados se repartieron entre NaHCO₃ acuoso saturado y éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió una columna cromatografía sobre gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (0-5 %), para proporcionar 3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)tio)-5,6-

10 dihidroisoquinolina en forma de un jarabe incoloro (2,10 g, rendimiento del 77 %). CLEM m/z 364,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,21 min (método A). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,37 - 7,41 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 3 H), 6,99 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,62 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 6,37 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 2,80 - 2,87 (m, 2 H), 2,45 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 2 H).

Etapa D: 3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6-dihidroisoquinolina

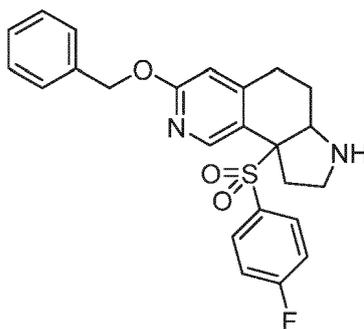
20 Una solución de 3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)tio)-5,6-dihidroisoquinolina (2,10 g, 5,78 mmol) en DCM (108 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de mCPBA (3,24 g, 14,4 mmol) en DCM (36 ml). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso y salmuera, se secó y se concentró para dar 3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6-dihidroisoquinolina en forma de un sólido amorfo de color rosa claro (2,17 g, rendimiento del 95 %). CLEM m/z 396,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,06 min (método A).

25

Etapa E: 2-((3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)etanol

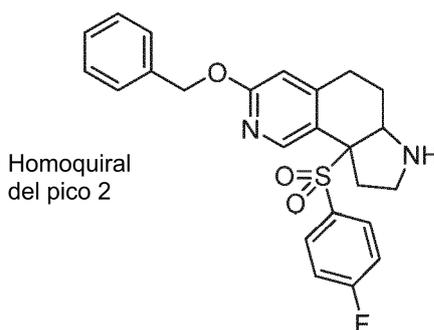
30 Una solución de 3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6-dihidroisoquinolina (2,17 g, 5,05 mmol) en THF (50,5 ml) se agitó en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con 2-aminoetanol (1,83 ml, 30,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3,5 h, después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 2-((3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)etanol en bruto en forma de un sólido amorfo de color amarillo oscuro (2,24 g, pureza estimada del 70 %), usada sin purificación adicional. CLEM m/z 457,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,77 min (método A).

35

Etapa F: 3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]isoquinolina (racémica)

Una solución de 2-((3-(benciloxi)-8-((4-fluorofenil)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino)etanol en bruto (2,24 g) en DCM (114 ml), se agitó en un baño de agua enfriada con hielo, se trató secuencialmente con MsCl (0,308 ml, 3,95 mmol) y TEA (0,551 ml, 3,95 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min, después se trató con MsCl adicional (40 μ l, 0,15 equiv.). Después de 2 h en total, se añadió lentamente una solución de *tert*-butóxido potásico (1,93 g, 17,2 mmol) en THF (12 ml), se agitó a 0 °C durante 5 min, después se calentó a ta. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (3 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (50-100 %), después con MeOH al 5 %-EtOAc, para proporcionar 3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]isoquinolina racémica en forma de un sólido amorfo de color pardo (0,967 g, rendimiento del 64 %). CLEM *m/z* 439,1 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0,79 min (método A).

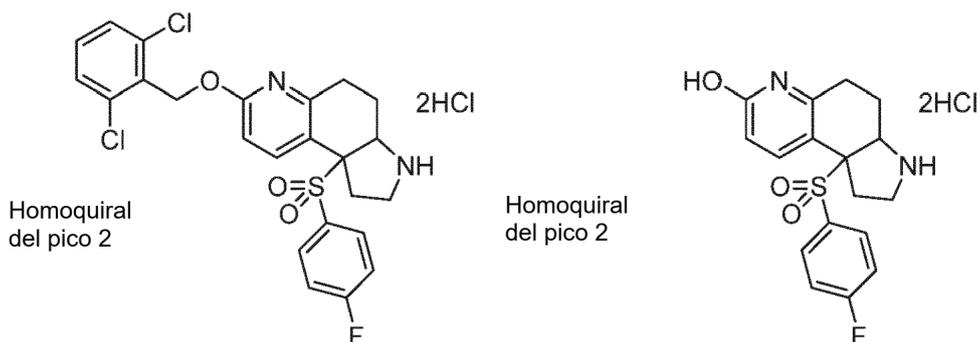
Etapa G: 3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]isoquinolina (enantiómero individual)



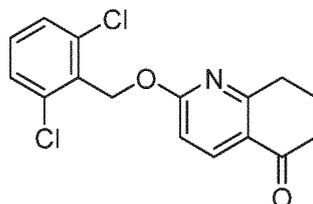
Una muestra de 3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]isoquinolina racémica (0,96 g) se separó por SFC preparativa usando las siguientes condiciones: columna: (R,R)Whelk-O1 3 x 25 cm, 10 μ m (Phenomenex Inc.); temperatura de la columna 40 °C; fase móvil: CO₂-MeOH-agua (60:38:2) con DCM al 2 %; caudal 150 ml/min; presión de 10 MPa (100 bar); inyección de muestra: 1 ml, 32 mg/ml en 2:1 de MeOH-DCM. Los picos eluidos en segundo lugar de todas las inyecciones se combinaron y se concentraron para proporcionar un enantiómero individual de 3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]isoquinolina en forma de un sólido de color amarillo (0,368 g, rendimiento del 38 %). CLEM *m/z* 439,1 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0,79 min (método A). No se determinó la configuración absoluta.

Intermedio 3

Mezcla de diclorhidrato de 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolina (enantiómero individual) y diclorhidrato de 9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolin-7-ol (enantiómero individual)



Etapa A: 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona



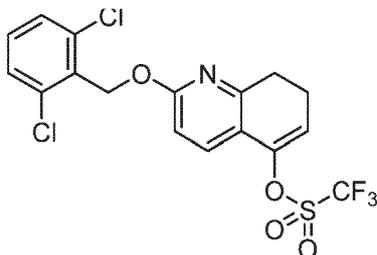
5

Una solución de (2,6-diclorofenil)metanol (1,07 g, 6,06 mmol) en DMF (15 ml) se trató con NaH (al 60 % en aceite mineral; 661 mg, 16,5 mmol) y se agitó a ta durante 15 min. La mezcla se trató con 2-cloro-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (1,00 g, 5,51 mmol) y se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió hielo picado (5 g) y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (0-40 %), para proporcionar 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (1,35 g, rendimiento del 76 %). CLEM m/z 321,8, 323,8, 325,8 (M+H)⁺, HPLC t_R 3,71 min (método B). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,09 (t, J = 6,16 Hz, 2H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 2H).

Procedimiento alternativo: Una mezcla de 2-hidroxi-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (8,65 g, 53,0 mmol), 2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno (15,26 g, 63,6 mmol) y Cs₂CO₃ (17,3 g, 53,0 mmol) en MeCN (200 ml) se agitó a ta. Después de 2 días, la mezcla se filtró y los filtrados se concentraron. El residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona en forma de un sólido de color blanco (14,5 g, rendimiento del 85 %).

20

Etapa B: trifluorometanosulfonato de 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5-ilo

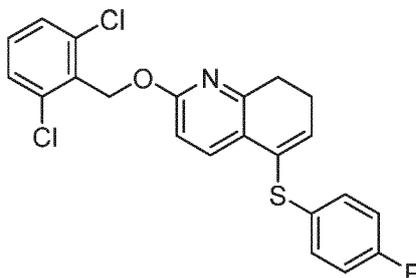


25

Una solución de 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (1,34 g, 4,16 mmol) en DCM (25 ml) se trató con trifluorometanosulfónico anhídrido (1,29 g, 4,57 mmol) y 2-cloropiridina (0,519 g, 4,57 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h, después se diluyó con DCM (50 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (0-50 %), para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5-ilo (1,36 g, rendimiento del 72 %). CLEM m/z 453,7, 455,7, 457,7 (M+H)⁺, HPLC t_R 4,27 min (método B). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,94 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 3,04 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 2,63 (td, J = 8,6, 4,8 Hz, 2 H).

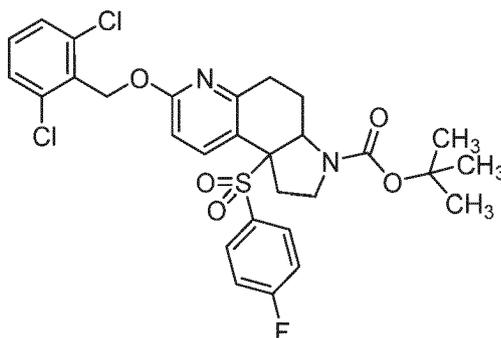
35

Procedimiento alternativo: Usando el procedimiento del Intermedio 2, Etapa B, 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona se convirtió en trifluorometanosulfonato de 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5-ilo con rendimiento cuantitativo.

Etapa C: 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-5-((4-fluorofenil)tio)-7,8-dihidroquinolina

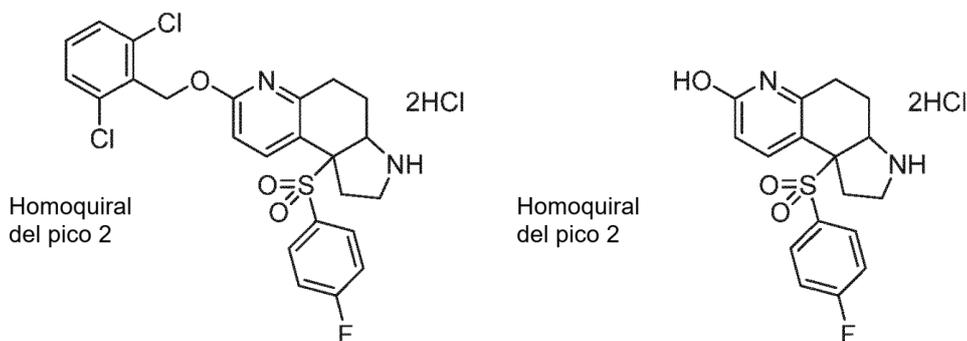
5 Una solución de 4-fluorobencenotiol (0,499 g, 3,89 mmol) en THF (15 ml) se trató con n-butillitio (2,0 M en hexanos; 2,25 ml, 4,49 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min, después se añadió a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5-ilo (1,36 g, 2,99 mmol), LiCl (0,279 g, 6,59 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,346 g, 0,299 mmol) en THF (5 ml) en un vial. El vial se cerró herméticamente y se calentó a reflujo. Después de 2,5 h, se añadió una solución de n-butillitio adicional (2,25 ml, 4,49 mmol) y se continuó calentando. Después de 4 h en total, la mezcla se enfrió a ta y se trató con agua. La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (0-50 %), para dar 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-5-((4-fluorofenil)tio)-7,8-dihidroquinolina (0,90 g, 95 % puro, rendimiento del 66 %). CLEM m/z 431,8, 433,7, 435,7 (M+H)⁺, HPLC t_R 4,39 min (método B).

15 **Etapa D:** 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3a,4,5,9b-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolin-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (racémico)



20 Siguiendo los procedimientos del Intermedio 1, Etapas B a E, se convirtió 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-5-((4-fluorofenil)tio)-7,8-dihidroquinolina (0,900 g, 2,08 mmol) en 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3a,4,5,9b-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolin-3(2H)-carboxilato de *terc*-butílico racémico (330 mg). CLEM m/z 606,7, 608,7, 610,7 (M+H)⁺, HPLC t_R 4,00 min (método B).

25 **Etapa E:** Mezcla de diclorhidrato de 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolina (enantiómero individual) y 9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolin-7-ol (enantiómero individual)

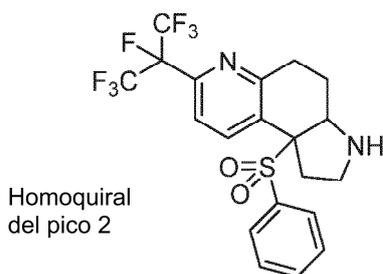


30 Una muestra de 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3a,4,5,9b-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolin-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg) se separó por SFC preparativa usando las siguientes condiciones: columna: Cellulose-4 3 x 25 cm, 5 μ m; temperatura de la columna 35 °C; fase móvil: CO₂-MeOH (60:40); caudal

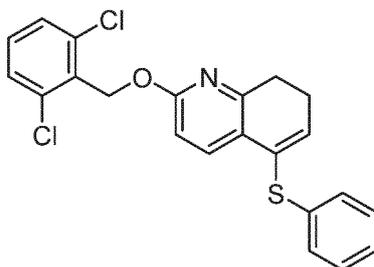
200 ml/min; presión de 10 MPa (100 bar). Los picos eluidos en segundo lugar de todas las inyecciones se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido (150 mg). Una muestra de este material (105 mg, 0,173 mmol) se disolvió en DCM (1,7 ml), se trató con HCl (4 M en dioxano; 0,34 ml, 1,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución se concentró para proporcionar una mezcla de un enantiómero individual de diclorhidrato de 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolina [CLEM m/z 507,0, 509,0, 511,7 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,88 min (método A)] y el correspondiente enantiómero individual de diclorhidrato de 9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolin-7-ol [CLEM m/z 349,0 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,49 min (método A)], proporción por HPLC (220 nM) 38:62, en forma de un sólido de color amarillo claro (101 mg), que se usó sin purificación adicional. No se determinó la configuración absoluta.

Intermedio 4

7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolina (enantiómero individual)

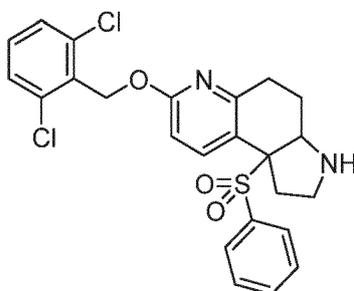


Etapa A: 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-5-(feniltio)-7,8-dihidroquinolina



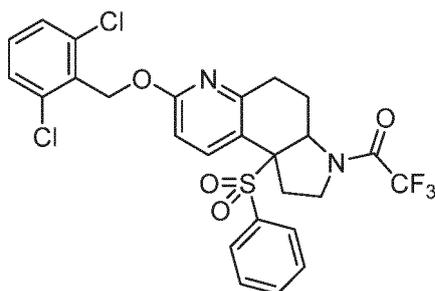
Siguiendo el procedimiento del Intermedio 2, Etapa C, se convirtió trifluorometanosulfonato de 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-7,8-dihidroquinolin-5-ilo (Intermedio 3, Etapa B) en 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-5-(feniltio)-7,8-dihidroquinolina en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 89 %. CLEM m/z 414,0, 416,0 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,36 min (método A). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 5H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 6,54 - 6,49 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,60 (td, J = 8,4, 4,6 Hz, 2H).

Etapa B: 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolina (racémica)



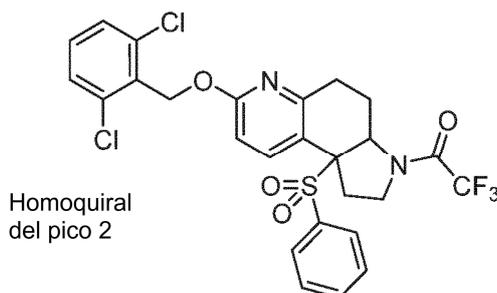
Siguiendo los procedimientos del Intermedio 1, Etapas B a D, se convirtió 2-((2,6-diclorobencil)oxi)-5-(feniltio)-7,8-dihidroquinolina en 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolina racémica, usada sin purificación adicional. CLEM m/z 489,1,491,0, (M+H)⁺, HPLC t_R 0,83 min (método A).

Etapa C: 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (racémica)



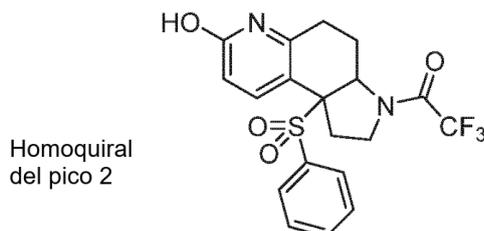
Una solución de 7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolina (8,51 g, 17,4 mmol) en DCM (58,0 ml), se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo, se trató con piridina (5,06 ml, 62,6 mmol), después con anhídrido trifluoroacético (3,87 ml, 27,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió una columna cromatografía sobre gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (10-25 %), para proporcionar 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona racémica (7,02 g, rendimiento del 69 %). CLEM *m/z* 585,1, 587,1 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,17 min (método A).

Etapa D: 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (enantiómero individual)



Una muestra de 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona racémica (7,02 g) se separó por SFC preparativa usando las siguientes condiciones: columna: Cellulose-4 3 x 25 cm, 5 μm; temperatura de la columna 35 °C; fase móvil: CO₂-MeOH (60:40); caudal 200 ml/min; presión de 10 MPa (100 bar). Los picos eluidos en segundo lugar de todas las inyecciones se combinaron y se concentraron para proporcionar un enantiómero individual de 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, rendimiento del 39 %). CLEM *m/z* 585,3, 587,3 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 2,593 min (método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 5H), 7,40 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,74 (dd a, J = 11,6, 4,6 Hz, 1H), 3,95 - 3,76 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 2,72 (dt, J = 14,6, 9,0 Hz, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 1,98 (t a, J = 13,6 Hz, 1H), 1,64-1,49 (m, 1H). Los picos que eluyeron en primer lugar de todas las inyecciones se combinaron y se concentraron para proporcionar el otro enantiómero de 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona en forma de un sólido de color blanco (2,59 g, rendimiento del 37 %). CLEM *m/z* 585,2, 587,2 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 2,54 min (método C). No se determinó las configuraciones absolutas de los enantiómeros.

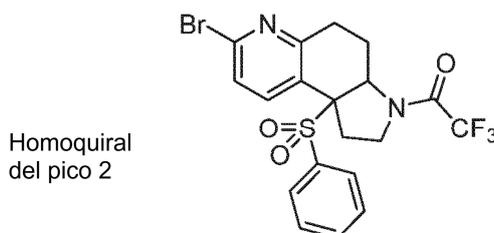
Etapa E: 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)etan-1-ona (enantiómero individual)



Una mezcla de un enantiómero individual de 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-

3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (2,59 g, 4,42 mmol) y Pd al 5 % sobre carbono (0,471 g, 0,221 mmol) en MeOH-EtOAc (1:1, 101 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 20 h. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron para proporcionar un enantiómero individual de 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)etan-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento cuantitativo. CLEM m/z 427,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,74 min (método A).

Etapa F: 1-(7-bromo-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (enantiómero individual)

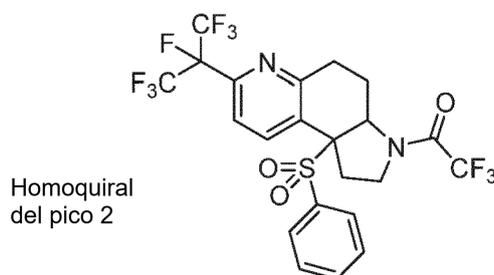


10

Una suspensión de un enantiómero individual de 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)etan-1-ona (2,08 g, 4,39 mmol, 90 % puro) en MeCN (16,3 ml) se trató con una solución de oxibromuro de fósforo (3,27 g, 11,4 mmol) en anisol (8,13 ml). La solución resultante se calentó a 90 °C, formándose gradualmente una suspensión. Después de 5 h la mezcla se enfrió a ta, después se vertió en hielo y se neutralizó con NaOH acuoso 1 M (35 ml, 35 mmol), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con éter, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (5-50 %), para proporcionar un enantiómero individual de 1-(7-bromo-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (1,73 g, rendimiento del 81 %). CLEM m/z 489,0, 491,0 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,96 min (método A).

20

Etapa G: 2,2,2-trifluoro-1-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)etan-1-ona (enantiómero individual)



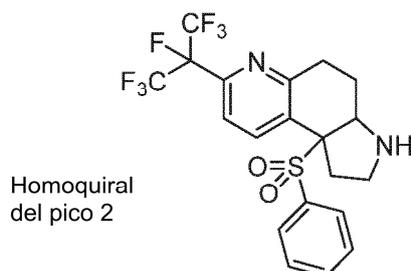
25

Si siguiendo el procedimiento usado para preparar el Intermedio 1, Etapa F, un enantiómero individual de 1-(7-bromo-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona se convirtió en un enantiómero individual de 2,2,2-trifluoro-1-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)etan-1-ona en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro con rendimiento cuantitativo, pureza aproximadamente del 85 %, que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 579,2 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,13 min (método A).

30

Etapa H: 7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolina (enantiómero individual)

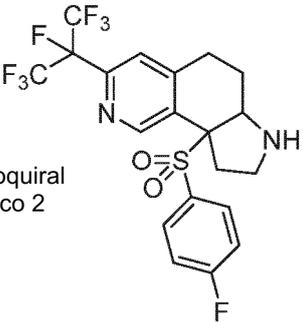
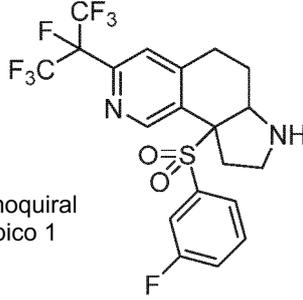
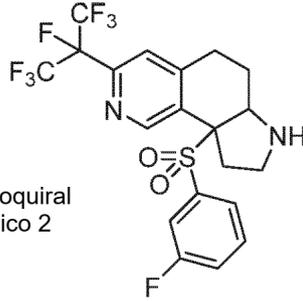
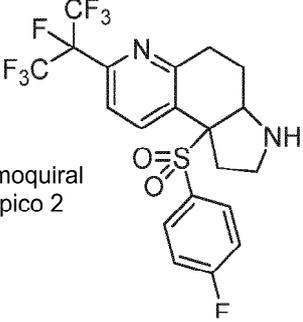
35



Una solución de un enantiómero individual de 2,2,2-trifluoro-1-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrol[3,2-f]quinolin-3-il)etan-1-ona (2,41 g, 3,54 mmol, 85 % puro) en THF (23,6 ml) se trató con hidrato de LiOH (1,19 g, 28,3 mmol) y agua (11,8 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3,5 h, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar un enantiómero individual de 7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrol[3,2-f]quinolina en forma de un sólido de color amarillo claro (1,64 g, rendimiento del 96 %). CLEM m/z 483,2 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,81 min (método A).

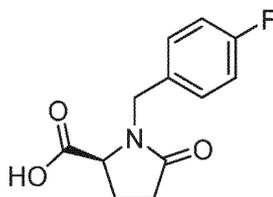
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos usados para preparar el Intermedio 4 o procedimientos similares.

Tabla 1

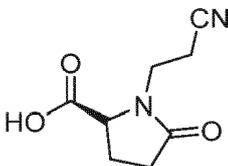
Intermedio	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
5	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	501,1 (M+H) ⁺	0,83	A
6	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	501,1 (M+H) ⁺	0,87	A
7	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	501,1 (M+H) ⁺	0,87	A
8	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	501,0 (M+H) ⁺	0,84	A

(continuación)

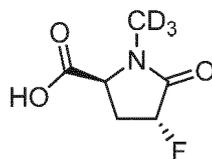
Intermedio	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
9	<p>Homoquiral del pico 2</p>	501,1 (M+H) ⁺	0,83	A

Intermedio 105 ácido (S)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

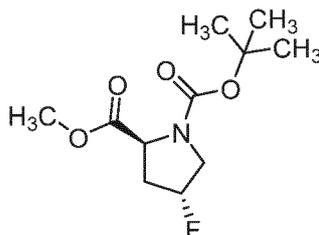
Una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral; 0,336 g, 8,40 mmol) en THF (11 ml) se trató con 5-oxopirrolidin-2-carboxilato de (S)-etilo (0,88 g, 5,60 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 min, después se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,837 ml, 6,72 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró para dar (S)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo en bruto, usado sin purificación. Este se disolvió en THF-MeOH-agua (3:1:1, 112 ml) y se trató con monohidrato de LiOH (0,267 g, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 h, después se concentró parcialmente. El residuo acuoso se diluyó con agua y se lavó dos veces con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 M a aproximadamente pH 2 y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar ácido (S)-1-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico en forma de un jarabe amarillo (0,54 g, rendimiento del 41 %). CLEM m/z 238,3 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,92 min (método A). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,90 (s a, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 4,79 (d, $d=15,0$ Hz, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 2,41 - 2,20 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 1H).

Intermedio 11ácido (S)-1-(2-cianoetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

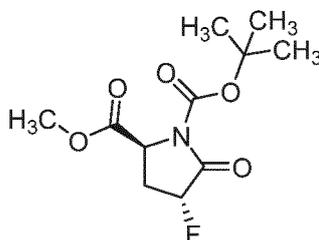
Una solución de NaOH (2,72 g, 68,0 mmol) en agua (11,3 ml), enfriada a ta, se agitó y se trató con ácido L-glutámico (5,00 g, 34,0 mmol), formándose gradualmente una solución. Se añadió acrilonitrilo (2,68 ml, 40,8 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. Después de 20 h, la mezcla se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató lentamente con HCl acuoso concentrado (5,17 ml, 64,6 mmol). La solución se concentró y el residuo se suspendió en acetona (40 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Después de 20 h, la mezcla se enfrió a ta. Se retiró un precipitado de color blanco por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite incoloro (8,19 g). Este material se purificó por SFC preparativa usando las siguientes condiciones: columna: Princeton Ciano 3 x 25 cm, 5 μ m; temperatura de la columna 40 °C; fase móvil: CO₂-MeOH (80:20); caudal 160 ml/min; presión de 10 MPa (100 bar); inyección: 2,5 ml, 109,2 mg/ml en MeOH. Se aisló ácido (S)-1-(2-cianoetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico aisló en forma de un sólido de color blanco (3,72 g, rendimiento del 60 %). CLEM m/z 183,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,39 min (método A). RMN ¹H (499 MHz, DMSO- d_6) δ 13,06 (s a, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (dt, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 2,73 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 3H), 2,02-1,96 (m, 1H).

Intermedio 12ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(metil-*d*₃)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

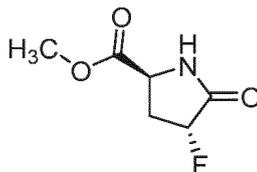
5

Etapa A: 2-metil (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo)

- 10 Una solución de 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*S*)-1-*terc*-butilo (10,0 g, 40,8 mmol) en DCM (204 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató lentamente con DAST (6,46 ml, 48,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5,5 h, después se repartió entre agua y DCM adicional. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 2-metil (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) en forma de un jarabe de color amarillo claro (10,6 g, rendimiento del 94 %, pureza estimada del 90 %). CLEM m/z 270,2 (M+Na)⁺, HPLC *t*_R 0,80 min (método A).
- 15

Etapa B: 2-metil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo)

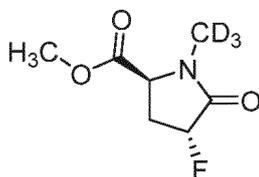
- 20 Una solución de peryodato sódico (44,6 g, 209 mmol) en agua (435 ml) se trató con hidrato de RuCl₃ (7,84 g, 34,8 mmol), formándose una solución de color rojo oscuro. Este se trató lentamente con una solución de 2-metil 4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*terc*-butilo en bruto (9,55 g, 34,8 mmol) en EtOAc (145 ml). La mezcla se agitó a ta durante 17 h, después se trató con IPA (80 ml) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con agua y EtOAc. Los filtrados combinados se diluyeron con EtOAc adicional y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (10-50 %), para proporcionar 2-metil (2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento del 67 %). CLEM m/z 284,0 (M+Na)⁺, HPLC *t*_R 0,76 min (método A). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,30 - 5,11 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,61 - 2,40 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).
- 25
- 30

Etapa C: (2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo

- 35 Una solución de 2-metil 4-fluoro-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*terc*-butilo (7,75 g, 25,8 mmol) en DCM (32 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se trató con TFA (12 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se concentró y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con K₂HPO₄ acuoso 1,5 M y salmuera, se secó y se concentró. La fase acuosa se extrajo con cloroformo-IPA (3:1) para proporcionar producto adicional. Las dos porciones se combinaron para proporcionar
- 40

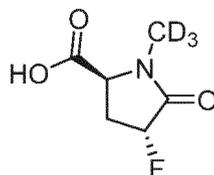
(2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo en forma de un jarabe de color amarillo oscuro (3,38 g, rendimiento del 81 %). CLEM m/z 162,0 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,41 min (método A). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (s a, 1H), 5,23 - 5,03 (m, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 3,82 - 3,78 (m, 3H), 2,69-2,58 (m, 2H).

5 **Etapa D:** (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(metil-d₃)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo



10 Una mezcla de 4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de (2*S*,4*R*)-metilo (0,48 g, 2,98 mmol) y Cs₂CO₃ (2,43 g, 7,45 mmol) en MeCN (16,6 ml) se trató con yodometano-d₃ (0,927 ml, 14,9 mmol) y se calentó a 45 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a ta, se filtró y se concentró para proporcionar (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(metil-d₃)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,53 g, rendimiento cuantitativo). CLEM m/z 179,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,46 min (método A).

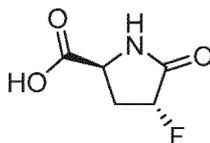
15 **Etapa E:** ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(metil-d₃)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico



20 Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(metil-d₃)-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,53 g, 2,97 mmol) y monohidrato de LiOH (0,221 g, 9,22 mmol) en THF-MeOH-agua (3:1:1) (29,7 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró, el residuo se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano; 2,38 ml, 9,52 mmol), y la mezcla se concentró de nuevo a sequedad. La mezcla en bruto que contenía ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(metil-d₃)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y LiCl se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 165,0 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,35 min (método A).

25 **Intermedio 13**

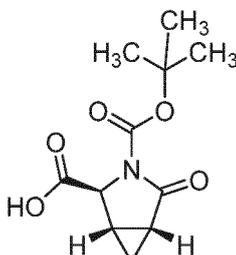
ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico



30 Una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo (Intermedio 12, Etapa C; 1,01 g, 6,27 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (10 ml) se trató con una solución de monohidrato de LiOH (0,407 g, 9,70 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se acidificó con HCl acuoso 1 M (9,8 ml) y se concentró al vacío para retirar los disolventes orgánicos. El residuo acuoso se congeló a -78 °C y se liofilizó para proporcionar ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido amorfo, pegajoso, de color amarillo castaño (1,545 g) que contenía LiCl y agua residual (pureza estimada del 60 %) que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 189,4 (M+H+MeCN)⁺, HPLC t_R 0,29 min (método A).

40 **Intermedio 14**

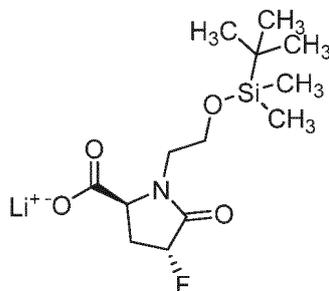
ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico



Se preparó ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico se preparó usando los procedimientos de PCT Int. Appl. 2008/150364, Ejemplo 4, y PCT Int. Appl. 2014/141132, Ejemplo 5.

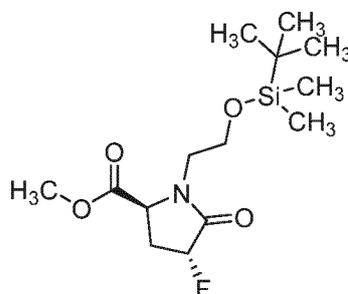
5 Intermedio 15

ácido (2*S*,4*R*)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, sal de litio



10

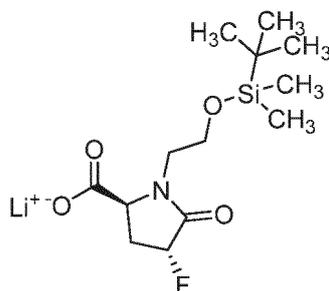
Etapa A: 2*S*,4*R*)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo



15 Una mezcla de 4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de (2*S*,4*R*)-metilo (Intermedio 12, Etapa C; 0,37 g, 2,30 mmol) y Cs₂CO₃ (1,35 g, 4,13 mmol) en MeCN (15,3 ml) se trató con (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (2,20 g, 9,19 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante una noche en un vial cerrado herméticamente. Después de 17 h, la mezcla se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (10-20 %), para proporcionar 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de (2*S*,4*R*)-metilo en forma de un aceite de color pardo claro (0,398 g, rendimiento del 54 %). CLEM m/z 320,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,03 min (método A).

25

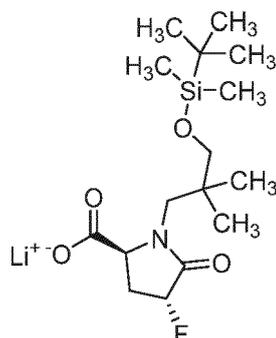
Etapa B: ácido (2*S*,4*R*)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, sal de litio



30 Una mezcla de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de (2*S*,4*R*)-metilo (0,398 g, 1,25 mmol) y monohidrato de LiOH (0,06 g, 2,49 mmol) en THF-MeOH-agua (3:1:1, 7,33 ml) se agitó a ta durante una noche. Después de 17 h, la mezcla se concentró para proporcionar ácido (2*S*,4*R*)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, sal de litio, mezclado con LiOH residual, en forma de un sólido de color blanco (0,36 g) que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 306,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,89 min (método A).

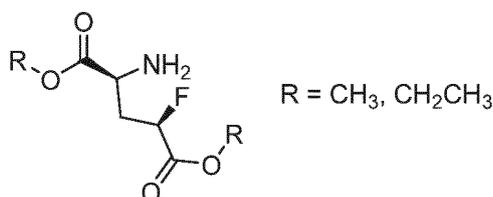
35 Intermedio 16

ácido (2*S*,4*R*)-1-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, sal de litio



Etapa A: Mezcla de ésteres metílicos y etílicos de clorhidrato del ácido (2*S*,4*R*)-2-amino-4-fluoropentanodioico

5

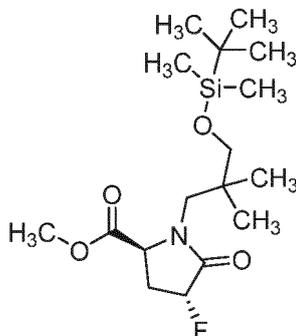


Una mezcla de (2*S*,4*R*)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo (Intermedio 12, Etapa C; 1,00 g, 6,21 mmol) y HCl concentrado (10,3 ml, 62,1 mmol) se calentó a reflujo. Después de 6 h la mezcla se enfrió a ta, se trató con MeOH (3 ml) y calentó de nuevo a reflujo. Después de 6 h más la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en etanol y se concentró de nuevo para proporcionar una mezcla de ésteres metílico y etílicos de clorhidrato del ácido (2*S*,4*R*)-2-amino-4-fluoropentanodioico en forma de un sólido de color blanquecino (1,42 g, rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 194,4 (M+H)⁺ para éster bis-metílico, 208,4 (M+H)⁺ para éster metil-etílico y 222,4 (M+H)⁺ para éster bis-etílico, HPLC *t_R* 0,50-0,55 min (método A).

10

15

Etapa B: (2*S*,4*R*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo



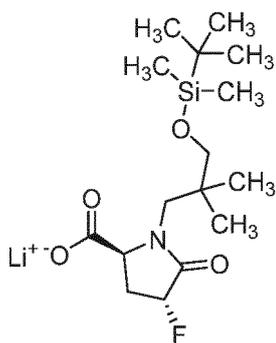
Una solución de una mezcla de ésteres metílicos y etílicos de clorhidrato del ácido (2*S*,4*R*)-2-amino-4-fluoropentanodioico (1,39 g, 6,05 mmol) y DIEA (2,11 ml, 12,1 mmol) en DCE (50 ml) se trató con Na₂SO₄ (8,60 g, 60,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 min, después se trató con 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropanal (1,44 g, 6,66 mmol) y ácido acético (0,866 ml, 15,13 mmol). Después de 3 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,85 g, 18,2 mmol). Después de agitarse a ta durante una noche, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexanos (gradiente del 0-100 %), para proporcionar (2*S*,4*R*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite incoloro (840 mg, rendimiento del 38 %). CLEM m/z 362,6 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,18 min (método A). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,39 - 5,04 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,37 - 3,19 (m, 2H), 2,81 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,53 - 2,34 (m, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 15H), 0,07 (d, J = 1,5 Hz, 6H).

25

30

Etapa C: ácido (2*S*,4*R*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico, sal de litio

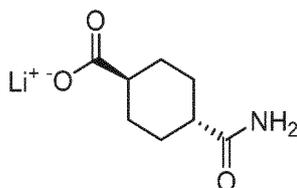
35



Una mezcla de (2S,4R)-1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo (810 mg, 2,24 mmol), THF (0,5 ml), agua (0,1 ml) e hidrato de LiOH (104 mg, 2,47 mmol) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se concentró para dar sal de litio del ácido (2S,4R)-1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico en bruto en forma de un sólido de color blanco (770 mg, rendimiento del 99 %), usado sin purificación. CLEM m/z 348,5 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,07 min (método A).

Intermedio 17

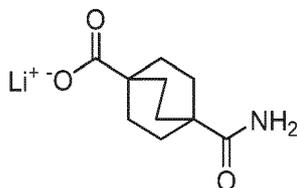
ácido (1*r*,4*r*)-4-carbamoilciclohexanocarboxílico, sal de litio



Una mezcla de éster monometílico del ácido trans-1,4-ciclohexanodicarboxílico (0,15 g, 0,806 mmol), NH₄OH acuoso (0,125 ml, 3,22 mmol) y HATU (0,613 g, 1,61 mmol) en THF (10 ml) se agitó a ta. Después de 18 h la mezcla se repartió entre HCl acuoso 1 M y EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió una columna cromatografía sobre gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (50-70 %), para proporcionar 4-carbamoilciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo en forma de un sólido de color blanco (78 mg). CLEM m/z 186,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,52 min (método A). Este se disolvió en THF-MeOH-agua (3:1:1, 2 ml) y se trató con monohidrato de LiOH (0,031 g, 1,29 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Después de 16 h, se concentró para proporcionar ácido (1*r*,4*r*)-4-carbamoilciclohexanocarboxílico, sal de litio, mezclado con LiOH residual, en forma de un sólido de color blanco (113 mg) que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 172,0 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,38 min (método A).

Intermedio 18

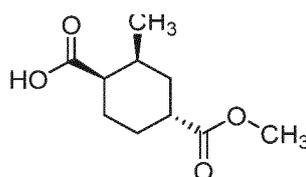
ácido 4-carbamoilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, sal de litio



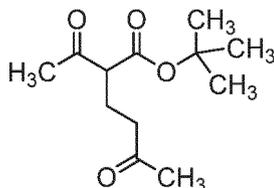
Siguiendo el procedimiento usado para preparar el Intermedio 17, se convirtió el ácido 4-(metoxicarbonil)-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico en ácido 4-carbamoilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, sal de litio, mezclado con LiOH residual, que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 198,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,43 min (método A).

Intermedio 19

ácido (1*R*,2*S*,4*R*)-4-(metoxicarbonil)-2-metilciclohexano-1-carboxílico



Etapa A: 2-acetil-5-oxohexanoato de *tert*-butilo

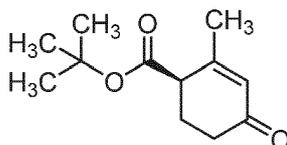


5

Una mezcla de metil vinil cetona (116 ml, 1,43 mol), *tert*-butil acetoacetato (248 ml, 1,50 mol) y TEA (0,994 ml, 7,13 mmol) se enfrió a 12 °C en un baño de acetona-hielo seco. Se añadió LiClO₄ (15,18 g, 143 mmol) en porciones durante 30 min, después la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 22 h. Se añadió éter dietílico (5 l) y la mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó y se concentró. El residuo, un aceite turbio (331,83 g), se disolvió de nuevo en éter, se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-acetil-5-oxohexanoato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (330,54 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,40 - 3,40 (m, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 9H).

10

Etapa B: (*R*)-2-metil-4-oxociclohex-2-eno-1-carboxilato de *tert*-butilo



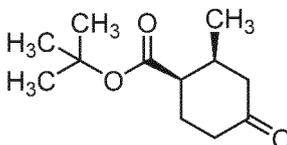
Una mezcla de 2-acetil-5-oxohexanoato de *tert*-butilo (57,5 g, 252 mmol), THF (331 ml), ácido acético (13,70 ml, 239 mmol) y piperidina (19,95 ml, 202 mmol) se calentó a 60 °C y se agitó durante 44 h. Se añadió EtOAc (670 ml), seguido de HCl acuoso 1 N (200 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se separaron las capas. La fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó y se concentró. El residuo, un aceite de color naranja (46,0 g), se sometió a una columna cromatografía y el producto racémico resultante se separó por SFC preparativa para dar (*R*)-2-metil-4-oxociclohex-2-eno-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,02 g, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 6,09 - 5,75 (m, 1H), 3,36 - 3,05 (m, 1H), 2,68 - 2,47 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

20

25

Etapa C: (1*R*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo

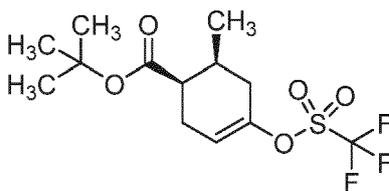
30



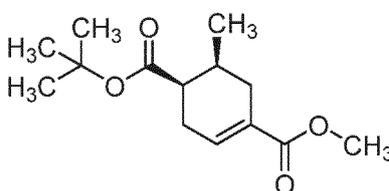
Una solución de (*R*)-2-metil-4-oxociclohex-2-enocarboxilato de *tert*-butilo (20,5 g, 97 mmol) en THF (195 ml) se burbujeó con N₂ durante varios minutos. Se añadió Pd húmedo al 10 % sobre carbono (2 g, 1,879 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 14 h. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se aclararon con THF (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron para dar (1*R*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo (22,9 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,85-2,69 (m, 1H), 2,61 - 2,38 (m, 4H), 2,36 - 1,93 (m, 3H), 1,54 - 1,42 (m, 9H), 1,04-0,92 (m, 3H).

35

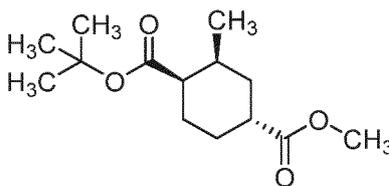
40

Etapa D: (1R,6S)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de *tert*-butilo

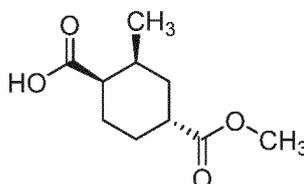
Una mezcla de *N,N*-bis(trifluorometilsulfonyl)anilina (50,1 g, 140 mmol) y (1*R*,2*S*)-2-metil-4-oxociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo (22,9 g, 108 mmol) en THF anhidro (330 ml) se enfrió a -70 °C en un baño de acetona-hielo seco. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida potásico (1,0 M en THF, 140 ml, 140 mmol) con agitación durante 1 h. Después de 1 h más, la mezcla de reacción se trató con agua (500 ml) y se calentó a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml), y la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (500 ml) y salmuera (500 ml) y se secó y se concentró. El residuo (41 g) se sometió a una columna cromatografía para dar (1*R*,2*S*)-2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de *tert*-butilo (30,24 g, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 5,76 (td, *J* = 5,4, 1,9 Hz, 1H), 2,99-2,09 (m, 5H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 9H), 1,05-0,99 (m, 3H).

Etapa E: 1-metil (4*R*,5*S*)-5-metilciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de 4-(*tert*-butilo)

Una solución de (1*R*,6*S*)-6-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de *tert*-butilo (29,58 g, 86 mmol) en DMF anhidra (215 ml) y MeOH (215 ml) se burbujeó con N₂ durante 5 min. Se añadieron acetato de paladio (1,929 g, 8,59 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4,76 g, 8,59 mmol) y TEA (35,9 ml, 258 mmol). Después, la mezcla se burbujeó con monóxido de carbono durante 10 min, se agitó en atmósfera de monóxido de carbono (presión de globo) durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó secuencialmente con LiCl acuoso al 10 % (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secó y se concentró. El residuo (22,4 g) se sometió a una columna cromatografía para dar 1-metil (4*R*,5*S*)-5-metilciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de 4-*tert*-butilo (14,11 g, rendimiento del 65 %). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 6,97 - 6,89 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,88-1,75 (m, 6H), 1,47 (d, *J* = 3,8 Hz, 9H), 1,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H).

Etapa F: 1-(*tert*-butil)4-metil(1*R*,2*S*,4*R*)-2-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato

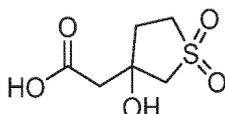
Una solución de 1-metil (4*R*,5*S*)-5-metilciclohex-1-eno-1,4-dicarboxilato de 4-*tert*-butilo (14,09 g, 55,4 mmol) en DCM (554 ml) se burbujeó con N₂ durante 10 min. Se añadió hexafluorofosfato de (1,5-ciclooctadieno)-piridina(triciclohexilfosfina)iridio (I) (catalizador de Crabtree; 1,115 g, 1,385 mmol) y la mezcla se evacuó y se purgó 3 veces con hidrógeno. Después, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 17 h. La solución se concentró y el residuo (14,7 g) se sometió a una columna cromatografía para dar 4-metil (1*R*,2*S*,4*R*)-2-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (14,11 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 2,54 - 2,34 (m, 3H), 2,00 (ddd, *J* = 13,2, 3,7, 1,7 Hz, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,56 (m, 3H), 1,46 - 1,38 (m, 10H), 0,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa G: ácido (1*R*,2*S*, 4*R*)-4-(metoxicarbonil)-2-metilciclohexano-1-carboxílico

Una solución de 4-metil (1*R*,2*S*,4*R*)-2-metilciclohexano-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (27,5 g, 107 mmol) en DCM (37,2 ml) se trató con TFA (37,2 ml, 483 mmol) y se agitó a ta. Después de 9 h, la mezcla se concentró, y el residuo se trató con heptano (100 ml) y se concentró de nuevo. El residuo se trató con heptano (20 ml) dos veces más y se concentró a alto vacío. El residuo se cristalizó en *tert*-butil metil éter al 5 %-heptano para dar ácido (1*R*,2*S*,4*R*)-4-(metoxicarbonil)-2-metilciclohexanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (17,25 g, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (s, 3H), 2,57 - 2,46 (m, 3H), 2,04 (dq, *J* = 13,3, 3,8, 1,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 1,83 (dc, *J* = 14,0, 3,9 Hz, 1H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 179,7, 176,3, 51,7, 45,1, 37,0, 34,8, 29,5, 27,6, 21,1, 13,9.

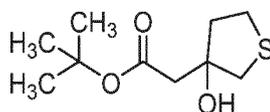
10 Intermedio 20

ácido 2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acético (racémico)



15

Etapa A: 2-(3-hidroxitetrahidrotiofen-3-il)acetato de *tert*-butilo (racémico)

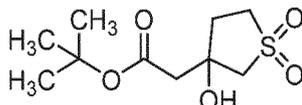


20 Una solución de acetato de acetato de *tert*-butilo (3,14 ml, 23,4 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se trató lentamente con bis(trimetilsilil)amida de litio, 1,0 M en THF (22,2 ml, 22,2 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min, después se trató lentamente con una solución de tetrahidrotiofen-3-ona (2,00 ml, 23,4 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min, después se trató lentamente con HCl acuoso 2 M (12,3 ml, 24,6 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se calentó a ta, después se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con K₂HPO₄ acuoso 1,5 M y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 2-(3-hidroxitetrahidrotiofen-3-il)acetato de *tert*-butilo racémico en bruto en forma de un aceite incoloro, usado sin purificación. CLEM *m/z* 163,0 (M+H-*t*Bu)⁺, HPLC *t_R* 0,81 min (método A).

25

Etapa B: 2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acetato de *tert*-butilo

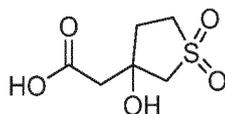
30



35 Una solución de 2-(3-hidroxitetrahidrotiofen-3-il)acetato de *tert*-butilo racémico en bruto (4,80 g, 22,0 mmol) en DCM (75 ml) a 0 °C se trató en porciones con mCPBA (70 %, 17,3 g, 77,0 mmol). Después de 50 min, se añadió mCPBA adicional (3,79 g). Después de un total de 2 h, la mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con DCM. Los filtrados combinados se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar 2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acetato de *tert*-butilo racémico en forma de un sólido de color blanco (5,55 g, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,48 (s, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 4H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,31 - 2,12 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

40

Etapa C: ácido 2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acético (racémico)

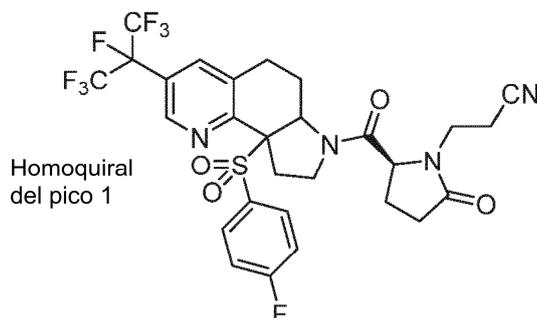


45 Una solución de 2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acetato de *tert*-butilo racémico (5,55 g, 22,2 mmol) en DCM (60 ml) a ta se trató con TFA (12 ml, 156 mmol). Después de 2 h la solución se concentró y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acético racémico en forma de un sólido de color blanco (4,21 g, rendimiento del 98 %), usada sin purificación adicional. RMN ¹H (499 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,30 - 3,13 (m, 4H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,31-2,15 (m, 2H).

50

Ejemplo 1

3-((2*S*)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]quinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual)

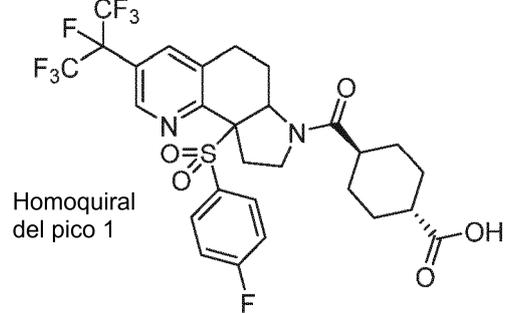
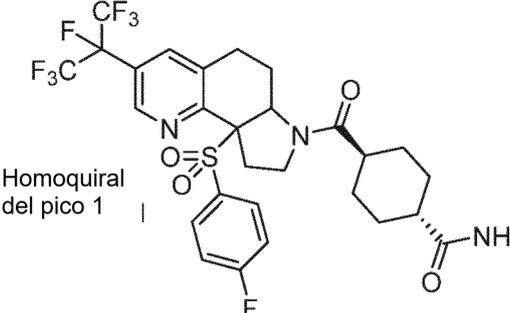
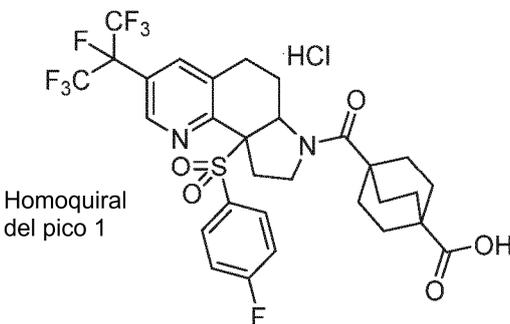
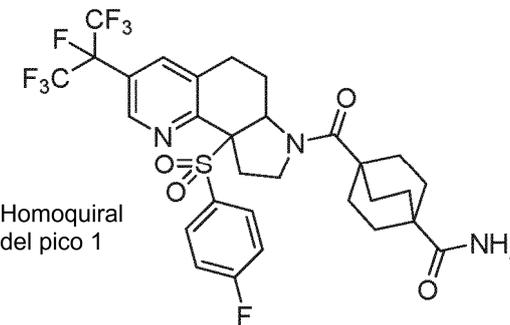


- 5 Una mezcla de un enantiómero individual de diclorhidrato de 9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoro-propan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]quinolina (Intermedio 1; 30 mg, 0,060 mmol), ácido (S)-1-(2-cianoetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 11; 24,8 mg, 0,120 mmol), EDC (23,0 mg, 0,120 mmol), HOBT (16,5 mg, 0,108 mmol) y DIEA (42 μ l, 0,240 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a ta. Después de 17 h, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (método D, gradiente B al 30-100 %, 20 min) para proporcionar un enantiómero individual de
- 10 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoro-propan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (22 mg, rendimiento del 55 %). CLEM m/z 665,2 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,95 min (método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,38 - 7,23 (m, 2H), 5,10 - 4,63 (m, 2H), 4,05 - 3,31 (m, 4H), 3,19 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,67 (m, 4H), 2,46 (s a, 1H), 2,35 - 2,16 (m, 3H), 1,94-1,42 (m, 2H).
- 15 Los Ejemplos en la Tabla 2 se prepararon siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 1 o procedimientos similares, a partir de intermedios de amina y ácidos apropiados.

Tabla 2

n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
2		647,1 (M+H) ⁺	2,04	C
3		720,4 (M+H) ⁺	2,17	C

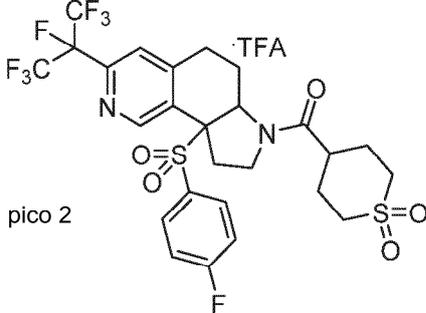
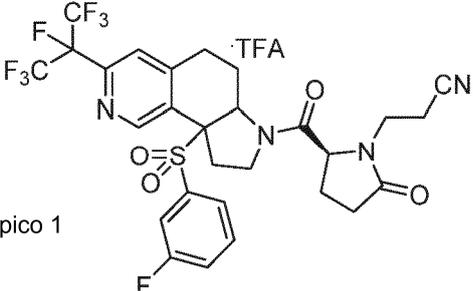
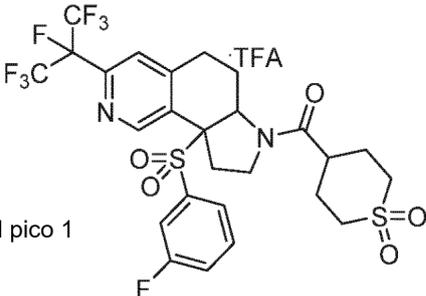
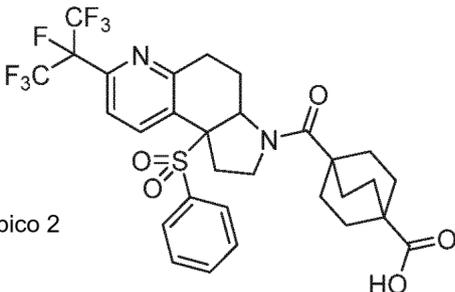
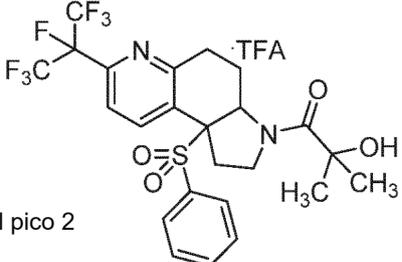
(continuación)

n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC tR (min)	Método de HPLC
4	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	655,3 (M+H) ⁺	2,01	C
5	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	654,3 (M+H) ⁺	1,79	C
6	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	681,0 (M+H) ⁺	2,11	C
7	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	680,3 (M+H) ⁺	1,97	C

(continuación)

n.º de ej.	Estructura	CLEM <i>m/z</i> observada	HPLC tR (min)	Método de HPLC
8	<p>Homoquiral del pico 1</p>	660,8 (M+H) ⁺	1,92	C
9	<p>Del pico 1</p>	667,2 (M+H) ⁺	2,02	C
10	<p>Del pico 2</p>	677,2 (M+H) ⁺	1,95	C
11	<p>Del pico 2</p>	659,1 (M+H) ⁺	2,04	C
12	<p>Del pico 2</p>	643,3 (M+H) ⁺	2,00	C

(continuación)

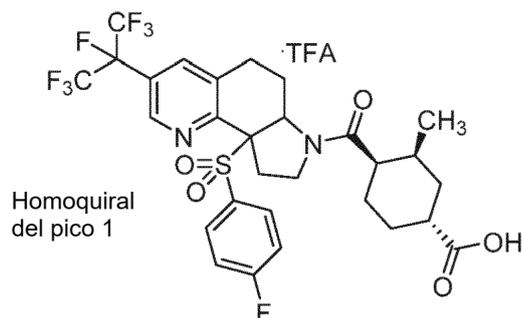
n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC tR (min)	Método de HPLC
13	<p data-bbox="368 595 475 622">Del pico 2</p> 	661,3 (M+H) ⁺	2,01	C
14	<p data-bbox="331 943 438 969">Del pico 1</p> 	665,3 (M+H) ⁺	1,98	C
15	<p data-bbox="368 1263 475 1290">Del pico 1</p> 	661,3 (M+H) ⁺	2,00	C
16	<p data-bbox="331 1583 438 1610">Del pico 2</p> 	663,1 (M+H) ⁺	2,24	C
17	<p data-bbox="368 1904 475 1930">Del pico 2</p> 	569,1 (M+H) ⁺	2,15	C

(continuación)

n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC tR (min)	Método de HPLC
18	<p>Del pico 2</p>	583,1 (M+H) ⁺	2,19	C
19	<p>Del pico 2</p>	647,3 (M+H) ⁺	1,98	C
20	<p>Del pico 2</p>	661,3 (M+H) ⁺	2,05	C
21	<p>Del pico 2</p>	665,3 (M+H) ⁺	2,02	C
22	<p>Del pico 2</p>	661,0 (M+H) ⁺	2,05	C

Ejemplo 23

5 trifluoroacetato del ácido (1R,3S,4R)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual)



5 Una mezcla de diclorhidrato de 9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-
 6 pirrolo[2,3-h]quinolina (Intermedio 1; 40 mg, 0,070 mmol), ácido (1R,2S,4R)-4-(metoxicarbonil)-2-
 7 metilciclohexanocarboxílico (Intermedio 18; 21,0 mg, 0,105 mmol), HATU (47,8 mg, 0,126 mmol) y DIEA (61 μ l,
 8 0,349 mmol) en DMF (1,40 ml) se agitó a ta. Después de 3 días la mezcla se purificó por HPLC preparativa (método
 9 E) para proporcionar un enantiómero individual de (1R,3S,4R)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-
 10 6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo en forma de
 11 un sólido de color amarillo (42 mg). CLEM m/z 683,2 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,09 min (método A). Este material se disolvió
 12 en THF (6 ml), MeOH (1 ml) y agua (1 ml) y se trató con monohidrato de LiOH (35 mg, 0,84 mmol). La mezcla se
 13 agitó a ta durante una noche, después se concentró para proporcionar un sólido de color blanco (110 mg). Una
 14 porción de este (30 mg) se purificó por HPLC preparativa (método F, gradiente B al 40-80 %, 20 min) para
 15 proporcionar un enantiómero individual de trifluoroacetato del ácido (1R,3S,4R)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-
 16 (perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico
 17 (4,4 mg, rendimiento del 9,4 %). CLEM m/z 669,4 (M+H)⁺, HPLC t_R 2,00 min (método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-
 18 d₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,95 (dd, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,92 -
 19 3,01 (m, 4H), 2,84 - 2,73 (m, 2H), 2,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,40 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 2,28 (s a, 1H), 1,91 - 1,59 (m,
 20 4H), 1,47 - 1,27 (m, 3H), 0,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

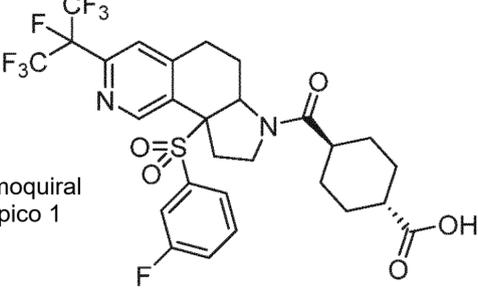
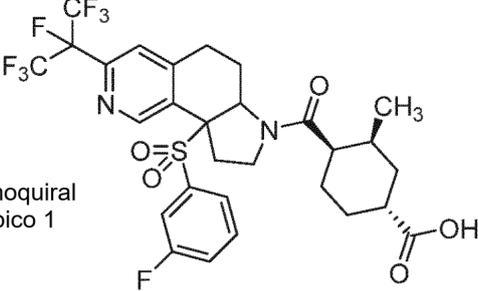
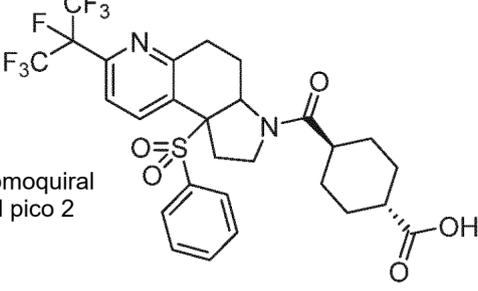
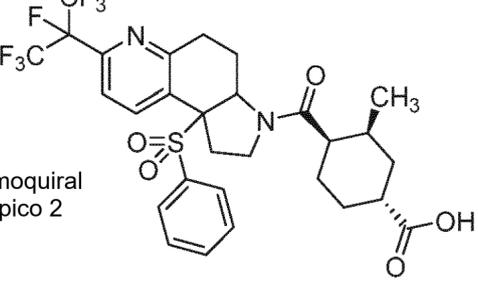
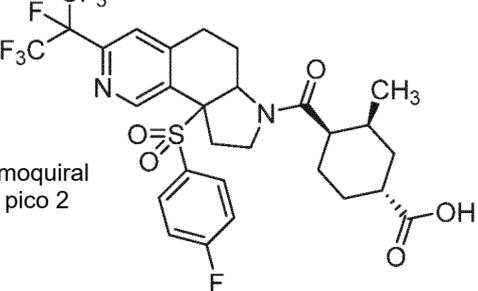
Los Ejemplos en la Tabla 3 se prepararon siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 23 o procedimientos similares, a partir de intermedios de amina y ácidos apropiados.

Tabla 3

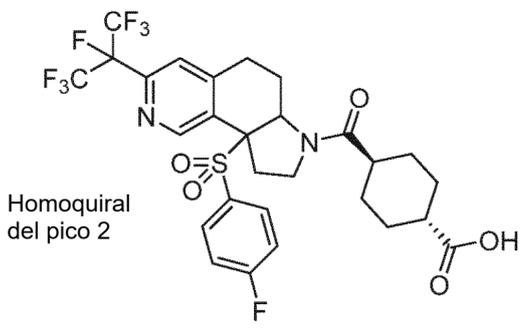
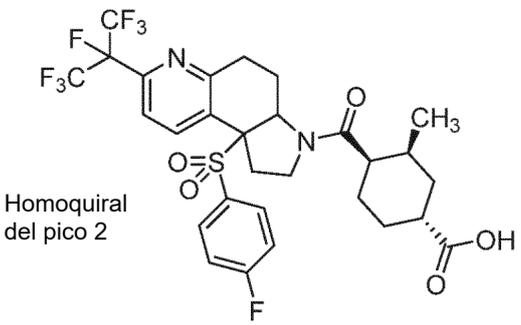
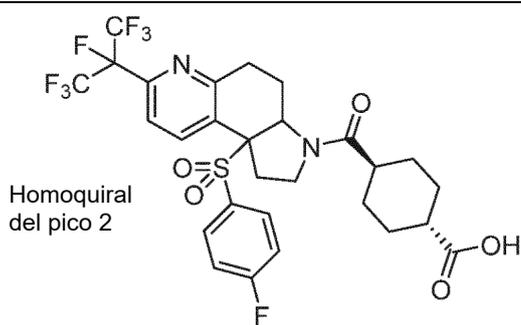
n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
24		655,1 (M+H) ⁺	2,24	C
25		669,1 (M+H) ⁺	2,30	C

25

(continuación)

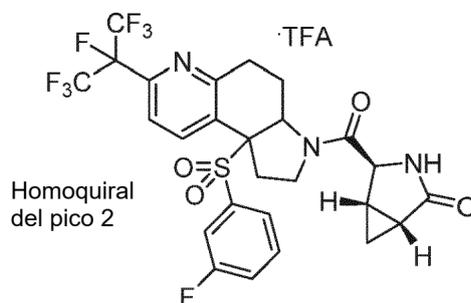
n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
26	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	655,1 (M+H) ⁺	2,02	C
27	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	669,1 (M+H) ⁺	2,10	C
28	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	637,1 (M+H) ⁺	2,14	C
29	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	651,3 (M+H) ⁺	2,21	C
30	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	669,0 (M+H) ⁺	2,26	C

(continuación)

n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
31	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	225,0 (M+H) ⁺	1,88	D
32	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	669,0 (M+H) ⁺	2,30	C
33	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	655,0 (M+H) ⁺	2,24	C

Ejemplo 34

5 trifluoroacetato de (1R,4S,5S)-4-(9b-((3-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (enantiómero individual)

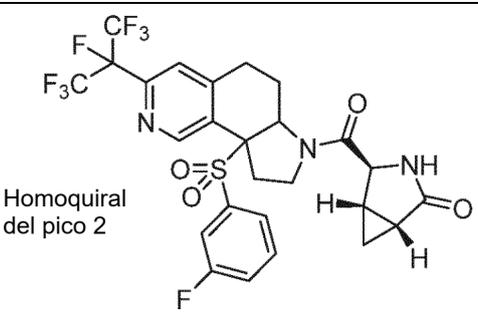


10 Una mezcla de (3aR,9bR)-9b-((3-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirroló[3,2-f]quinolina (Intermedio 9; 20,0 mg, 0,040 mmol), ácido (1S,2S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (Intermedio 14; 11,6 mg, 0,048 mmol), TEA (0,022 ml, 0,160 mmol) y DMF (0,3 ml) se trató con HATU (18,2 mg, 0,048 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se sometió una columna cromatografía sobre gel de sílice (4 g), eluyendo con DCM-

metanol (gradiente de 0-10 %), para proporcionar (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((3*aR*,9*bR*)-9*b*-((3-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo. Este material se disolvió en DCE (5 ml) y se trató con TFA (0,5 ml). Después de 25 min la mezcla se concentró y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) y K₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. Una porción del residuo se purificó a través de HPLC preparativa (método F, gradiente B al 30-70 %, 20 min) para proporcionar un enantiómero individual de trifluoroacetato de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-((3*aR*,9*bR*)-9*b*-((3-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona. CLEM *m/z* 624,2 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,91 min (método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 - 8,24 (m, 1H), 7,98 - 7,82 (m, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 1H), 6,84 - 6,69 (m, 1H), 4,88 - 4,19 (m, 2H), 4,00 - 3,84 (m, 1H), 3,65 - 3,36 (m, 1H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 1H), 2,30 - 1,84 (m, 3H), 1,79 - 1,61 (m, 1H), 1,56 - 1,17 (m, 1H), 1,16 - 0,51 (m, 2H)

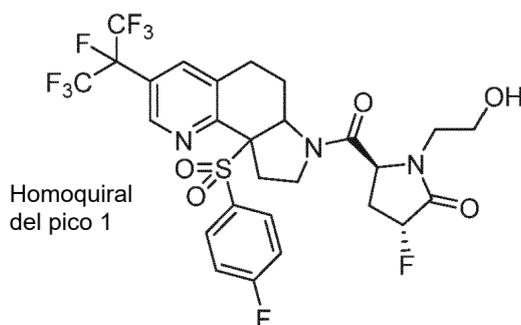
El Ejemplo en la Tabla 4 se preparó siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 34 o procedimientos similares, a partir de intermedios de amina y ácidos apropiados.

Tabla 4

n.º de ej.	Estructura	CLEM <i>m/z</i> observada	HPLC <i>t_R</i> (min)	Método de HPLC
35	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	624,2 (M+H) ⁺	1,90	C

Ejemplo 36

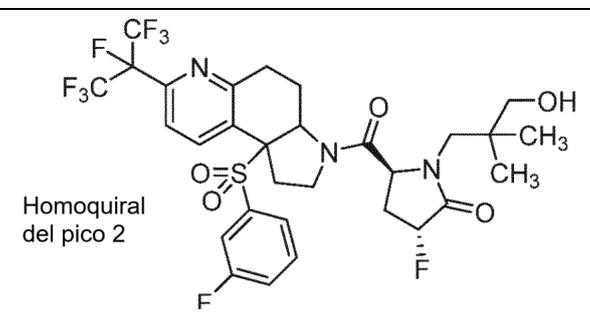
(3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9*a*-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6*a*,7,8,9,9*a*-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]quinolin-7-carbonil)-1-(2-hidroxi)etil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual)



Una mezcla de un enantiómero individual de diclorhidrato de 9*a*-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6*a*,7,8,9,9*a*-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]quinolina (Intermedio 1; 30,0 mg, 0,056 mmol), ácido (2*S*,4*S*)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico en bruto, sal de litio (Intermedio 15; 26,2 mg, 0,084 mmol), HATU (34,0 mg, 0,089 mmol) y TEA (47 µl, 0,335 mmol) en DMF (800 µl) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (método D, gradiente B al 25-100 %, 10 min). El residuo de la concentración de las fracciones apropiadas se disolvió en DCM (1,0 ml) y se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano; 0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, se concentró, se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (método D, gradiente B al 20-60 %, 20 min) para proporcionar un enantiómero individual de (3*S*,5*S*)-3-fluoro-5-(9*a*-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6*a*,7,8,9,9*a*-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]quinolin-7-carbonil)-1-(2-hidroxi)etil)pirrolidin-2-ona (10,4 mg, rendimiento del 28 %). CLEM *m/z* 674,4 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 1,81 min (método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 - 8,60 (m, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 5,35 - 4,77 (m, 3H), 4,03 - 3,41 (m, 6H), 3,18 - 3,01 (m, 1H), 2,87 - 2,55 (m, 5H), 2,48 - 2,26 (m, 2H), 1,74-1,40 (m, 1H).

El Ejemplo en la Tabla 5 se preparó siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 36 o procedimientos similares, a partir de intermedios de amina y ácidos apropiados.

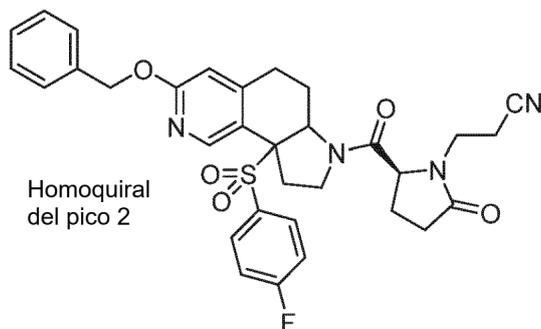
Tabla 5

n.º de ej.	Estructura	CLEM <i>m/z</i> observada	HPLC <i>t_R</i> (min)	Método de HPLC
37	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	716,3 (M+H) ⁺	2,15	C

Ejemplo 38

5

3-((2S)-2-(3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirroló[2,3-h]soquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual)



10

Una solución de un enantiómero individual de 3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirroló[2,3-h]isoquinolina (Intermedio 2; 0,349 g, 0,796 mmol), ácido (S)-1-(2-cianoetil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 11; 0,261 g, 1,43 mmol), HATU (0,545 g, 1,43 mmol) y TEA (0,666 ml, 4,78 mmol) en DMF (13,3 ml) se agitó a ta. Después de 16 h, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó secuencialmente con LiCl acuoso al 10 % y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se sometió a una columna cromatografía sobre gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc-hexanos (60-100 %), después con MeOH-EtOAc (5:95), para proporcionar un enantiómero individual de 3-((2R)-2-(3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirroló[2,3-h]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo en forma de un sólido espumoso de color blanco (0,396 g, rendimiento del 83 %). CLEM *m/z* 603,2 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 0,93 min (método A). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 - 8,13 (m, 1H), 7,55 - 7,22 (m, 9H), 6,70 - 6,48 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,94 - 4,37 (m, 2H), 3,93 - 3,49 (m, 4H), 3,43 - 2,60 (m, 5H), 2,41 - 2,09 (m, 4H), 1,97 - 1,68 (m, 2H), 1,53-1,19 (m, 1H).

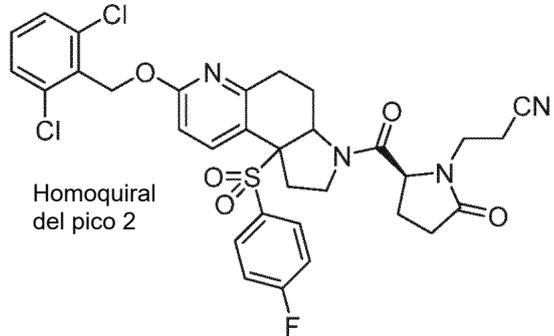
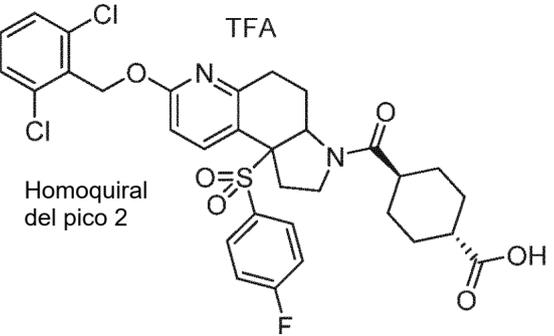
15

20

Los Ejemplos en la Tabla 6 se prepararon siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 38 o procedimientos similares, a partir de intermedios de amina y ácidos apropiados.

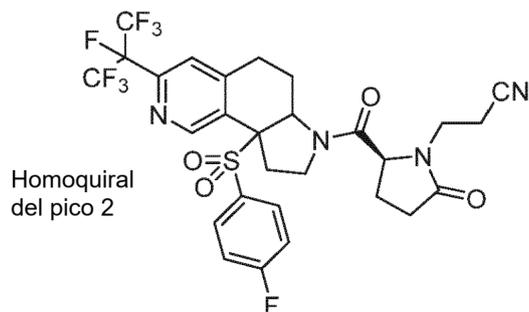
25

Tabla 6

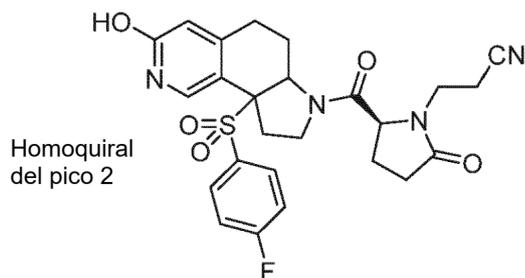
n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
Ref. 39	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	671,1 (M+H) ⁺	2,14	C
Ref. 40	 <p>Homoquiral del pico 2</p> <p>TFA</p>	661,0 (M+H) ⁺	2,21	C

Ejemplo 41

- 5 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual)



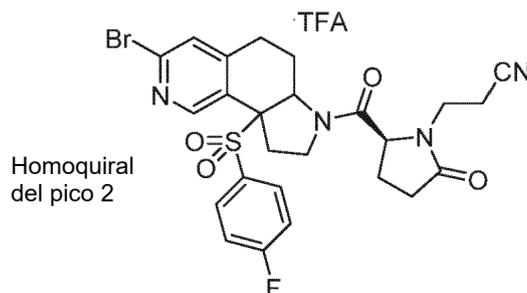
- 10 **Etapa A:** 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-hidroxi-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual)



- 15 Una solución de un enantiómero individual de 3-((2S)-2-(3-(benciloxi)-9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrolo[2,3-h]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (Ejemplo 38; 0,350 g,

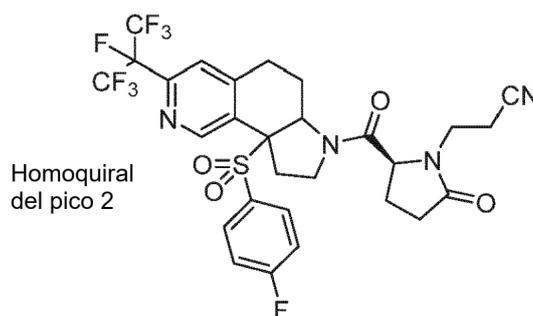
0,581 mmol) en 1:1 MeOH-EtOAc (19,4 ml) se trató con paladio sobre carbono (0,093 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) a ta. Después de 16 h, se añadió paladio sobre carbono adicional (0,093 g) y la mezcla se agitó de nuevo en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, los sólidos se aclararon con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron para proporcionar un enantiómero individual de 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-hidroxi-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo en forma de un sólido de color blanco (0,281 g, rendimiento del 94 %). CLEM m/z 513,2 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,56 min (método A).

Etapa B: trifluoroacetato de 3-((2S)-2-(3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual)



Una solución de un enantiómero individual de 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-hidroxi-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (114 mg, 0,222 mmol) en DMF (3 ml) se trató con una solución de oxibromuro de fósforo (191 mg, 0,667 mmol) en tolueno (1,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C. Después de 5,5 h, la mezcla se enfrió a ta y se trató con MeOH y unas pocas gotas de agua, después se concentró. El residuo se disolvió en DMF-MeOH y se purificó por HPLC preparativa (método E, gradiente B al 10-100 %, 10 min) para proporcionar un enantiómero individual de trifluoroacetato de 3-((2S)-2-(3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo en forma de un sólido de color pardo (39 mg, rendimiento del 25 %). CLEM m/z 575,1, 577,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,80 min (método A).

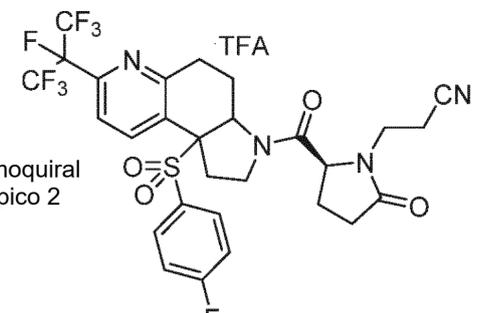
Etapa C: 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual)



Si siguiendo el procedimiento del Intermedio 1, Etapa F, un enantiómero individual de trifluoroacetato de 3-((2S)-2-(3-bromo-9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (33 mg) se convirtió en un enantiómero individual de trifluoroacetato de 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrol[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo después de la purificación por HPLC preparativa (método E, gradiente de B al 10-100 %, 10 min). Este material se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc, y la fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar la base libre (9 mg, rendimiento del 22 %). CLEM m/z 665,2 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,98 min (método A). RMN ¹H (499 MHz, MeOH-*d*₄) δ 9,00 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,95 (dd, J = 12,0, 5,0 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 8,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,68 (ddd, J = 14,7, 8,1, 3,0 Hz, 1H), 2,90 - 2,69 (m, 4H), 2,57 - 2,41 (m, 4H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 1,43 (cd, J = 12,7, 3,2 Hz, 1H).

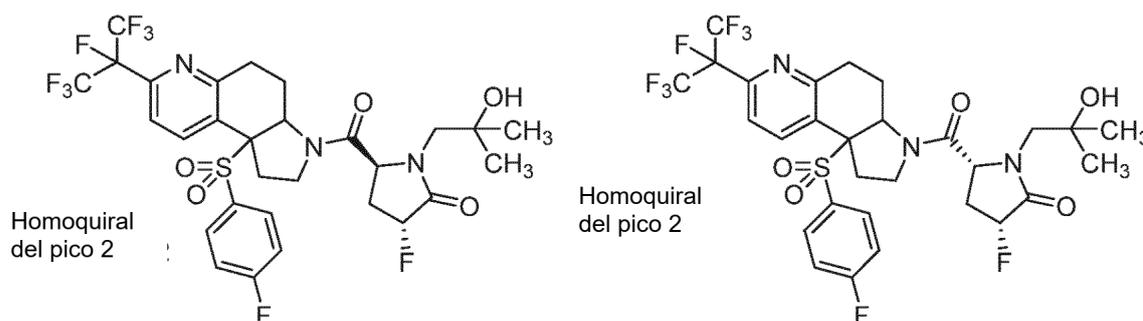
El Ejemplo en la Tabla 7 se preparó siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 41 o procedimientos similares, a partir del material de partida apropiado.

Tabla 7

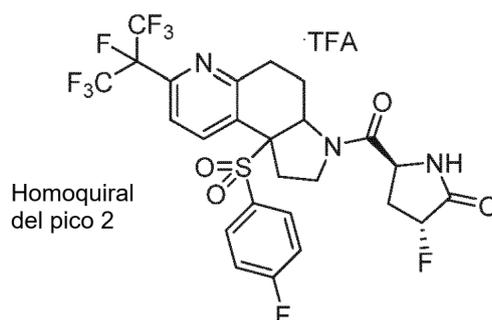
n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
42	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	665,2 (M+H) ⁺	0,99	A

Ejemplos 43 y 44

- 5 (3R,5S)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual) y (3R,5R)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual)



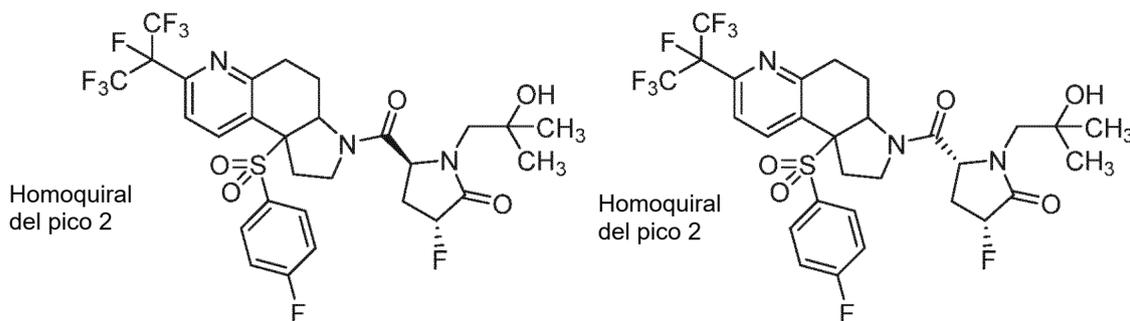
- 10 **EtapA:** trifluoroacetato de (3R,5S)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual)



- 15 Una mezcla de un enantiómero individual de 9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolina (Intermedio 8, 35,0 mg, 0,070 mmol), HATU (53,2 mg, 0,140 mmol), DIEA (48,9 μ l, 0,280 mmol) y ácido (2S,4R)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (Intermedio 12, 41,2 mg, 0,140 mmol) en DMF (874 μ l) se agitó a ta. Después de 20 h la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó secuencialmente con LiCl acuoso al 10 % y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método E) para proporcionar un enantiómero individual de trifluoroacetato de (3R,5S)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo claro (18 mg, rendimiento del 41 %). CLEM m/z 630,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,98 min (método A).

- 25 **EtapA B:** (3R,5S)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual) y (3R,5R)-3-fluoro-

5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual)



5

Una mezcla de un enantiómero individual de trifluoroacetato de (3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrololo[3,2-*t*]quinolin-3-carbonil)pirrolidin-2-ona (18,0 mg, 0,029 mmol) y K₂CO₃ (5,93 mg, 0,043 mmol) en IPA (357 μ l) se trató con 2,2-dimetiloxirano (39,7 μ l, 0,458 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se purificó por HPLC preparativa (método D, gradiente B al 36-76 %, 25 min) para proporcionar un enantiómero individual de (3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrololo[3,2-*t*]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (6,7 mg, rendimiento del 33 %). CLEM *m/z* 702,2 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 2,18 min (método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,16 (m, 2H), 5,34 - 5,09 (m, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,61 (d a, J = 14,1 Hz, 1H), 3,49 - 3,25 (m, 4H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,67 (d a, J = 14,4 Hz, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). También se aisló un enantiómero individual de (3*R*,5*R*)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrololo[3,2-*t*]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (2,2 mg, rendimiento del 10 %). CLEM *m/z* 702,3 (M+H)⁺, HPLC *t_R* 2,09 min (método C).

10

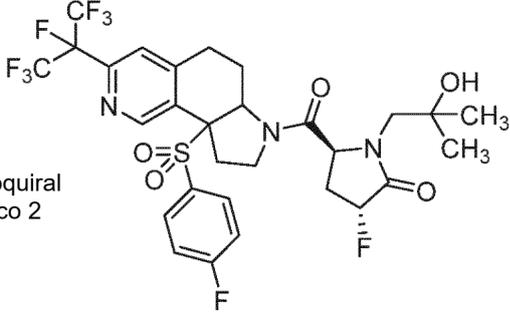
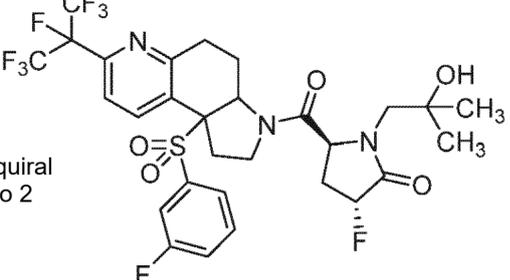
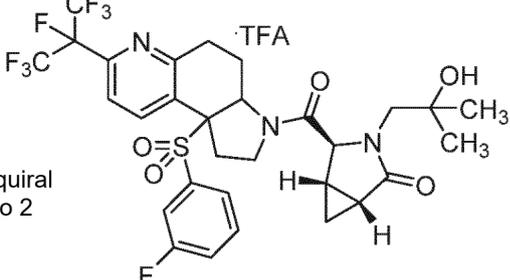
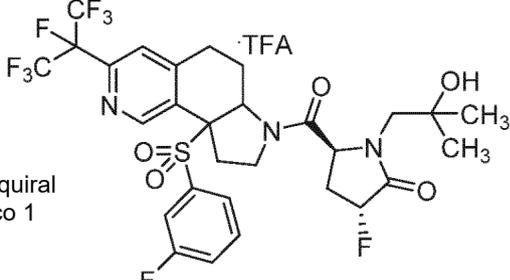
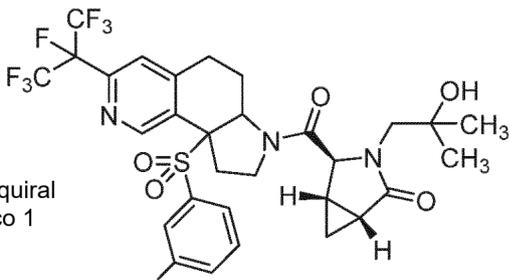
15

20 Los Ejemplos en la Tabla 8 se prepararon siguiendo los procedimientos usados para preparar los Ejemplos 43 y 44 o procedimientos similares, a partir de los materiales de partida apropiados.

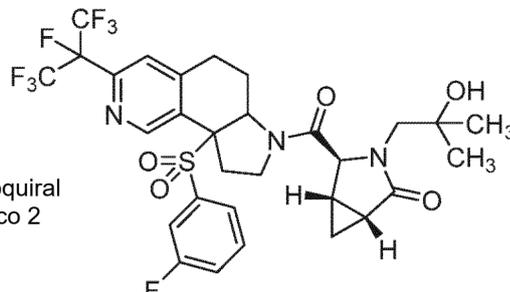
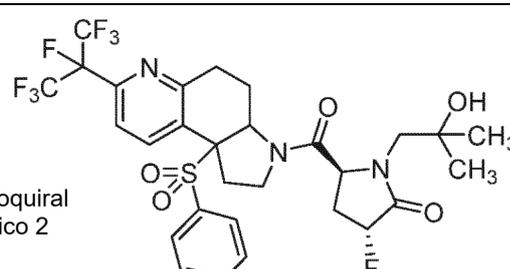
Tabla 8

n.º de ej.	Estructura	CLEM <i>m/z</i> observada	HPLC <i>t_R</i> (min)	Método de HPLC
45	<p>Homoquiral del pico 2</p>	702,0 (M+H) ⁺	2,17	C
46	<p>Homoquiral del pico 2</p>	702,2 (M+H) ⁺	2,02	C

(continuación)

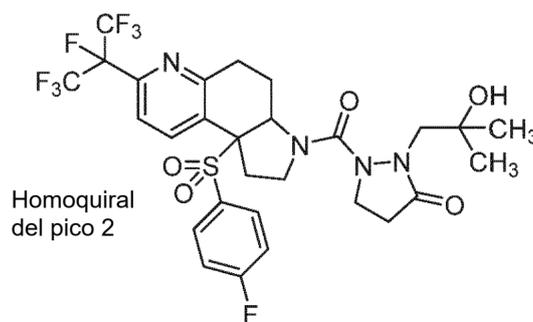
n.º de ej.	Estructura	CLEM <i>m/z</i> observada	HPLC <i>t_R</i> (min)	Método de HPLC
47	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	702,2 (M+H) ⁺	2,23	C
48	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	702,2 (M+H) ⁺	2,19	C
49	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	696,3 (M+H) ⁺	2,00	C
50	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	702,3 (M+H) ⁺	2,03	C
51	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	696,1 (M+H) ⁺	1,94	C

(continuación)

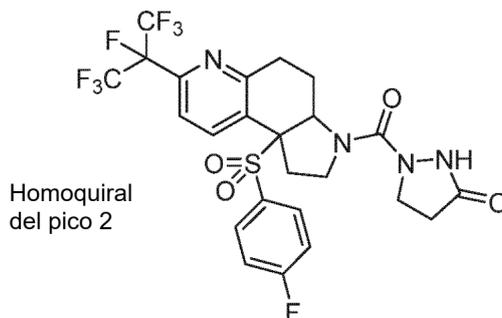
n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
52	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	696,3 (M+H) ⁺	1,97	C
53	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	683,9 (M+H) ⁺	2,13	C

Ejemplo 54

5 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual)



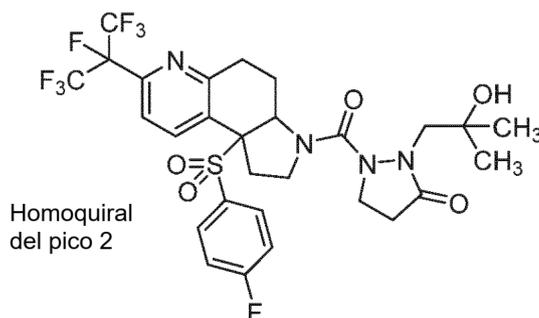
10 **EtapA A:** 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-f]quinolin-3-carbonil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual)



15 Una solución de 9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrolol[3,2-f]quinolina (Intermedio 8; 35 mg, 0,070 mmol) en DCM (874 μ l) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y se trató gota a gota con fosgeno al 20 % en tolueno (92 μ l, 0,175 mmol), después se trató gota a gota con DIEA (49 μ l, 0,280 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min, después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó

durante 40 min mientras que se calentaba a ta. La solución se concentró para dar un sólido de color blanco, que se disolvió en DCE (0,9 ml) y se trató con clorhidrato de pirazolidin-3-ona (17,1 mg, 0,140 mmol) y DIEA (49 μ l, 0,280 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar un enantiómero individual de 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrollo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)pirazolidin-3-ona en forma de un sólido de color amarillo claro (32 mg, rendimiento del 75 %), usada sin purificación adicional. CLEM m/z 613,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 0,96 min (método A).

- 5
- 10 **Etapa B:** 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrollo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual)



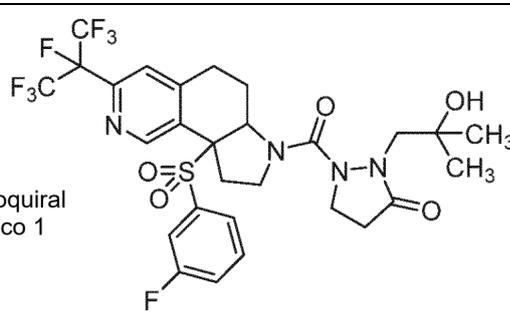
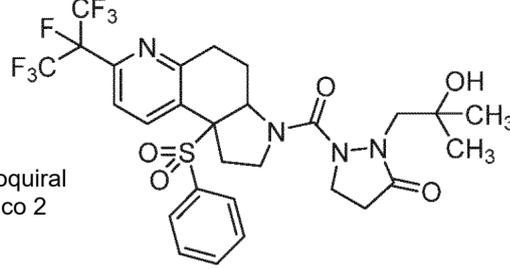
- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43, Etapa B, un enantiómero individual de 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrollo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)pirazolidin-3-ona se convirtió en un enantiómero individual de 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-pirrollo[3,2-f]quinolin-3-carbonil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolidin-3-ona con un rendimiento del 27 %. CLEM m/z 685,1 (M+H)⁺, HPLC t_R 2,19 min (método C).

- 20 Los Ejemplos en la Tabla 9 se prepararon siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 54 o procedimientos similares, a partir de los materiales de partida apropiados.

Tabla 9

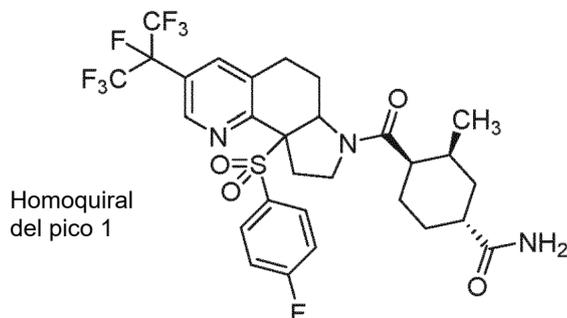
n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
55	<p>Homoquiral del pico 2</p>	685,1 (M+H) ⁺	2,15	C
56	<p>Homoquiral del pico 2</p>	685,1 (M+H) ⁺	2,18	C

(continuación)

n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
57	 <p>Homoquiral del pico 1</p>	685,1 (M+H) ⁺	1,95	C
58	 <p>Homoquiral del pico 2</p>	667,4 (M+H) ⁺	1/98	C

Ejemplo 59

- 5 (1R,3S,4R)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxamida (enantiómero individual)

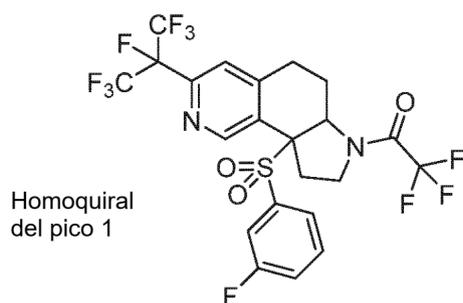


- 10 Una mezcla de un enantiómero individual de ácido (1R,3S,4R)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico impuro (Ejemplo 23, 80 mg, 0,048 mmol, aproximadamente al 40 % puro), NH₄OH (19 µl, 0,479 mmol) y HATU (45,5 mg, 0,120 mmol) en DMF (957 µl) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (método D, gradiente B al 30-70 %, 20 min) para proporcionar un enantiómero individual de (1R,3S,4R)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxamida
- 15 (5,2 mg, rendimiento del 16 %). CLEM m/z 668,4 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,861 min (método C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,1 8,61 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 3H), 6,63 (s a, 1H), 4,95 (dd, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,73 - 2,56 (m, 4H), 2,44 - 2,23 (m, 3H), 1,91 - 1,19 (m, 8H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
- 20

Ejemplo 60

2,2,2-trifluoro-1-(9a-((3-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-il)-5,6,6a,8,9,9a-hexahidro-7H-pirrololo[2,3-h]isoquinolin-7-il)etan-1-ona (enantiómero individual)

25



5 Siguiendo los procedimientos del Intermedio 4, Etapas A a G, 3-(benciloxi)-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (Intermedio 2, Etapa A) se convirtió en un enantiómero individual de 2,2,2-trifluoro-1-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-5,6,6a,8,9,9a-hexahidro-7*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-il)etan-1-ona. CLEM m/z 597,2 (M+H)⁺, HPLC t_R 1,12 min (método A). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 7,7, 20 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,72 (ddd, J = 14,5, 8,0, 2,8 Hz, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,33 (cd, J = 12,6, 3,1 Hz, 1H).

10 Los Ejemplos en la Tabla 10 se prepararon siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 60 o procedimientos similares, a partir de los materiales de partida apropiados.

Tabla 10

n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC t_R (min)	Método de HPLC
Ref. 61	<p>Homoquiral del pico 2</p>	585,3 (M+H) ⁺	2,59	C
Ref. 62	<p>Homoquiral del pico 1</p>	585,2 (M+H) ⁺	2,54	C

15 Los Ejemplos en la Tabla 11 se prepararon siguiendo los procedimientos usados para preparar el Ejemplo 1 o procedimientos similares, a partir de los materiales de partida apropiados.

Tabla 11

n.º de ej.	Estructura	CLEM m/z observada	HPLC tR (min)	Método de HPLC
63	<p>Homoquiral del pico 2</p>	647,4 (M+H) ⁺	2,05	C
64	<p>Homoquiral del pico 2</p>	647,1 (M+H) ⁺	2,15	C
65	<p>Homoquiral del pico 1</p>	647,1 (M+H) ⁺	1,99	C
66	<p>Homoquiral del pico 2</p>	629,1 (M+H) ⁺	2,11	C

Ensayo indicador de ROR γ Gal4 general

- 5 La actividad agonista inversa de ligandos potenciales para ROR γ se midió mediante la inhibición de la luminiscencia en un ensayo indicador de Gal4-luciferasa en células Jurkat.

Las células Jurkat que sobreexpresan de forma estable el receptor ROR γ , Jurkat pEx/Gal/hROR γ CLBD/HYG pG51uc/blast, se sembraron a una concentración de 10.000 células/pocillo en una placa de cultivo celular blanca sólida de 384 pocillos (Perkin Elmer n.º 6007899) en tampón de ensayo RPMI 1640 (Gibco 11875-085 1L) que contenía BSA al 0,1 %, HEPES 100X (Gibco 15360-080), piruvato sódico 100 mM (Gibco, 11360-040), higromicina B 50 mg/ml (Invitrogen 10687-010) y blasticidina 10 mg/ml (Invitrogen R210-01). 100 nl de compuesto de prueba en una dilución en serie de 3 veces, variando las concentraciones finales de 40 μ M a 0,67 nM, se añadieron a las células que después se incubaron durante la noche.

15 El día siguiente, las células se lisaron con 10 μ l de Steady-Glo Luciferase Assay System (Promega N.º de Cat. EZ550) y se analizó inmediatamente. Se determinaron los valores de CI₅₀. El valor de CI₅₀ se define como la

concentración del compuesto de prueba necesaria para reducir la actividad luciferasa en un 50 % y se calcula usando la ecuación logística de cuatro parámetros para ajustar los datos normalizados.

5 Los valores de CI_{50} para los compuestos de la invención en el ensayo indicador de ROR γ Gal4 se proporcionan a continuación.

N.º de Ej.	CI_{50} de ROR γ Gal4, μ M
1	0,093
2	0,069
3	0,061
4	0,161
5	0,078
6	0,054
7	0,083
8	0,091
9	0,087
10	0,033
11	0,021
12	0,009
13	0,019
14	0,004
15	0,008
16	0,006
17	0,045
18	0,030
19	0,013
20	0,006
21	0,011
22	0,009
23	0,318
24	0,015
25	0,012
26	0,013
27	0,021
28	0,008
29	0,013
30	0,051
31	0,017
32	0,005
33	0,008
34	0,062
35	3,305
36	0,110
37	0,009
38	4,25
Ref. 39	0,015
Ref. 40	0,012
41	0,034
42	0,043
43	0,031
44	0,168

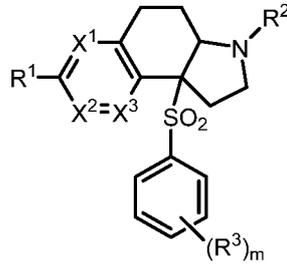
ES 2 872 005 T3

(continuación)

N.º de Ej.	CI50 de RORγ Gal4, μM
45	0,528
46	0,410
47	0,029
48	0,026
49	0,018
50	0,014
51	0,022
52	1,810
53	0,018
54	0,016
55	0,031
56	0,028
57	0,021
58	0,012
59	0,594
60	0,082
Ref. 61	0,802
Ref. 62	2,440
63	0,013
64	0,024
65	0,091
66	0,031

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula;



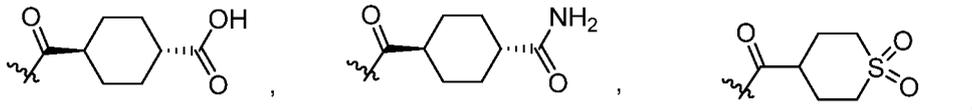
5

en la que

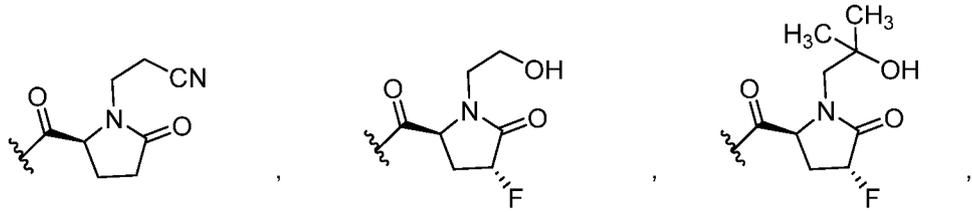
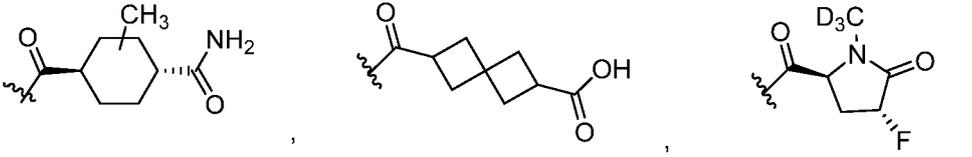
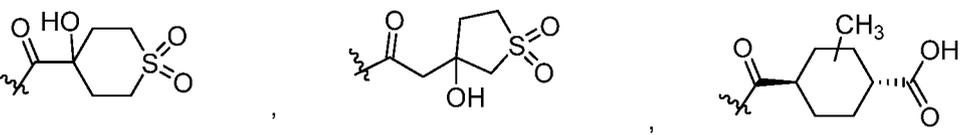
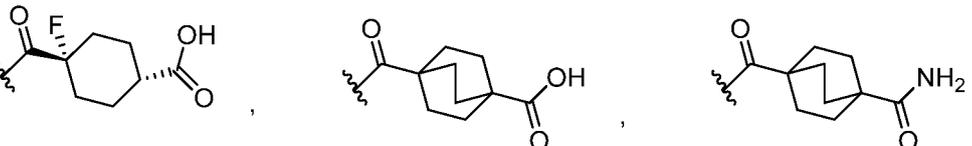
10

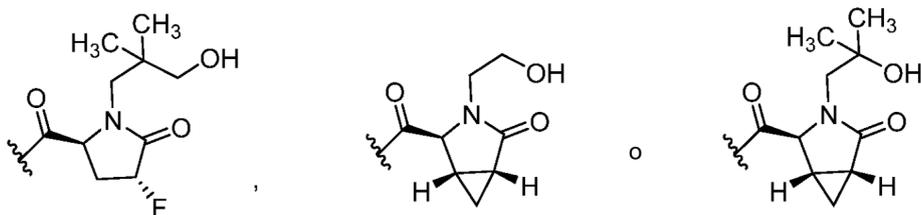
uno de X¹, X² y X³ es N, y los otros dos de X¹, X² y X³ son CH;
 R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a} u O-alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a};
 R^{1a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, halo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;
 R^{1b} y R^{1c} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, -C(O)OR^{2b}, -C(O)R^{2d}, -C(O)NR¹¹R¹¹,

15



20





R^{2a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;

R^{2b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CR^{2e}R^{2f})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), sustituido con 0-4 R^a o -(CR^{2e}R^{2f})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a;

R^{2d} es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^d o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), sustituido con 0-4 R^a;

R^{2e} y R^{2f} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, halo, ciclopropilo o alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, CF₃, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^f, -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), sustituido con 0-4 R^d;

o un R¹¹ y un segundo R¹¹, ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), sustituido con 0-4 R^d;

R^a es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CR^{1b}R^{1c})_r-OR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)_pR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-S(O)(NR^g)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-OC(O)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-NR¹¹R¹¹, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹, -(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)R^c, -(CR^{1b}R^{1c})_r-NR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^e, -(CR^{1b}R^{1c})_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g) sustituido con 0-4 R^f;

R^b es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^d, -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g) sustituido con 0-4 R^f o -(CR^{1b}R^{1c})_r-carbociclo de 6-10 miembros sustituidos con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CR^{1b}R^{1c})_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f o -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^d es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^c, CO₂H, CO₂R^c, -NR^eSO₂R^c, SO₂R^c, SO(NR^g)R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), sustituido con 0-4 R^f;

R^e, independientemente en cada caso, se selecciona entre hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -heterociclo de 5-7 miembros o -(CR^{1b}R^{1c})_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^f es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, SO₂(alquilo C₁₋₆), SO(NR^g)(alquilo C₁₋₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃, O(alquilo C₁₋₆); o un -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S(O)_p y S(O)(NR^g), fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);

R^g es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)R^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)OR^b, -(CR^{1b}R^{1c})_r-C(O)NR¹¹R¹¹, -(CR^{1b}R^{1c})_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CR^{1b}R^{1c})_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P(O) y S(O)_p sustituido con 0-4 R^f;

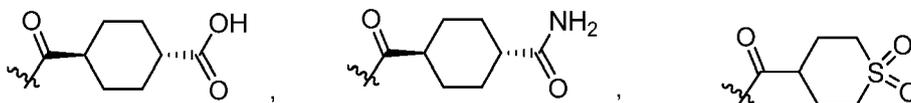
m es 0, 1, 2 o 3;

p y q son, independientemente en cada caso, 0, 1 o 2; y

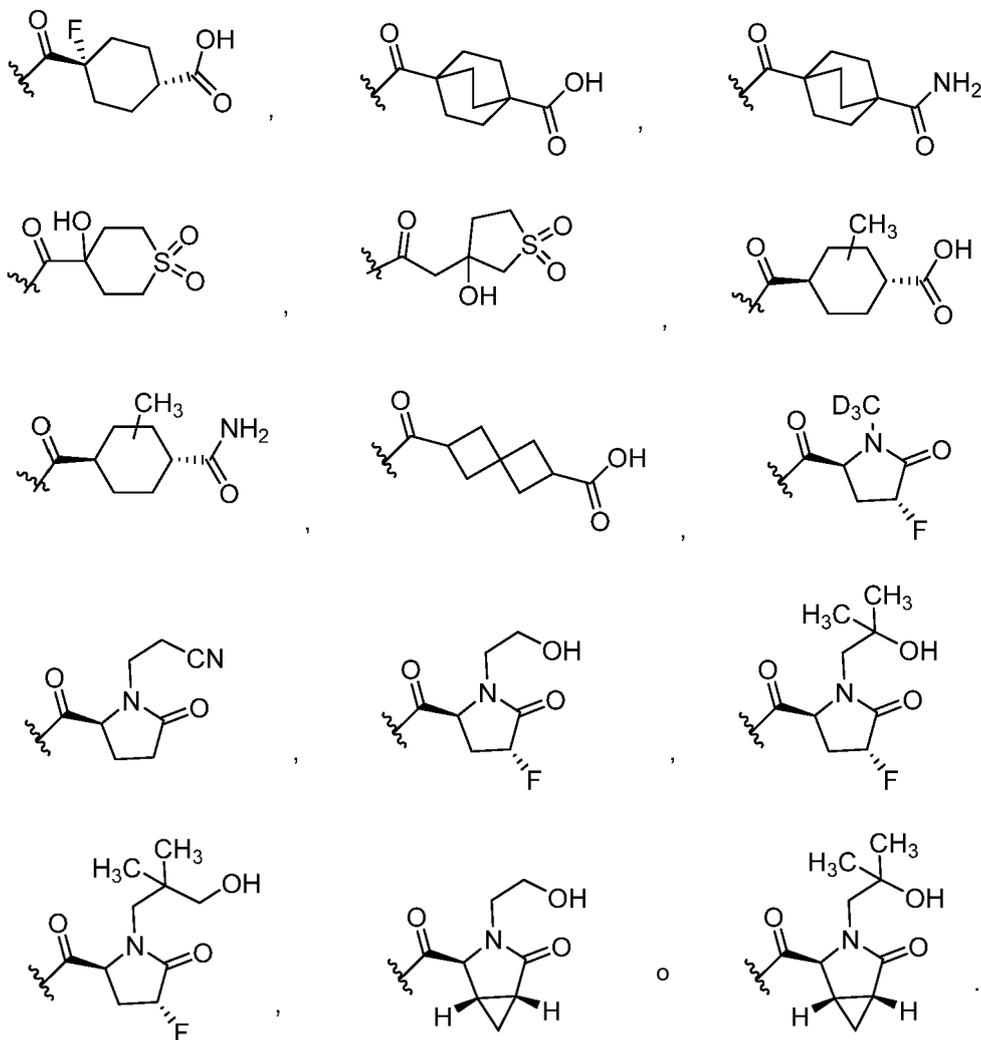
r es 0, 1, 2, 3 o 4;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R² es



55



5

10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre los siguientes:

- 15 3-((2S)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual),
 (3R,5S)-3-fluoro-5-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-1-(metil-d3)pirrolidin-2-ona trifluoroacetato (enantiómero individual),
 (3R,5S)-3-fluoro-5-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)-1-(metil-d3)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
 20 ácido (1r,4r)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
 (1r,4r)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)ciclohexano-1-carboxamida (enantiómero individual),
 25 clorhidrato del ácido 4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (enantiómero individual),
 4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (enantiómero individual),
 (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-5,6,6a,8,9,9a-hexahidro-7H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-il)metanona (enantiómero individual),
 30 ácido 6-(9a-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-(perfluoropropan-2-yl)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5H-pirrololo[2,3-h]quinolin-7-carbonil)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (mezcla de dos diastereómeros),
 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonyl)-7-(perfluoropropan-2-yl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)-2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)etan-1-ona (mezcla de dos diastereómeros),
 2-(3-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1-(7-(perfluoropropan-2-yl)-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)etan-1-ona trifluoroacetato (mezcla de dos diastereómeros),
 35 (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(7-(perfluoropropan-2-yl)-9b-(fenilsulfonyl)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3H-pirrololo[3,2-f]quinolin-3-il)metanona (enantiómero individual),

- trifluoroacetato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-5,6,6a,8,9,9a-hexahidro-7*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-il)metanona (enantiómero individual),
trifluoroacetato de 3-((2*S*)-2-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual),
5 trifluoroacetato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-5,6,6a,8,9,9a-hexahidro-7*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-il)metanona (enantiómero individual),
ácido 4-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (enantiómero individual),
trifluoroacetato de 2-hidroxi-2-metil-1-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)propan-1-ona (enantiómero individual),
10 trifluoroacetato de 3-hidroxi-3-metil-1-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)butan-1-ona (enantiómero individual),
trifluoroacetato de 3-((5*S*)-2-oxo-5-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)pirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual),
15 trifluoroacetato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)metanona (enantiómero individual),
trifluoroacetato de 3-((2*S*)-2-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual),
20 trifluoroacetato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)metanona (enantiómero individual),
trifluoroacetato del ácido (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
ácido (1*r*,4*r*)-4-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
25 ácido (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
ácido (1*r*,4*r*)-4-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*f*]isoquinolin-7-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
ácido (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
30 ácido (1*r*,4*r*)-4-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
ácido (1*R*,3*S*,4*R*)-3-metil-4-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
35 ácido (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
ácido (1*r*,4*r*)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
ácido (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
40 ácido (1*r*,4*r*)-4-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
trifluoroacetato de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (enantiómero individual),
45 (3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]quinolin-7-carbonil)-1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
(3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
3-((2*S*)-2-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual),
50 ácido (1*r*,4*r*)-4-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)ciclohexano-1-carboxílico (enantiómero individual),
3-((2*S*)-2-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual),
55 3-((2*S*)-2-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-5-oxopirrolidin-1-il)propanonitrilo (enantiómero individual),
(3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
(3*R*,5*R*)-3-fluoro-5-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
60 (3*R*,5*R*)-3-fluoro-5-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
(3*R*,5*R*)-3-fluoro-5-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
65 (3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),

(3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-
 f]quinolin-3-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
 5 trifluoroacetato de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-
 pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-2-ona (enantiómero
 individual),
 trifluoroacetato de (3*R*,5*S*)-3-fluoro-5-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-
 5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-carbonil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
 (1*R*,4*S*,5*S*)-4-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-
 10 *h*]isoquinolin-7-carbonil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3,1.0]hexan-2-ona (enantiómero individual),
 (3*R*,5*S*)-3-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-
 1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)pirrolidin-2-ona (enantiómero individual),
 1-(9b-((4-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-
 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual),
 1-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-
 15 carbonil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual),
 1-(9b-((3-fluorofenil)sulfonil)-7-(perfluoropropan-2-il)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-carbonil)-
 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual),
 1-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-*h*]isoquinolin-7-
 20 carbonil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual),
 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(7-(perfluoropropan-2-il)-9b-(fenilsulfonil)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,2-
f]quinolin-3-carbonil)pirazolidin-3-ona (enantiómero individual),
 (1*R*,3*S*,4*R*)-4-(9a-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-6,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5*H*-pirrolo[2,3-
h]quinolin-7-carbonil)-3-metilciclohexano-1-carboxamida (enantiómero individual),
 2,2,2-trifluoro-1-(9a-((3-fluorofenil)sulfonil)-3-(perfluoropropan-2-il)-5,6,6a,8,9,9a-hexahidro-7*H*-pirrolo[2,3-
 25 *h*]isoquinolin-7-il)etan-1-ona (enantiómero individual),
 1-(7-((2,6-diclorobencil)oxi)-9b-(fenilsulfonil)-1,2,3a,4,5,9b-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-3-il)-2,2,2-
 trifluoroetan-1-ona,

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 30 4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y un
vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo para su uso en terapia.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo para su uso en diagnosticar, prevenir o tratar una enfermedad o un trastorno seleccionados de una
enfermedad o un trastorno autoinmunitarios, asma, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad
40 metabólico y cáncer en un sujeto.
7. El compuesto o estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la
reivindicación 6, en donde la enfermedad o el trastorno autoinmunitarios se seleccionan de psoriasis, artritis
reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de injerto
45 contra hospedador, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.