

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 460**

51 Int. Cl.:

C07D 213/04	(2006.01)	C07D 249/04	(2006.01)
C07D 309/08	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 231/10	(2006.01)	C07D 205/04	(2006.01)
C07D 401/02	(2006.01)	C07D 207/277	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 277/60	(2006.01)
C07D 237/08	(2006.01)	C07D 211/36	(2006.01)
C07D 405/02	(2006.01)	C07D 295/18	(2006.01)
C07C 317/00	(2006.01)	A61K 31/10	(2006.01)
C07D 239/28	(2006.01)	A61K 31/33	(2006.01)
C07D 241/24	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2015 PCT/US2015/010084**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15103507**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2015 E 15700816 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3092215**

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

30 Prioridad:

06.01.2014 US 201461923906 P

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

18.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DUAN, JINGWU;
DHAR, T. G. MURALI;
JIANG, BIN;
KARMAKAR, ANANTA;
GUPTA, ARUN KUMAR;
LU, ZHONGHUI y
WEIGELT, CAROLYN A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 704 460 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de ROR gamma de ciclohexilsulfona

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a moduladores del receptor huérfano relacionado con retinoide ROR γ y a tales moduladores para su uso en métodos. 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. Algunos trastornos a modo de ejemplo incluyen psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de injerto contra huésped, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

15 **Antecedentes de la invención**

Los receptores huérfanos relacionados con retinoide ROR α , ROR β y ROR γ desempeñan un importante papel en numerosos procesos biológicos que incluyen el 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 : ROR γ 1 y ROR γ 2 (también conocidas, respectivamente, como ROR γ y ROR γ t). Véase, por ejemplo, Hirose et al. en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) vol. 205, 1976-1983; Ortiz et al. en *Mol. Endocrinol.* (1995) vol. 9, 1679-1691; y He et al. en *Immunity* (1998) vol. 9, 797-806. La expresión de ROR γ t se restringe a tipos de células linfoides incluyendo timocitos CD4+CD8+, linfocitos T colaboradores productores de IL-17 (Th17), células inductoras de tejido linfóide (LTi) y células $\gamma\delta$. ROR γ t 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 citoquinas proinflamatorias tales como IL-17A (también denominadas IL-17), IL-17F e IL-22 producidas por las células Th17 y otros linfocitos ROR γ + activan y dirigen la respuesta inmune 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.

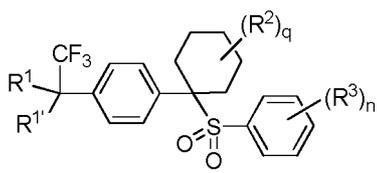
La producción no regulada de IL-17 se ha visto implicada en varias enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias humanas incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y asma. Véase, por ejemplo, Lock et al. en *Nat. Med.* (2002) vol. 8, 500-508; 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; Leonard 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 neutralización de anticuerpos 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 encefalomiélitis 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 2013/169588 A1 describe compuestos de sulfona bicíclicos y su uso en la inhibición de la actividad de ROR γ . El documento WO 2014/028669 desvela aril sulfonas que son 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 t proporcionan un beneficio terapéutico en el tratamiento de múltiples trastornos inmunes e inflamatorios.

65 **Sumario de la invención**

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



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

5 En otro aspecto, la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, y un vehículo, excipiente o diluyente.

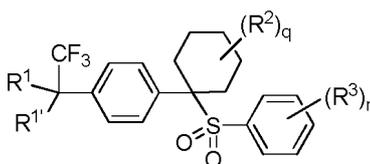
10 En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos para antagonizar RORy en una célula que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento. Este aspecto se puede realizar *in vitro* o *in vivo*.

15 En otro aspecto, la invención comprende compuestos de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en métodos para tratar un sujeto que padece un trastorno o enfermedad modulado por RORy, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de acuerdo con la invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

20 En otro aspecto, la invención comprende un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar un trastorno o enfermedad seleccionado entre un trastorno o enfermedad inflamatorio, un trastorno o enfermedad autoinmunitario, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad metabólico y/o cáncer en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de acuerdo con la invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

30 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Por lo tanto, la invención reivindicada se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (I),



I

35 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

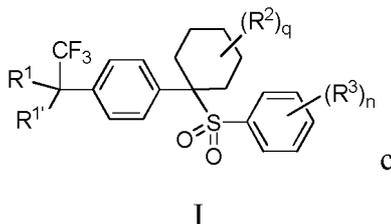
40 R¹ es hidrógeno, halo, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

45 R¹ es CF₃;
R² es independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, -(CH₂)_rOR^{2b}, -(CH₂)_rC(O)R^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -NR^{2b}S(O)_pR^c, -(CH₂)_rNR^{2b}S(O)_pNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-10 miembros sustituido con 0-3 R^{2a} o -(CH₂)_r-heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a}; o un R² junto con un R² en un carbono adyacente se combinan para formar un anillo condensado sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el anillo condensado se selecciona entre carbociclo de 3-10 miembros sustituido con 0-3 R^{2a}, o heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a};

50 R^{2a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -

- (CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;
- 5 R^{2b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^{1d}, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;
- 10 R^{2c} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a;
- 15 R^{2d} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a;
- R³ se selecciona entre hidrógeno, halo, N₃, CN, -(CH₂)_rOR^{3b}, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, y cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a}; heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un R³ se combina con un segundo R³ situado en un átomo adyacente para formar un carbociclo de 5-7 miembros o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, cada uno opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a};
- 20 R^{3a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;
- 30 R^{3b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^{1d}, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;
- 35 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, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 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 y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;
- 40 R^a es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^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^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;
- 45 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, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f, o -(CH₂)_r-carbociclo 6-10 sustituido con 0-3 R^d;
- 50 R^c es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
- R^d es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^c, CO₂R^c, -NR^eSO₂R^c, SO₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;
- 55 R^e es, independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o -(CH₂)_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), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃ u O(alquilo C₁₋₆);
- 60 o R^f es, independientemente en cada caso, un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O), fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);
- q y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2 y 3;
- 65 p es 0, 1 o 2; y
- r es 0, 1, 2, 3 o 4.

En un aspecto, se divulgan compuestos de fórmula (I),



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R¹ y R^{1'} son, independientemente en cada caso, hidrógeno, halo, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b,
 -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -
 (CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo
 10 C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros
 sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4
 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

R² es independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, -(CH₂)_rOR^{2b}, -(CH₂)_rC(O)R^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)R^{2b}, -
 (CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -
 15 NR^{2b}S(O)_pR^c, -(CH₂)_rNR^{2b}S(O)_pNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-10 miembros sustituido con 0-3 R^{2a}
 o -(CH₂)_r-heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados
 entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a}; o un R² junto con un R² en un carbono adyacente se combinan para
 formar un anillo condensado sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el anillo condensado se selecciona entre carbociclo
 de 3-10 miembros sustituido con 0-3 R^{2a}, o heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4
 20 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -
 (CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -
 (CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo
 25 C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros
 sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4
 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

R^{2b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^{1d}, -
 (CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c,
 -(CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo
 30 C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que
 comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;

R^{2c} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido
 con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10
 35 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con
 0-3 R^a;

R^{2d} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆,
 C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, un heterociclo de 5-10
 40 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-
 3 R^a;

R³ se selecciona entre hidrógeno, halo, N₃, CN, -(CH₂)_rOR^{3b}, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, y
 cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a}; heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4
 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a, o junto con los átomos de carbono a los
 que están unidos, un R³ se combina con un segundo R³ situado en un átomo adyacente para formar un carbociclo
 de 5-7 miembros o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos
 45 seleccionados entre N, O y S(O)_p, cada uno opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b,
 -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -
 (CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con
 50 0-3 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo
 de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de
 carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

R^{3b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^{1d}, -
 (CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -
 (CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo
 55 C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que
 comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

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, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende
 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 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 y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d; R^a es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^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^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 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, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f, o -(CH₂)_r-carbociclo 6-10 sustituido con 0-3 R^d;
- R^c es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
- R^d es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^c, CO₂R^c, -NR^eSO₂R^c, SO₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;
- R^e es, independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o -(CH₂)_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), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃ u O(alquilo C₁₋₆);
- o R^f es, independientemente en cada caso, un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O), fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);
- q y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2 y 3;
- p es 0, 1 o 2; y
- r es 0, 1, 2, 3 o 4.

- 30 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- R¹ es halo, fenilo sustituido con 0-3 R^{1a}, o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}; y
- 35 R^{1a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_rOR^b, y -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

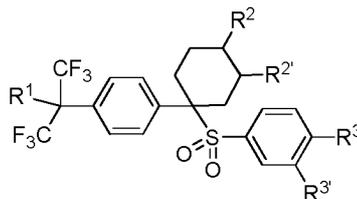
- 40 R² es, independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, =O, -(CH₂)_rOR^{2b}, -(CH₂)_rC(O)R^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹, -NR^{2b}S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a}; o un R² junto con un R² en un carbono adyacente se combinan para formar un anillo condensado sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el anillo condensado se selecciona entre un heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a};
- 45 R^{2a} es hidrógeno, NR¹¹R¹¹, o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;
- R^{2b} es hidrógeno, (CH₂)_rNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, o heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a;
- 50 R^{2c} es independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a; y
- 55 R^{2d} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d, haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d (preferiblemente, cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo o ciclopentilo sustituido con 0-2 R^d), -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, o un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a (preferiblemente, el heterociclo es furilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, aziridinilo, pirolidinilo, piridilo o benzoisotiazolilo, cada uno sustituido con 0-3 R^a).
- 60

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- 65 R³ es hidrógeno, halo, N₃, CN, OR^{3b}, -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a} o cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, un -(CH₂)_r-heteroarilo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, S u O sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a; y R^{3b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a o fenilo sustituido con 0-3 R^a.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R¹ es hidrógeno, CF₃, halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_rOR^b, y -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a; R² y R^{2'} son, independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, =O, -(CH₂)_rOR^{2b}, -(CH₂)_rC(O)R^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -NR^{2b}S(O)_pR^c, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a}; o un R² junto con un R^{2'} en un carbono adyacente se combinan para formar un anillo condensado sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el anillo condensado se selecciona entre un heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, NR¹¹R¹¹, o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;

R^{2b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, o heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a;

R^{2c} es independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a;

R^{2d} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d (Me) haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a;

R³ y R^{3'} son, independientemente, hidrógeno, halo, N₃, CN, OR^{3b}, -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a} o cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

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

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, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

R^a es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^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, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 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, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f, o (CH₂)_r-carbociclo 6-10 sustituido con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f, o

R^d es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, -C(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^c, CO₂R^c, -NR^eSO₂R^c, SO₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;

R^e es, independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_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), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃ u O(alquilo C₁₋₆);

o R^g es, independientemente en cada caso, un -(CH₂)_r-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O), fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);

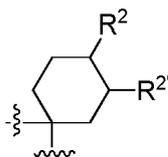
p es 0, 1 o 2; y

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

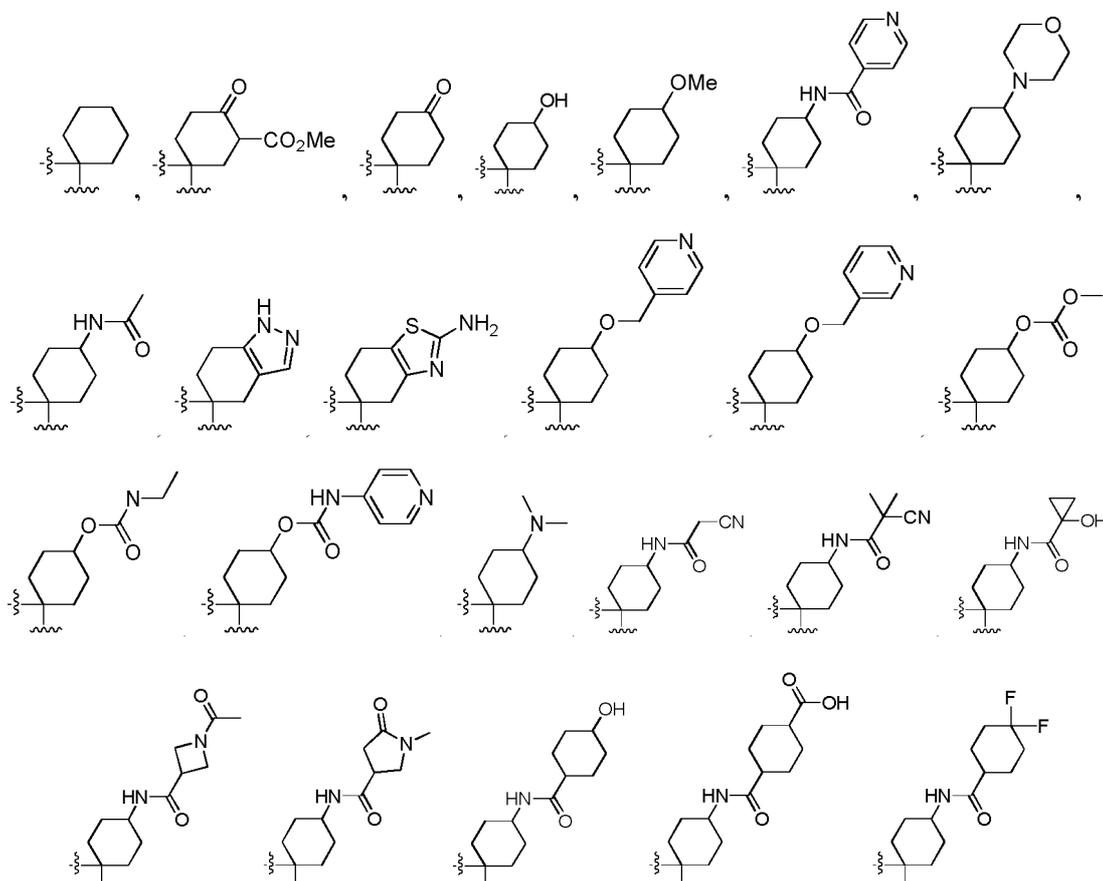
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde R¹ es R^bO o halo.

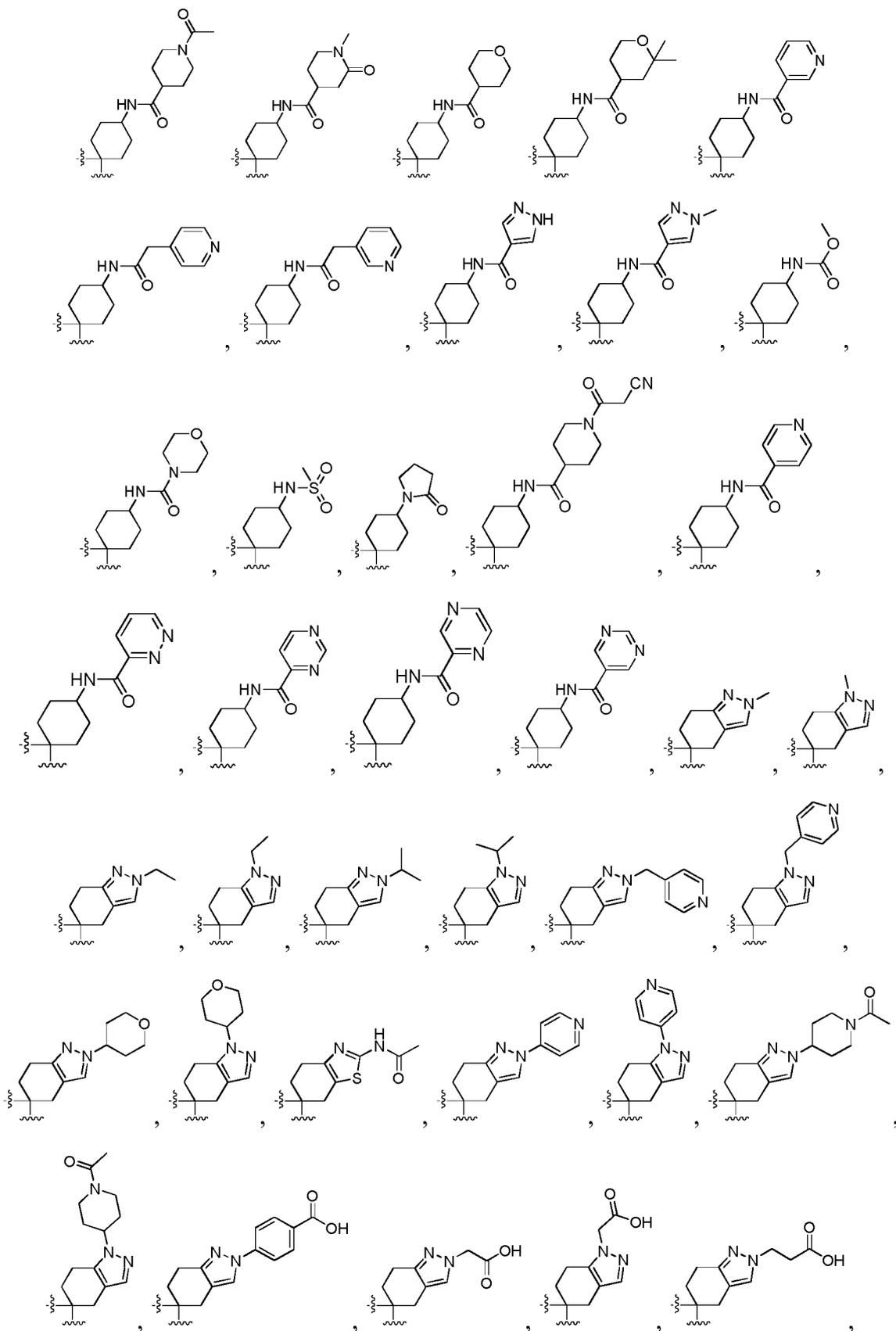
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde R² es hidrógeno.

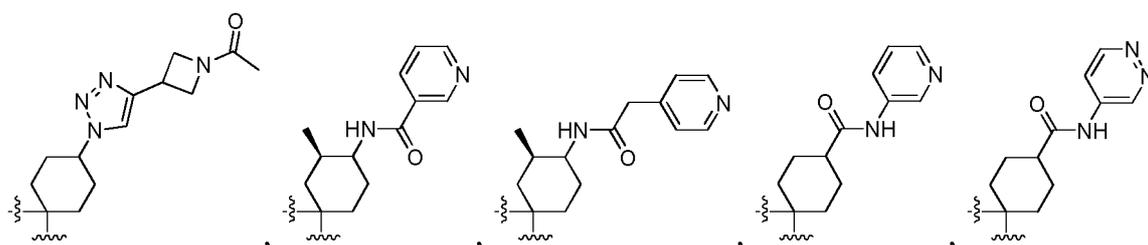
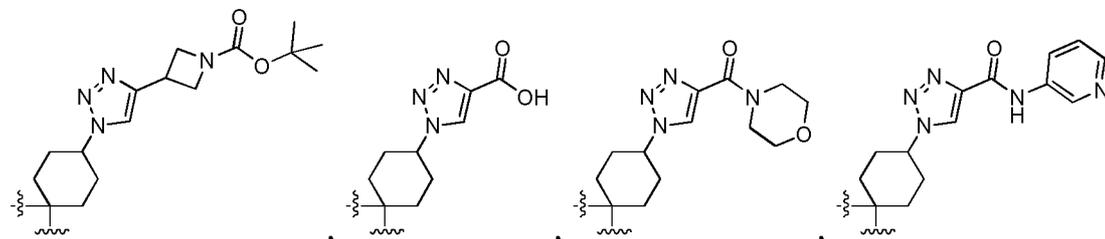
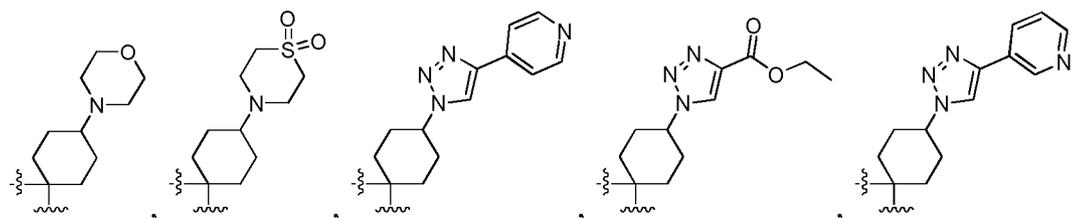
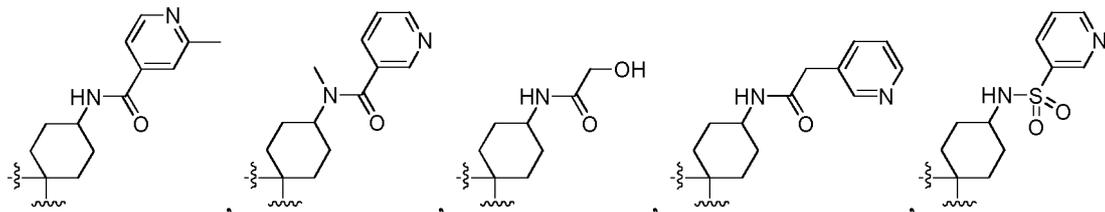
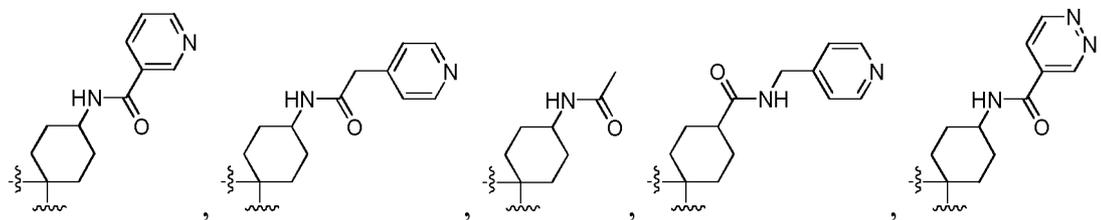
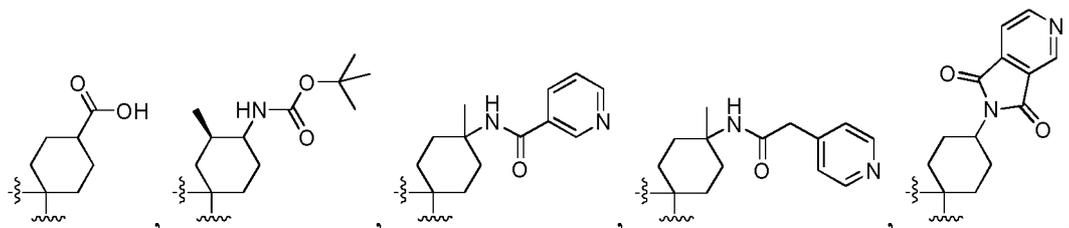
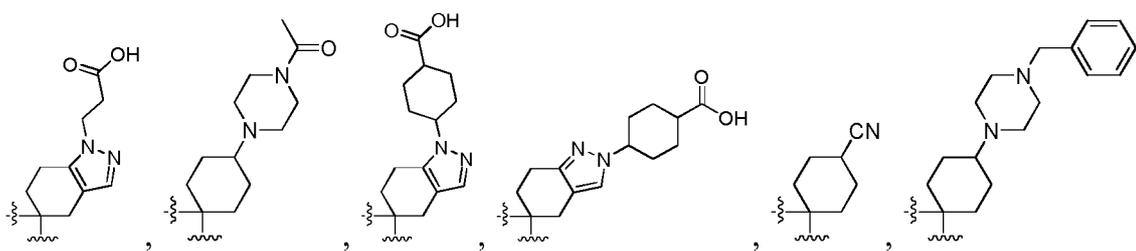
En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

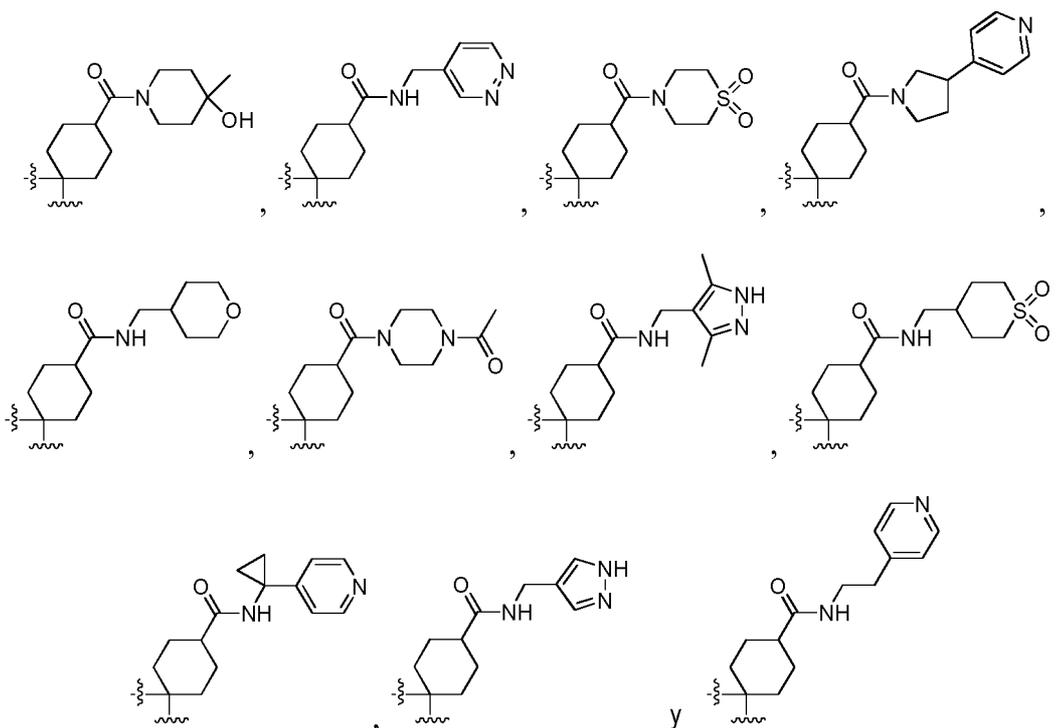


se selecciona entre:









5

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde R^3 es halo y $R^{3'}$ es hidrógeno.

10

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^3 y $R^{3'}$ son, independientemente, hidrógeno, halo, N_3 , CN, -O(fenilo), $-NH_2$, NH(alquilo C_{1-6}), N(alquilo C_{1-6})₂, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} . Preferentemente, R^3 es F, H, OMe, NH_2 , N_3 , CN, OPh, ciclopropilo o CH_3 , y $R^{3'}$ es hidrógeno. Más preferiblemente R^3 es F y $R^{3'}$ es hidrógeno.

15

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

20

En otro aspecto, se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo, seleccionado entre cualquier lista subconjunto de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores de la invención.

25

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

30

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

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

35

En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente o agentes terapéuticos adicionales para un uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

40

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades en que la inflamación es un componente que incluye enfermedades tales como psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad aguda de injerto contra huésped, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

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 de otro modo.

5 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. También pueden estar presentes en los compuestos muchos isómeros geométricos de olefinas y dobles enlaces C=N, y todos los isómeros estables de este tipo están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la
10 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
15 estereoquímica o forma isomérica concretas.

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 lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R³, entonces dicho grupo puede estar
20 opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R³ y, en cada caso, R³ se selecciona independientemente entre la definición de R³. Asimismo, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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 dicho 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.

30 En los casos en los que 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 lo 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).
35

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



40 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.

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.

45 El término "opcionalmente sustituido" con referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I y los compuestos de la invención (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
50 que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir sustitución o patrón de sustitución alguno que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

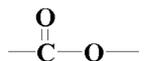
Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

55 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. 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 no sustituidos o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se han sustituido
60 por otro grupo químico. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

"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, "alqueno C₂₋₆" (o alqueno), pretende incluir grupos alqueno C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alqueno incluyen 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 y 4-metil-3-pentenilo.

- 5 "Alquino" o "alqueno" 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, "alquino C₂₋₆" (o alqueno), pretende incluir grupos alquino C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- 10 Un experto en la materia entenderá que, cuando se usa la designación "CO₂" en el presente documento, esta pretende referirse al grupo.



- 15 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 lo 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, aril-alquilo (C₀). El término
- 20 "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

25 Cuando se hace referencia a un grupo alqueno, alquino, alqueno, alqueno o alqueno sustituido, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

- El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y
- 30 3-metilpentoxi. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, serán realizadas por un experto en la materia, proporcionando compuestos estables.

- 35 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. A menos que se especifique de otro modo, los sustituyentes se nombran en la estructura principal. Por ejemplo, se ha de entender
- 40 que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura principal está en la parte alquilo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

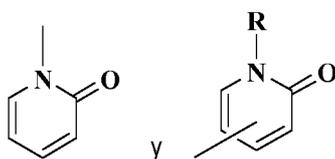
- 45 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción a un grado útil de pureza, y la formulación subsiguiente para dar un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos citados en el presente documento no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

- 50 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7
- 55 elementos, o un anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 elementos, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo,
- 60 [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo con puentes se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a dos átomos de carbono. Obsérvese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes

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 a continuación.

Además de los grupos heteroarilo descritos a continuación, los grupos heterociclo monocíclicos ilustrativos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, 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-dioxotieno.

Los grupos heterociclo bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo. Los grupos heterociclilo monocíclicos adicionales incluyen



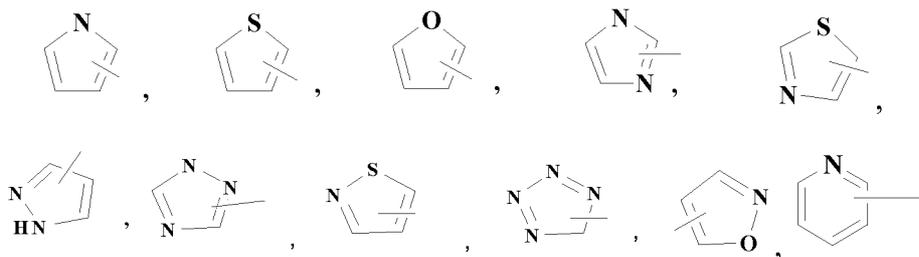
El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos, grupos bicíclicos de 9 o 10 elementos y grupos tricíclicos de 11 a 14 elementos que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo preferentemente dicho anillo que contiene un heteroátomo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o átomos 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 inferior 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 puede unirse 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).

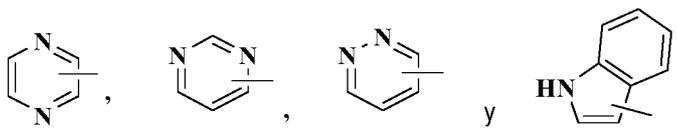
Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihydroisoindolilo y tetrahydroquinolinilo.

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

En los compuestos de fórmula I y la presente invención, los grupos heteroarilo preferidos incluyen





que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

5 A menos que se indique de otro modo, cuando se hace referencia a un anillo 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 adecuado.

10 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 lo 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.

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

25 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 la materia, proporcionando restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos de la presente invención pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique de otro modo, 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)" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención, 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 la presente invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con una cantidad de un 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.

45 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, bisulfatos, 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-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلات, y undecanoatos.

60 Las sales básicas ilustrativas 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'*-dibenciletileno-diamina, deshidroabietilamina, *N*-etilpiperidina, bencilamina, dicitclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina. 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, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, 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 buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes 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 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 formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas 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, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos convencionales a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, 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. Esta abarca muy especialmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. 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 sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

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, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

También se desvelan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. 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 presente invención, 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 la presente invención) es un profármaco. Por ejemplo, Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de la presente invención de por sí. Dichos 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 los compuestos de la presente invención incluyen alquilbencilo C_{1-6} , 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcocarboniloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo 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. Dichos 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, véanse:

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

10 Los compuestos de la presente invención y las sales de los mismos pueden existir en su forma tautomérica, en la que 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 ha de entender además que también se desvelan solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la presente invención. En la técnica se conocen generalmente métodos de solvatación.

20 Otro aspecto de la divulgación 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 de la presente invención comprenden en general una combinación de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, 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 se pueden preparar 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 del área 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, epidérmico y transdérmico), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción por catéter con balón 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 estar en forma de una única dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones para su administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizados, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o convenientes vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas o espesantes.

45 Asimismo, las composiciones farmacéuticas pueden contener, como principio activo, uno o más de los compuestos, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, descritos anteriormente en el presente documento junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Al fabricar las composiciones descritas en el presente documento, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de tal vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio 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.

En la preparación de 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, se puede moler hasta un tamaño de partícula de malla de menos de 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, 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 saporíferos. 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.

5 El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del sujeto individual y la gravedad de los síntomas del sujeto.

15 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. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente uniformemente a través de la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces 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.

20 Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, estando esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Pueden usarse diversos materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

25 Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones para su administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, 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.

30 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 farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir 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.

35 La cantidad de compuesto o composición administrada a un sujeto variará dependiendo de lo que se administre, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del sujeto y la forma de administración. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar 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 patología que se esté tratando, así como del juicio del clínico asistente, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del sujeto.

40 Las composiciones administradas a un sujeto pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas se pueden envasar 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 compuesto estarán normalmente entre 3 y 11, más preferiblemente serán de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se ha de entender que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

45 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 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para su administración parenteral. 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 al día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del sujeto en particular, la eficacia biológica
 5 relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo de modelos *in vitro* o animales.

Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir, diagnosticar y tratar diversos trastornos médicos
 10 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, un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para uso en un método para tratar un trastorno o enfermedad seleccionado entre un trastorno o enfermedad autoinmunitario, asma, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad
 15 metabólico y cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la presente invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica como se describe en el presente documento. Véase, por ejemplo, L.A. Solt et al., "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology", Trends Endocrinol Metab., preimpresión disponible en línea el 11 julio de 2012 en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000926>; 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, immunity, 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 entre artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis psoriática, esclerosis múltiple, enfermedades
 20 inflamatorias del intestino y lupus. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno alérgico se selecciona entre rinitis alérgica y dermatitis. En determinadas realizaciones, el trastorno o enfermedad alérgico se selecciona entre obesidad, resistencia a la insulina inducida por obesidad y diabetes de tipo II.

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

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, así como las referencias analizadas en la sección de
 35 Antecedentes.

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

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, así como las referencias analizadas en la
 40 sección de Antecedentes.

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., agosto de 2012;42(8):1999-2009, así como las referencias analizadas en la sección de
 45 Antecedentes.

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 psoriasisform plaque formation in mice", J. Clin. Invest., 1 de junio de 2012; 122(6):2252-6; y S.P. Raychaudhuri, "Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis", Clin. Rev. Allergy Immunol., preimpresión disponible en línea el 24 de febrero de 2012 en <http://rd.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8307-1> (PubMed PMID: 22362575), así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes.
 50

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.

En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Y. Yu et al., "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice", Blood, 3 de noviembre de 2011;118(18):5011-20, así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes.
 60

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., octubre de 2011;31(10):733-44, así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes.
 65

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.*, noviembre de 2011;3(11):637-51, así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes.

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.*, julio de 2012:18:1248-53, así como las referencias analizadas en la sección de Antecedentes.

En determinados aspectos, el trastorno médico 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 entre 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 entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca y alergias alimentarias. En otras realizaciones, el trastorno es encefalomielitis autoinmunitaria experimental, psoriasis inducida por imiquimod, colitis o enfermedad alérgica de las vías aéreas.

Como se usa en el presente documento, la frase "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 especialista clínico.

En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para (1) la prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de 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, inhibición de 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, mejora de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología), tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

Como se usa en el presente caso, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) la mejora de la patología referenciada, por ejemplo, mejora de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir o mejorar la patología y/o sintomatología), tal 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 especialista clínico; o (iii) inhibición de la patología referenciada; por ejemplo, inhibición de 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

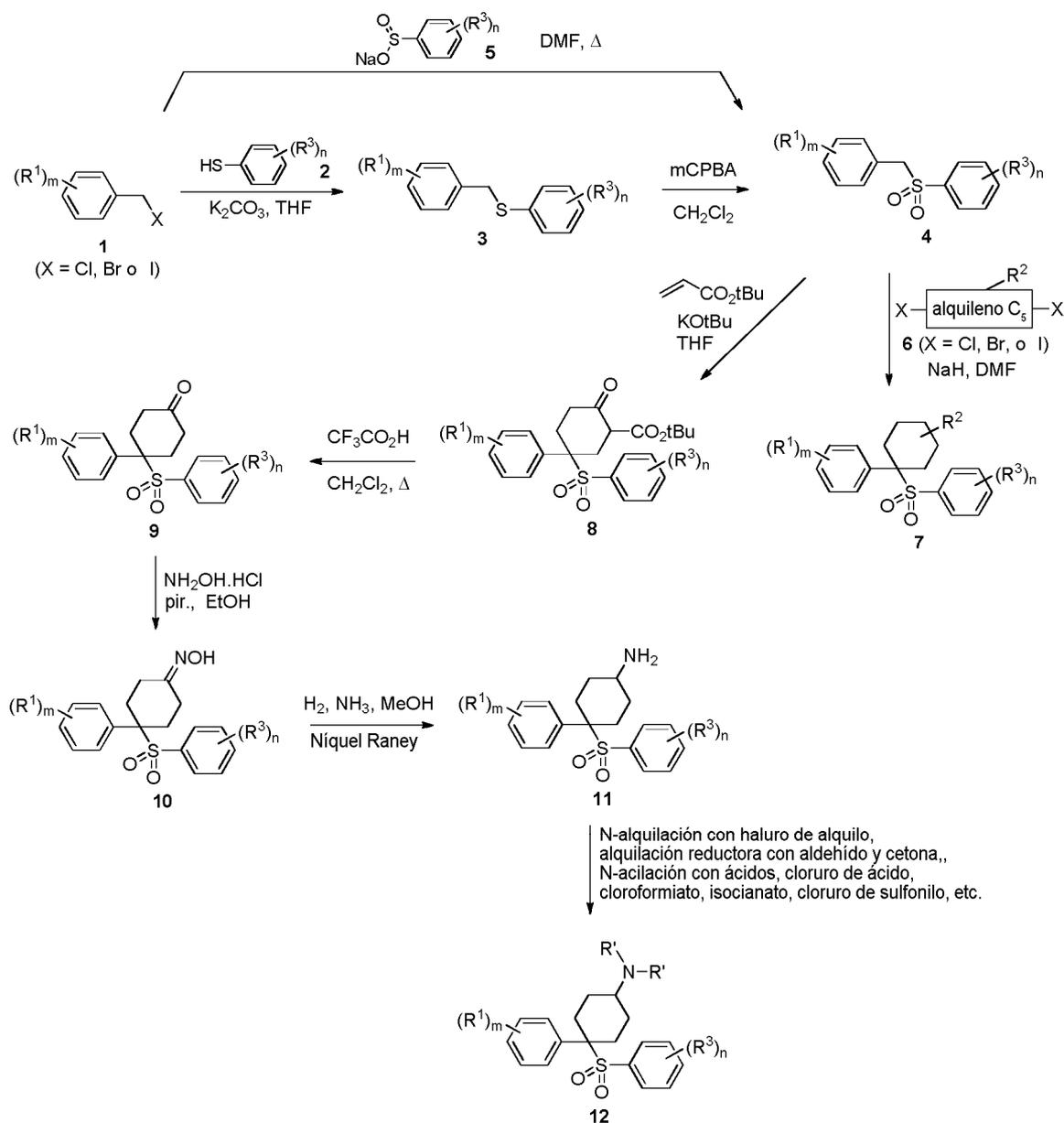
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica. Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa, dando el compuesto o los compuestos deseados. Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de preparaciones y 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 por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos.

El esquema 1 ilustra una síntesis general de los derivados de ciclohexano **7** y **12**. El haluro de bencilo funcionalizado apropiadamente **1** se puede hacer reaccionar con el tiofenol funcionalizado **2** usando una base tal como carbonato potásico o hidróxido sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, etanol o N,N-dimetilformamida para proporcionar el sulfuro intermedio **3**. La oxidación de **3** a la sulfona **4** puede realizarse con mCPBA u otro oxidante tal como oxona y tungstato sódico. La sulfona **4** puede también sintetizarse en una etapa tratando **1** con bencenosulfonato sódico **5** en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. El tratamiento de **4** con 1,5-di-halo-pentano funcionalizado apropiadamente **6** (di-cloro, di-bromo o di-yodo) con una base tal como hidruro sódico puede conducir al producto de ciclohexano **7**. Como alternativa, usando una base tal como *tert*-butóxido de potasio, la sulfona **4** puede reaccionar con dos equivalentes de acrilato de *tert*-butilo a través de adiciones de Michael dobles seguido de condensación de Dieckmann para producir el β-ceto éster **8**. Tras el tratamiento con un ácido (tal como ácido trifluoroacético) a

temperatura elevada, el β -ceto éster **8** puede experimentar hidrólisis de t-butil éster y una descarboxilación posterior para producir la ciclohexanona **9**. La reacción de **9** con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de piridina puede producir la oxima **10**, que se puede convertir en la amina **11** usando hidrógeno y níquel Raney como un catalizador.

- 5 El grupo amina del compuesto **11** se puede funcionalizar usando diversas transformaciones bien conocidas para dar **12**. Los ejemplos de estas transformaciones incluyen la reacción de alquilación con haluro de alquilo y una base tal como base de Hunig, alquilación reductora con aldehído/cetona y un reactivo reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, reacción de acoplamiento con ácido carboxílico usando un agente de activación tal como BOP o HOBt/EDC, y otras reacciones de acilación usando cloruro de ácido, anhídrido, cloroformiato, isocianato y cloruro de sulfonilo. Los isómeros cis y trans de **11** pueden separarse y llevarse adelante individualmente a **12**, o separarse en el producto final **12**.

Esquema 1

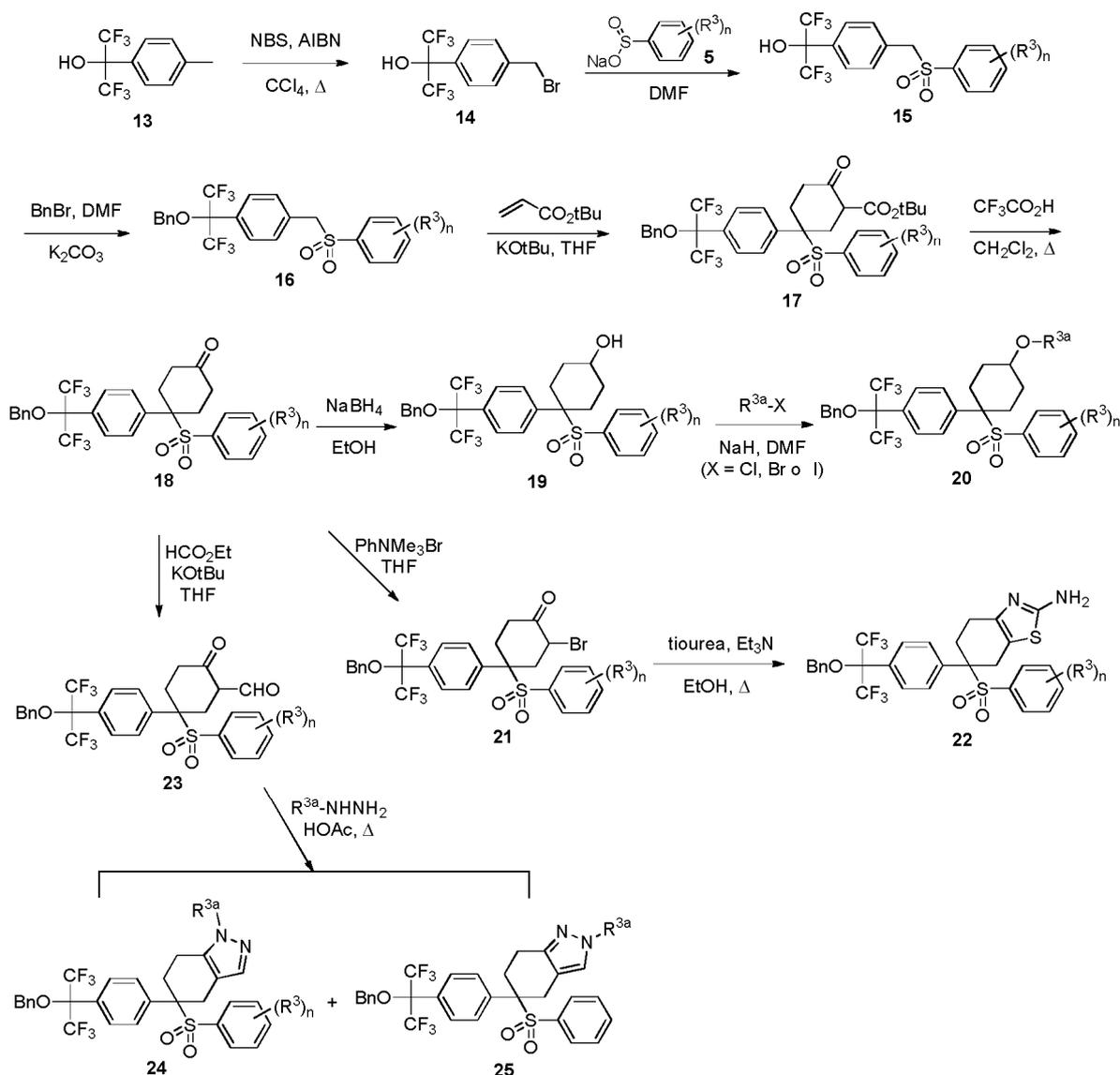


- 15 El esquema 2 ilustra una síntesis de una serie de ciclohexanos en donde R¹ es un grupo 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidropropan-2-ilo. 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol disponible en el mercado (**13**) se puede bromar selectivamente con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono a reflujo usando AIBN como iniciador de radicales para producir el bromuro **14**. La reacción de **14** con el benzenosulfonato de sodio **5** en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida puede conducir al producto de sulfona **15**. El grupo hidroxilo en **15** puede protegerse como un bencil éter usando condiciones tales como bromuro de bencilo y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida para dar **16**. Siguiendo unas condiciones descritas para el Esquema 1, la sulfona **15** puede convertirse en la ciclohexanona **18** y,
- 20

posteriormente, en unos productos finales análogos a los compuestos **7** y **12**.

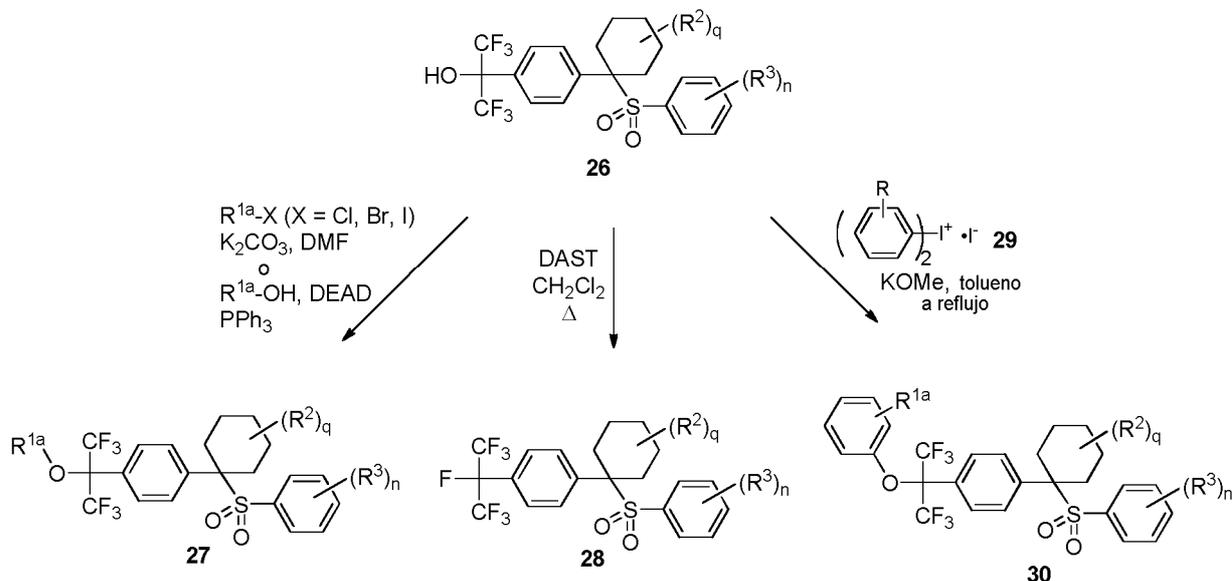
Además, la ciclohexanona **18** puede ser un intermedio versátil para una diversificación adicional. Por ejemplo, la reducción con borohidruro sódico en etanol puede proporcionar el alcohol **19**, que puede alquilarse con $R^{3a}\text{-X}$ ($X = \text{Cl}$, Br o I) con una base tal como hidruro sódico para dar el producto **20**. En otro caso, el tratamiento de **18** con tribromuro de trimetilfenilamonio puede conducir a la α -bromo cetona **21**. La reacción posterior con tiourea a temperatura elevada puede proporcionar el aminotiazol **22**. La ciclohexanona **18** también se puede hacer reaccionar con formiato de etilo usando una base tal como t-butoxido de potasio para producir el β -ceto aldehído **23**. El tratamiento de **23** con una hidrazina apropiada ($R^{3a}\text{-NHNH}_2$) en ácido acético a temperatura elevada puede proporcionar los pirazoles regioisoméricos **24** y **25**. El grupo bencil éter en el compuesto **20**, **22**, **24** y **25** puede escindirse por hidrogenólisis catalizada por hidróxido de paladio (II) para proporcionar los alcoholes correspondientes.

Esquema 2



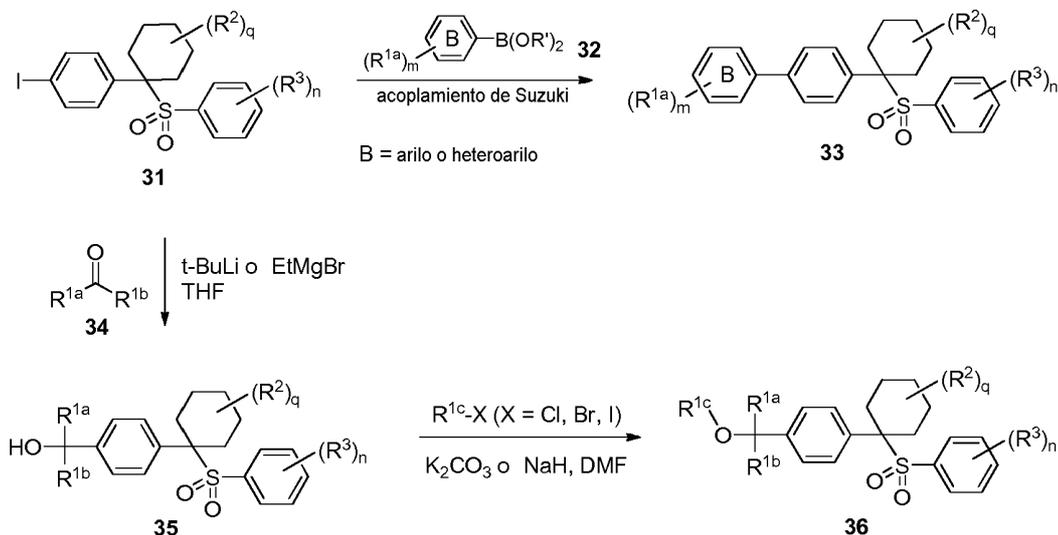
El Compuesto **26**, preparado siguiendo la descripción de síntesis para los Esquemas 1 y 2, puede ser un intermedio útil para su derivatización adicional (Esquema 3). Por ejemplo, se puede alquilar con haluro (cloruro, bromuro o yoduro) de R^{1a} en condiciones básicas tales como carbonato potásico o hidruro sódico para dar **27**. Como alternativa, el compuesto **27** puede sintetizarse a partir de **26** y alcohol $R^{1a}\text{-OH}$ usando condiciones de Mitsunobu que implican un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina. El grupo hidroxilo en **26** también puede desplazarse con un grupo fluoro usando trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) para dar el análogo de perfluoroisopropilo **28**. Además, el grupo OH en **26** puede arilarse con el yoduro de difeniliodonio **29** usando una base tal como metóxido de potasio o hidruro sódico para dar el fenil éter **30**.

Esquema 3



El yoduro **31**, preparado a partir de la secuencia bosquejada en el Esquema 1, puede ser un intermedio útil para una diversificación adicional para preparar **33**, **35** y **36** (Esquema 4). Este se puede hacer reaccionar con ácido aril/heteroaril borónico (o su éster) **32** bajo las bien conocidas condiciones de acoplamiento de Suzuki usando un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o $Pd(dppf)Cl_2$ para dar el compuesto **33**. El compuesto **33** también puede obtenerse en condiciones de acoplamiento de Stille usando aril/heteroarilestano en lugar del ácido borónico **32**. El yoduro **31** también puede tratarse con *tert*-butil litio o bromuro de etilmagnesio para producir la especie correspondiente de aril litio o arilmagnesio, que puede reaccionar con la cetona **34** para producir el alcohol **35**. El compuesto **35** puede convertirse, a su vez, en el éter **36** usando condiciones previamente descritas.

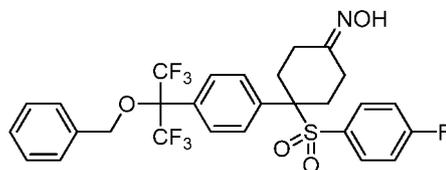
Esquema 4



Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones particulares y preferidas 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 cualquier otro lugar en la presente solicitud se han definido anteriormente. Los intermedios comunes son generalmente útiles para la preparación de más de un Ejemplo y se identifican secuencialmente (por ejemplo, Intermedio 1, Intermedio 2, etc.) y se abrevian como **Int. 1**, **Int. 2**, etc. Los compuestos de los Ejemplos se identifican por el ejemplo y la etapa en los que se prepararon los mismos (por ejemplo, "1-A" representa el Ejemplo 1, etapa A), o mediante solo el ejemplo en el que el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "1" representa el compuesto del título del Ejemplo

- 1). En algunos casos, se describen preparaciones alternas 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, susceptibilidad a catálisis, evitación de reactivos tóxicos, accesibilidad a instrumentación especializada y número disminuido de etapas lineales, etc. El propósito de describir preparaciones alternativas es posibilitar adicionalmente la preparación de los ejemplos de la presente invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales en las reivindicaciones y los ejemplos bosquejados 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.
- 5
- 10 Condiciones de HPLC
- Condición A:
- 15 Columna: YMC Combiscreen ODS-A 4,6 x 50 mm (4 min.); Gradiente lineal de 0 a 100 % de disolvente B a lo largo de 4 min con retención de 1 min a 100 % de B; visualización de UV a 220 nm; Disolvente A = 10 % de MeOH, 90 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄; Disolvente B = 90 % de MeOH, 10 % de H₂O, 0,2 % de H₃PO₄; Flujo: 4 ml/min.
- Condición B:
- 20 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min.
- Condición C:
- 25 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min.
- Condición D:
- 30 Columna: XBridge Phenyl, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 10-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min.
- 35 Condición E:
- Columna: ZORBAX CN, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 10-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min.
- 40 Condición F:
- Columna: SUNFIRE C18, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Gradiente: B al 10-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min.
- 45 Condición G:
- 50 Columna: Ascentis Express C18 (4,6X50) mm, 2,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 45 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos; Flujo: 4,00 ml/min.
- Condición H:
- 55 Columna: Ascentis Express C18 (2,1X50) mm, 2,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 3,4 minutos; Flujo: 1,11 ml/min.
- 60 Condición I:
- Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50) mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 2-98 % durante 1 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 98 %; Flujo: 0,80 ml/min.
- 65 **Intermedio 1**

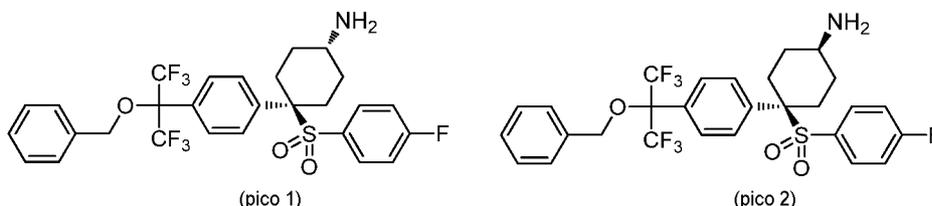
2-(4-((1r,4r)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol**Etapa A:** 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona oxima

5

A una solución de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (1,2 g, 2,039 mmol, preparada a partir de la Etapa F del Ejemplo 89) en etanol (50 ml) se añadió piridina (0,379 ml, 4,69 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,213 g, 3,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el etanol. El residuo se recogió en cloroformo (25 ml), agua (20 ml) y solución de HCl 1,5 N (2 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona oxima en bruto (1,0 g).

10

15 **Etapa B:** (1r,4r)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina, y (1s,4s)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina



20 A la oxima en bruto (1 g, 1,657 mmol) en MeOH seco (75 ml) se añadió amoniaco (solución 2 M en metanol, 0,828 ml, 1,657 mmol) y níquel Raney (1,065 g, 12,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (vejiga) durante 48 h y se filtró a través de un lecho de Celite de 1,5 pulgadas (3,81 cm). El lecho se lavó con 3 x 100 ml de metanol. La solución de metanol combinada se evaporó a presión reducida para producir un líquido gomoso de producto en bruto (1,1 g). Los diastereómeros se separaron entonces por purificación de SFC quiral para dar (1r,4r)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina (pico 1, 250 mg, 0,422 mmol, 21 %) y (1s,4s)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina (pico 2, 200 mg, 0,337 mmol, 16 %).

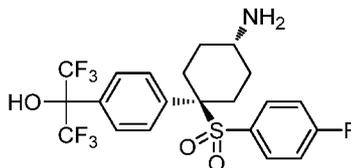
25

30 Datos analíticos de (1r,4r)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,60-7,32 (m, 10H), 7,21 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 2,72-2,55 (m, 4H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,78 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 0,92-0,78 (m, 2H).

30

35 Datos analíticos de (1s,4s)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,60-7,30 (m, 10H), 7,27-7,21 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 2,68-2,50 (m, 2H), 0,92-0,78 (m, 2H).

35

Etapa C: 2-(4-((1r,4r)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

40

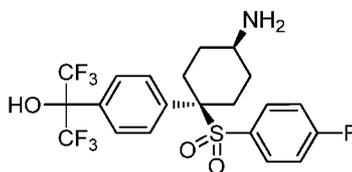
40 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, (1r,4r)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina (1,0 g, 1,696 mmol) se disolvió en metanol (100 ml). Se añadió Pd/C (0,217 g, 2,035 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a través de vejiga durante 2 h. La reacción se supervisó por TLC. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con metanol (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se concentró para obtener producto en bruto en forma de un sólido de color blanco apagado (800 mg en bruto). El producto en bruto se purificó por cromatograma combi-flash para producir el 2-(4-((1r,4r)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseado (370 mg, 0,741 mmol, 43 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 498,0; Tiempo de retención de CL: 7,67 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22-7,18

45

(m, 4H), 2,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,61 (d J = 12,8 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,84 (s, 2H), 0,96-0,87 (m, 2H).

Intermedio 2

5 2-(4-((1s,4s)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



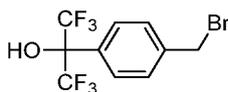
10 Siguiendo unas condiciones similares a la Etapa C del Intermedio 1, (1s,4s)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina se convirtió en 2-(4-((1s,4s)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. CL/EM (M+1): 498,0; Tiempo de retención de CL: 7,61 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24-7,19 (m, 4H), 3,00 (s, 1H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,24 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,30-1,28 (m, 2H).

15

Ejemplo 1

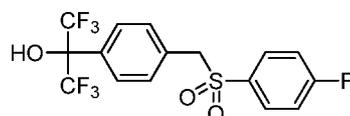
1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno

20 **Etapa A:** 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



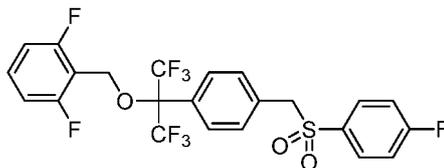
25 Se añadieron N-bromosuccinimida (13,79 g, 77 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,025 g, 0,155 mmol) a una solución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol (20,00 g, 77 mmol) en tetracloruro de carbono (80 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se aclaró con éter y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con éter (100 ml) y hexanos (50 ml), se agitó durante 15 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar el producto en bruto como un líquido de color castaño (27,07 g). El análisis de RMN de ¹H mostró una relación molar 69:15:16 del 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseado, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol y 2-(4-(dibromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol sin reaccionar. La mezcla se usó sin purificación adicional, suponiendo ~70 % de pureza del 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseado.

35 **Etapa B:** 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((fenilsulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol



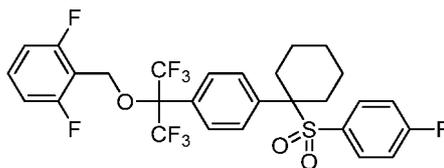
40 Se añadió 4-fluorobenzenosulfonato de sodio (12,62 g, 69,3 mmol) en porciones pequeñas a una solución agitada de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (20,00 g, puro al ~70 % de la Etapa A) en N,N-dimetilformamida (80 ml). La mezcla se calentó ligeramente durante la adición. Después de 6 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1 l), se lavó con agua (3x200 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se trituró con hexanos (400 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((fenilsulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (14,84 g, 82 % de rendimiento). CL/EM (M+23): 439,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,59 (s, 1H).

45

Etapa C: 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno

- 5 Una mezcla de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol (12,625 g, 30,3 mmol), 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (6,59 g, 31,8 mmol) y carbonato potásico (12,57 g, 91 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (800 ml), se lavó con agua (3x100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (20 ml) y tolueno (40 ml), se sonicó, se trituró con hexanos (500 ml), se agitó durante 15 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar un primer lote de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno en forma de un sólido de color blanco (14,881 g). El filtrado se concentró. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 5-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el segundo lote del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,735 g). La cantidad combinada del producto es 15,616 g (95 % de rendimiento). CL/EM (M+18): 560,2; Tiempo de retención de CL: 4,460 min (HPLC analítica Método A); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,68 - 7,57 (m, 4H), 7,37 (tt, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).

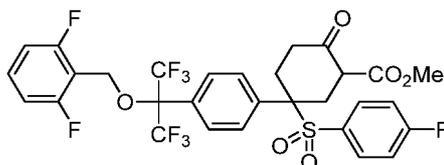
20 **Etapa D:** 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno



- 25 Se añadió hidruro de sodio (9,73 mg, 0,243 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno (13,2 mg, 0,024 mmol) y 1,5-diyodopentano (31,5 mg, 0,097 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, el análisis de CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con éter (10 ml), se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 60-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 1 (9,0 mg, 57 % de rendimiento). CL/EM (M+18): 628,1; Tiempo de retención de CL: 3,130 min (HPLC analítica Método C); RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 3H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,08 - 6,95 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 2,66 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,26 (td, J = 13,3, 3,2 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 1,28 (c, J = 13,0 Hz, 2H).

40 **Ejemplo 2**

5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo



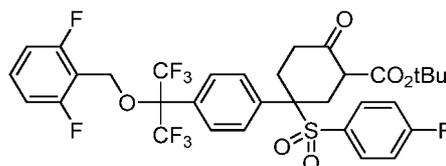
- 45 A una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno (250 mg, 0,461 mmol, de la Etapa C del Ejemplo 1) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió acrilato de metilo (79 mg, 0,922 mmol) seguido de la adición de *tert*-butóxido de potasio (103 mg, 0,922 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, se inactivó con cloruro de amonio saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica combinada se secó (sulfato

sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para producir producto en bruto (390 mg). El compuesto se purificó por HPLC prep para producir 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo como mezcla de diastereómeros (50 mg, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco apagado. CL/EM (M+18): 700,0; Tiempo de retención de CL: 12,86 min (HPLC analítica Método D); RMN 1H (DMSO-d6, 400 MHz, mezcla de diastereómeros): δ ppm 7,65-7,45 (m), 7,37-7,14 (m), 4,66 (s), 3,79 (s), 3,66 (s), 3,28-3,23 (m), 3,00 (d, J = 15,6 Hz), 2,83-2,75 (m), 2,42-2,35 (m), 2,10-1,99 (m).

Ejemplo 3

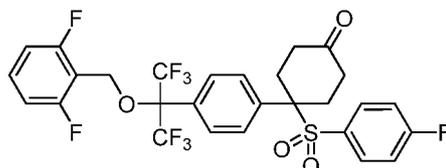
4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona

Etapas A: 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml, a una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno (200 mg, 0,369 mmol, de la Etapa C del Ejemplo 1) en tetrahidrofurano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió acrilato de *tert*-butilo (95 mg, 0,737 mmol) seguido de la adición de *tert*-butóxido de potasio (83 mg, 0,737 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica combinada se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 20 % de acetato de etilo en hexanos, dio el 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo deseado (190 mg) en forma de un sólido gomoso de color blanco apagado, que era puro aproximadamente al 41 % basándose en el análisis de CLEM. Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación.

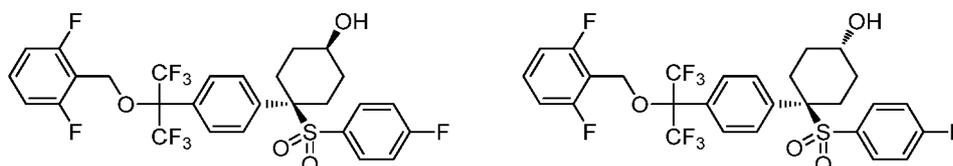
Etapas B: 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona



A una solución del 5-(4-(2-((2,6-difluoro bencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo impuro (190 mg, de la Etapa A) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,16 ml, 2,076 mmol). Después de agitar a 60 °C durante una noche, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (39,3 mg, 17 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+18): 642,2; Tiempo de retención de CL: 16,76 min (HPLC analítica Método D); RMN 1H (DMSO-d6, 400 MHz): δ ppm 7,68-7,57 (m, 5H), 7,35-7,20 (m, 6H), 4,67 (s, 2H), 2,91 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,63-2,43 (m, 2H), 2,36 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H); RMN 19F (376 MHz): δ -69,98, -104,03, -115,00.

Ejemplos 4 y 5

(1*s*,4*s*)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanol. y (1*r*Ar)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanol



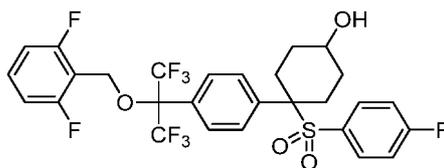
Una mezcla de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-

fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (20 mg, 0,032 mmol, a partir del Ejemplo 3), ácido acético (2,8 µl, 0,048 mmol) y dimetilamina (0,048 ml, 0,096 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (6,0 mg, 0,096 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, El análisis de CLEM mostró que no se observó el producto previsto de la aminación reductora. En su lugar, se formó el producto de alcohol. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: B al 35-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Dos isómeros se aislaron, correspondientes a los Ejemplos 4 y 5. No se determinó la estereoquímica de cada isómero. Datos analíticos para el Ejemplo 4: 14,4 mg (72 % de rendimiento); CL/EM (M+18): 644,3; Tiempo de retención de CL: 2,18 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 2,67 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,32 (td, J = 13,7, 3,0 Hz, 2H), 2,01 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 2H), 1,27 - 1,12 (m, 2H). Datos analíticos para el Ejemplo 5: 2,6 mg (13 % de rendimiento); CL/EM (M+18): 644,4; Tiempo de retención de CL: 2,25 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,06 - 6,95 (m, 4H), 4,71 (s a, 2H), 3,86 (s a, 1H), 2,72 (td, J = 13,7, 3,3 Hz, 2H), 2,39 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 13,8 Hz, 2H).

Ejemplo 6

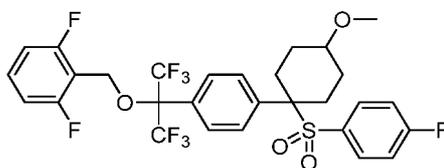
1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxiciclohexil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno

Etap A: 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanol



En una atmósfera inerte, a una solución de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (100 mg, 0,160 mmol, a partir del Ejemplo 3) en etanol (2,5 ml) y tetrahidrofurano (1,3 ml) se añadió borohidruro sódico (6,06 mg, 0,160 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera saturada (25 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanol como una mezcla de dos diastereómeros (90 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+18): 644,2.

Etap B: 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxiciclohexil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno

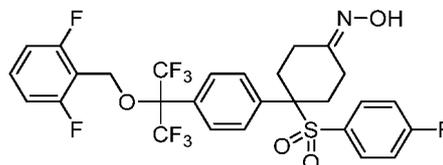


Se añadió hidruro de sodio (1,6 mg, 0,040 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanol (25 mg, 0,040 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (5,7 mg, 0,040 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se inactivó con agua (0,2 ml). El producto en bruto se purificó mediante un sistema de HPLC prep Agilent de fase inversa: Columna X-bridge prep OBD C18 (19X150) mm, 5 µm; disolvente A: acetato amónico 10 mm en agua; disolvente B: Metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el Ejemplo 6 como una mezcla de dos diastereómeros. CL/EM (M+18): 658,0; Tiempo de retención de CL: 2,523 min (HPLC analítica Método G).

Ejemplo 7

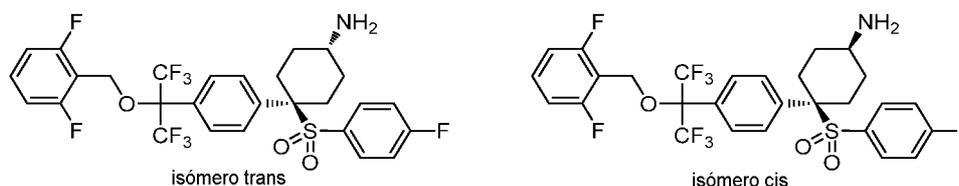
N-((1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)isonicotinamida

5 **Etapa A:** 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona oxima



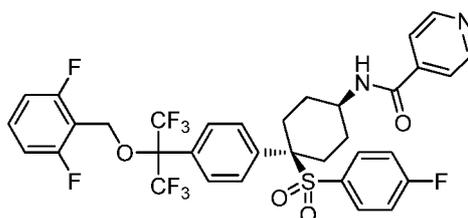
10 A una solución de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (1,20 g, 1,92 mmol, a partir del Ejemplo 3) en etanol (40 ml) se añadió piridina (0,36 ml, 4,420 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (200 mg, 2,88 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 80 °C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para retirar el etanol. El residuo se diluyó con cloroformo (40 ml), agua (30 ml) y ácido clorhídrico 1,5 N (3 ml). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2x30 ml). La capa orgánica combinada se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona oxima (1,0 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco apagado. CL/EM (M+1): 640,2.

20 **Etapa B:** (1r,4r)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina y (1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina



25 A una solución de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona oxima (1,0 g, 1,564 mmol) en metanol (30 ml) se añadió amoníaco (30 ml, solución 2 M en metanol) y níquel Raney (1,005 g, 11,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h en una atmósfera de hidrógeno (vejiga). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite de 1 pulgada (2,54 cm) y se lavó con metanol (2x50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar la mezcla de producto en bruto. Dos diastereómeros de la mezcla se separaron por purificación de SFC para producir (1r,4r)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina (isómero trans, pico 1, 675 mg) en forma de un sólido de color blanco apagado y (1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina (isómero cis, pico 2, 295 mg) en forma de un sólido de color blanco. Datos analíticos para el isómero trans: CL/EM (M+1): 626,2; Tiempo de retención de CL: 14,04 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,60-7,49 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 2,68-2,60 (m, 3H), 2,14 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 0,85 (c, J = 12 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz): δ -70,0, -104,56, -115,01. Datos analíticos para el isómero cis: CL/EM (M+1): 626,2; Tiempo de retención de CL: 14,24 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,59-7,49 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 6H), 4,65 (s, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,65 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,34-1,30 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz): δ -70,03, -104,67, -115,02.

45 **Etapa C:** N-((1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)isonicotinamida

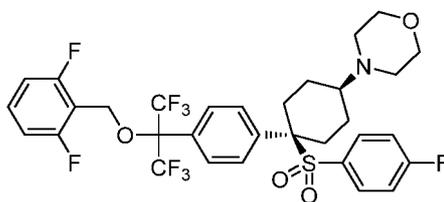


Una mezcla de (1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-

fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina (10 mg, 0,016 mmol), ácido isonicotínico (1,97 mg, 0,016 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (7,07 mg, 0,016 mmol) y base de Hunig (8,38 µl, 0,048 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis de CLEM mostró que la reacción se había completado. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 35-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 7 (7,1 mg, 60 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 731,3; Tiempo de retención de CL: 2,17 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 5H), 7,29 - 7,18 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 3,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,43 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 8

4-((1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)morfolina

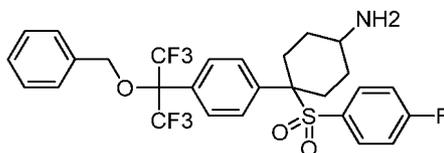


Una solución de N,N-dimetilformamida (0,5 ml) de (1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina (10 mg, 0,016 mmol), 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (15,63 mg, 0,048 mmol) y carbonato potásico (26 mg, 0,188 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El análisis de CLEM mostró que la reacción casi se había completado. La mezcla se diluyó con etanol (1 ml) y se filtró. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 40-100 % durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 8 (4,5 mg, 36 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 696,3; Tiempo de retención de CL: 2,46 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s a, 3H), 2,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,51 (s a, 3H), 2,28 - 2,06 (m, 5H), 1,46 - 1,20 (m, 4H).

Ejemplo 9

N-((1s,4s)-4-(4-(4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)acetamida

Etapas A: 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina

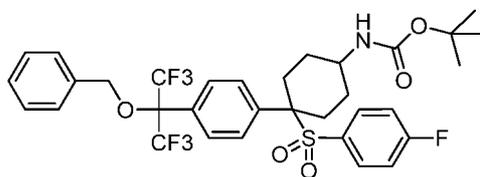


A una solución de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (1,2 g, 2,039 mmol), preparada usando condiciones similares a la síntesis del Ejemplo 3) en etanol (50 ml) se añadió piridina (0,379 ml, 4,69 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,213 g, 3,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C, se agitó durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en cloroformo (25 ml), agua (20 ml) y ácido clorhídrico 1,5 N (2 ml). La capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona oxima en bruto (1,0 g).

A la oxima en bruto (1 g, 1,657 mmol) en metanol seco (75 ml) se añadió una solución de metanol 2 M de amoniaco (0,828 ml, 1,657 mmol) y níquel Raney (1,065 g, 12,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (vejiga) durante 48 h y se filtró a través de un lecho de Celite de 1,5 pulgadas (3,81 cm). El lecho se aclaró con metanol (3x100 ml). La solución de metanol combinada se evaporó a presión reducida para producir 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina en

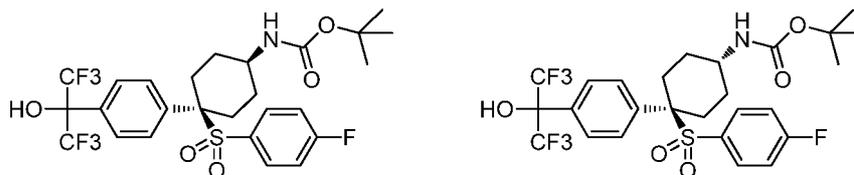
bruto (1,1 g). El análisis de CLEM mostró que el material era puro aproximadamente al 70 %. El producto en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (M+1): 590,2.

Etapa B: 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



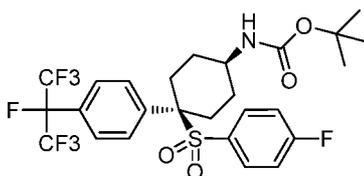
A una solución de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexanamina en bruto de la Etapa A (1 g) en diclorometano (50 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,473 ml, 2,035 mmol) y trietilamina (0,355 ml, 2,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo en bruto (1,2 g). CL/EM (M+18): 634,4.

Etapa C: ((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo y ((1r,4r)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo en bruto de la Etapa B (1 g) en metanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,154 g, 0,145 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó bajo una vejiga de hidrógeno durante 12 h y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se aclaró con metanol (3x100 ml). La solución de metanol combinada se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto (980 mg). Dos diastereómeros de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo se separaron por HPLC prep para dar ((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Pico 1, 318 mg, 37 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco y ((1r,4r)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Pico 2, 440 mg, 51 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco apagado. Datos analíticos del Pico 1: CL/EM (M+18): 617,2; Tiempo de retención de CL: 18,39 min (HPLC analítica Método D); RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,00 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,43 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,23 (t, J = 13,2 Hz, 2H); RMN 19F (DMSO, 376 MHz): δ -73,92, -104,71. Datos analíticos del Pico 2: CL/EM (M+18): 617,2; Tiempo de retención de CL: 18,42 min (HPLC analítica Método D); RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 8,78 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,62 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,06 - 0,98 (m, 2H); RMN 19F (DMSO, 376 MHz): δ -73,89, -104,46.

Etapa D: ((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

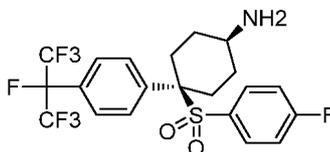


Una suspensión agitada de diclorometano (1 ml) de ((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (155 mg, 0,259 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (0,102 ml, 0,776 mmol) se calentó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante 22 h. La mezcla en bruto se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente a etanol (5 ml) mientras se agitaba y se concentró a presión reducida. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio el producto

deseado en forma de un sólido de color amarillo (141 mg, 91 % de rendimiento). CL/EM (M-56+1): 546,3; Tiempo de retención de CL: 4,635 min (HPLC analítica Método A); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,89 (s a, 1H), 3,76 (s a, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 1,96 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 11H); RMN 19F (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

5

Etapa E: (1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina



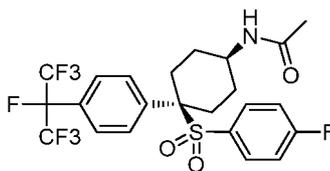
10

Una solución de dioxano 4 M de cloruro de hidrógeno (0,5 ml, 2,000 mmol) se añadió a una solución agitada de ((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (141 mg, 0,235 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar clorhidrato de (1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina en forma de un sólido de color blanquecino (104,9 mg, 83 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 502,3; RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 6,97 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,87 (td, J = 9,3, 4,5 Hz, 2H); RMN 19F (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm

15

20

Etapa F: N-((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)acetamida



25

Se añadió base de Hunig (0,013 ml, 0,074 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de (1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (8 mg, 0,015 mmol) y anhídrido acético (3 mg, 0,029 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 45 min a temperatura ambiente, el análisis de CLEM mostró que la reacción se había completado. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 25-100 % durante 15 minutos, después una parada a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 9 (7,6 mg, 90 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 544,2; Tiempo de retención de CL: 1,94 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 3,83 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,41 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (dd, J = 14,3, 3,3 Hz, 2H), 1,50 (t, J = 13,6 Hz, 2H).

30

35

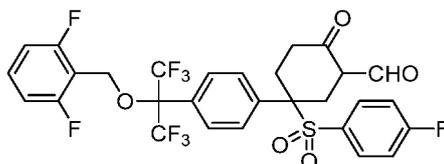
Ejemplo 10

40

5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol

Etapa A: 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarbaldehído

45

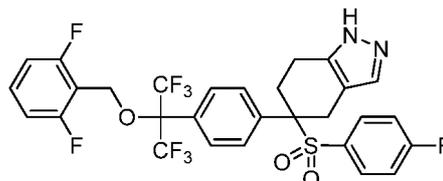


En una atmósfera inerte en un matraz de fondo redondo de 25 ml, a una solución de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (100 mg, 0,160 mmol, a partir del Ejemplo 3) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (44,9 mg, 0,40 mmol,) y formiato de etilo (35,6 mg, 0,480 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua (50 ml) y se

50

extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La capa orgánica combinada se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarbaldehído (75 mg, 71,8 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco. CL/EM (M-1): 651,0; Tiempo de retención de CL: 2,320 min (HPLC analítica Método H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 3,42 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz): -70,20, -102,27, -114,42.

Etapla B: 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol

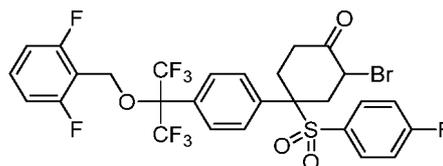


A una solución de 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarbaldehído (75 mg, 0,115 mmol) en ácido acético glacial (3 ml) se añadió hidrazina (0,115 ml, 0,115 mmol). La mezcla se agitó a 115 °C durante 1 h y se concentró. El aceite de color amarillo se neutralizó mediante la adición lenta de bicarbonato sódico saturado (50 ml). La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un sólido gomoso de color blanco apagado. El producto en bruto se purificó por HPLC Preparativa para producir sólidos de color blanco de 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol (30 mg, 40 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 649,2; Tiempo de retención de CL: 2,38 min (HPLC analítica Método H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,35 (s a, 1H), 7,62-7,45 (m, 10H), 7,36-7,18 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 3,29 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 8,8 Hz 1H), 2,85 (dd, J = 16,7, 4,8 Hz, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz): -69,77, - 104,20, -115,03.

Ejemplo 11

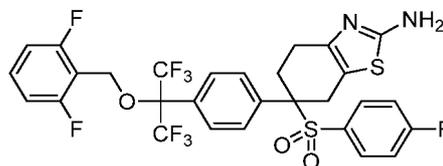
6-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina

Etapla A: 2-bromo-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona



En un matraz de fondo redondo seco de 25 ml, una solución de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (200 mg, 0,320 mmol) en tetrahidrofurano seco (3,0 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera inerte. A eso se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (144 mg, 0,384 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente con agitación constante durante otros 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona en bruto en forma de un sólido amarillento (200 mg). CL/EM (M+18): 720,0.

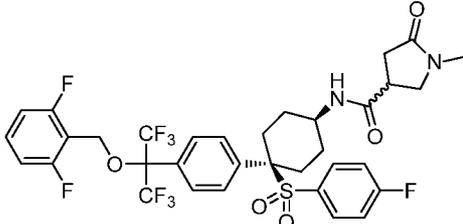
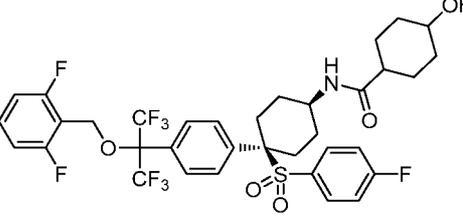
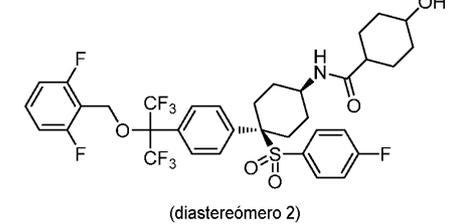
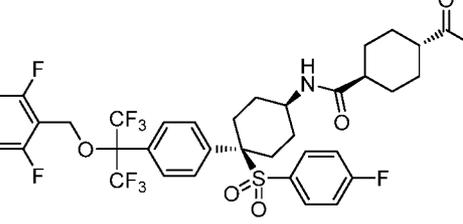
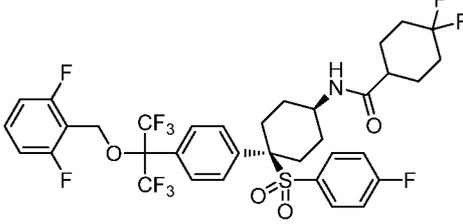
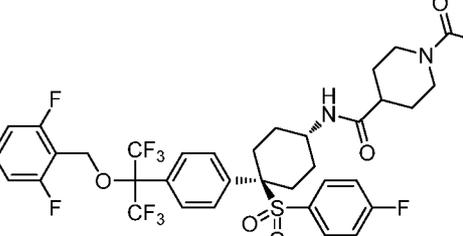
Etapla B: 6-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina

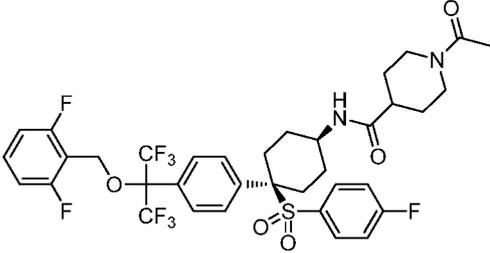
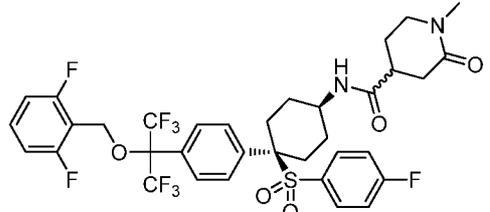
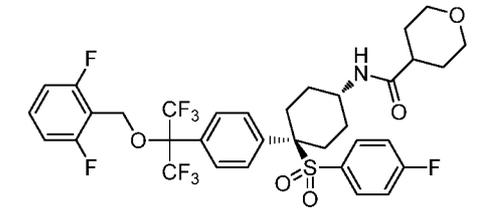
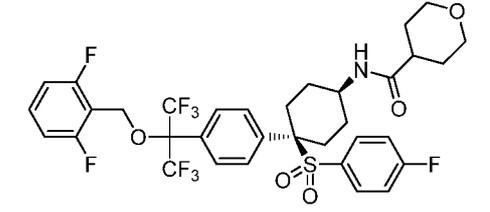
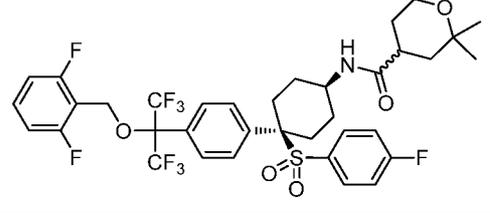
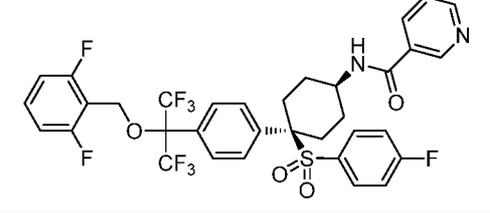
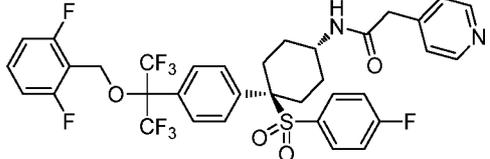


- 5 A una solución de 2-bromo-4-(4-(2-((2,6-difluoro bencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona en bruto de la Etapa A (29 mg) en etanol (4,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte se añadió trietilamina (8,62 μ l, 0,062 mmol) seguido de tiourea (6,28 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de HPLC prep para producir 6-(4-(2-((2,6-difluoro bencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina (8,0 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido de color crema. CL/EM (M+1): 681,0; Tiempo de retención de CL: 11,05 min (HPLC analítica Método D); RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,56-7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 4H), 4,70-4,66 (m, 4H), 3,67 (dt, J = 14,4, 1,6 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H).
- 10
- 15 Los Ejemplos en la **Tabla 1** posteriormente se prepararon de la misma forma que se bosqueja en los ejemplos anteriormente, sustituyendo los intermedios apropiados de amina, alcohol y cetona.

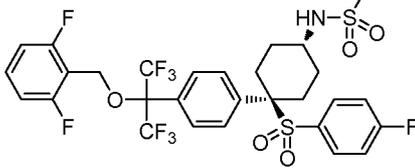
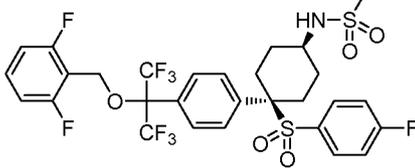
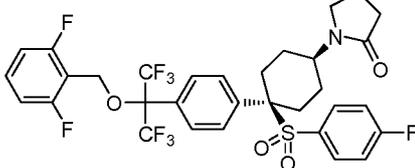
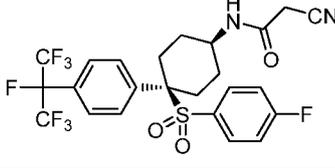
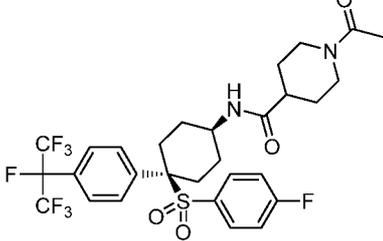
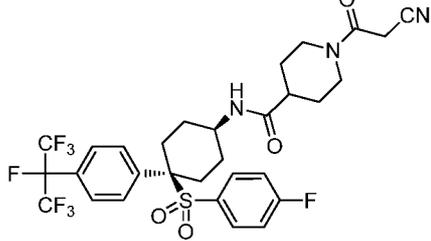
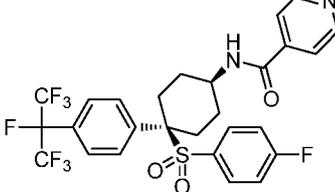
Número de ejemplo	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
12		718,2	2,449	G
13		718,2	2,439	G
14		702,0 (M+18)	2,549	G
15		715,2 (M+18)	2,464	G
16		747,2	2,341	G
17		654,2	2,13	B

18		668,0	2,194	G
19		668,3	2,20	B
20		668,3	2,23	B
21		710,0 (M+18)	2,130	G
22		710,0 (M+18)	2,191	G
23		738,3 (M+18)	2,34	B
24		710,4	2,27	B
25		750,8	11,32	D

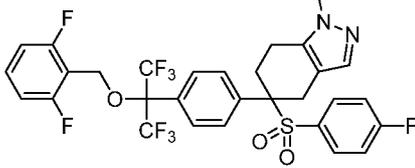
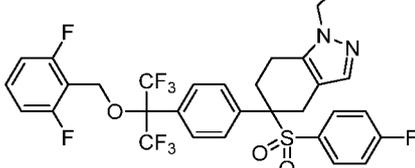
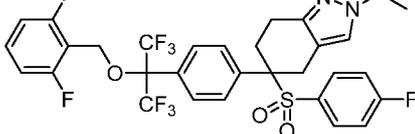
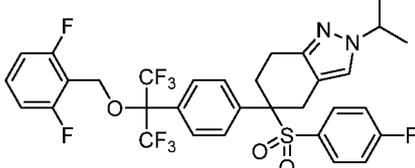
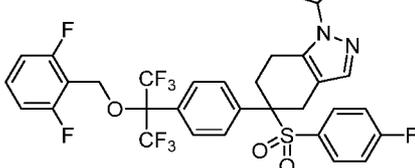
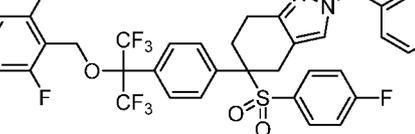
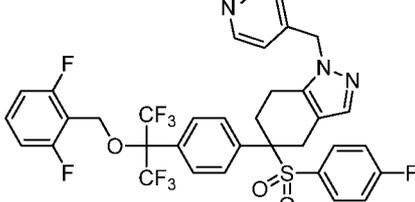
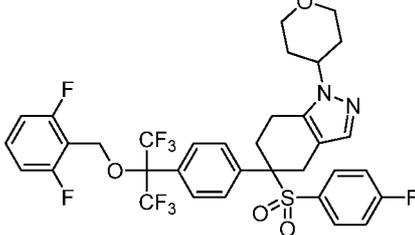
26		751,4	2,18	B
27	 <p>(diastereómero 1)</p>	752,3	2,19	B
28	 <p>(diastereómero 2)</p>	752,3	2,17	B
29		780,3	1,90	B
30		772,5	2,48	B
31		779,5	2,14	B

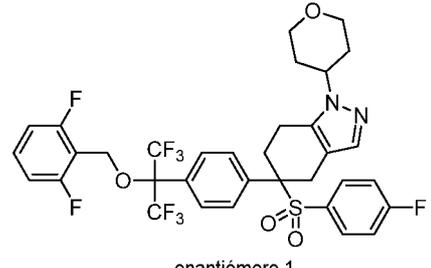
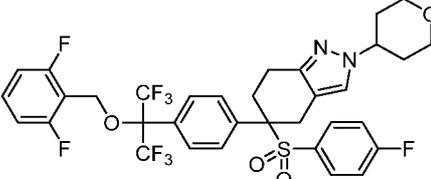
32		779,4	2,20	B
33		765,5	2,18	B
34		738,1	2,209	G
35		738,2	2,252	G
36		766,5	2,39	B
37		731,0	2,256	G
38		745,2	2,134	G

39		745,2	2,203	G
40		745,2	2,190	G
41		720,2	2,13	c
42		734,4	2,25	c
43		701,0 (M+18)	2,261	G
44		701,0 (M+18)	2,295	G
45		739,0	2,115	G
46		739,1	2,147	G

47		721,0 (M+18)	2,168	G
48		721,0 (M+18)	2,208	G
49		694,2	2,24	B
50		586,2 (M+18)	2,01	B
51		655,3	1,94	B
52		697,3 (M+18)	1,96	B
53		607,2	2,04	B

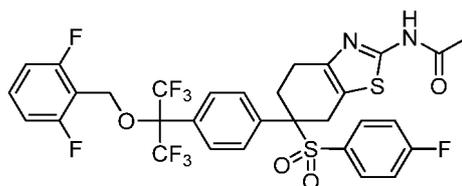
54		607,2	2,01	B
55		608,1	2,05	B
56		608,2	2,08	B
57		608,2	2,09	B
58		608,1	1,97	B
59		621,2	1,96	B
60		615,2	1,97	B
61		663,0	13,59	D

62		663,0	13,67	D
63		677,2	14,29	D
64		677,2	14,25	D
65		691,0	15,53	D
66		691,2	15,17	D
67		740,0	18,56	D
68		740,0	18,73	D
69	 <p style="text-align: center;">enantiómero 2</p>	733,0	13,91	D

70	 <p style="text-align: center;">enantiómero 1</p>	733,0	13,92	D
71		733,0	13,88	D

Ejemplo 72

5 N-(6-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida

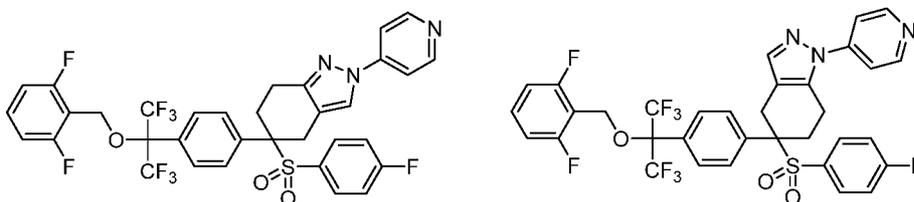


10 A una solución de 6-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-amina (3) (40 mg, 0,059 mmol, Ejemplo 11) en DCM (6,0 ml) se añadió piridina (4,75 µl, 0,059 mmol) seguido de anhídrido acético (5,55 µl, 0,059 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, se secó a presión reducida para retirar el DCM. El residuo gomoso resultante se purificó directamente por HPLC preparativa para obtener N-(6-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida (4,0 mg, 0,009 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+1): 723,0; Tiempo de retención de CL: 22,07 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,56-7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 3,74 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

20

Ejemplos 73 y 74

5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol y 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol



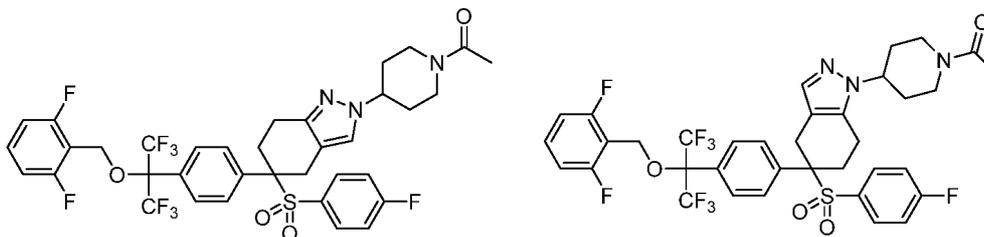
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se recogió 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarbaldehído (1) (85 mg, 0,130 mmol) y AcOH (4 ml). Se añadió clorhidrato de 4-hidrazinilpiridina (18,9 mg, 0,130 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y entonces se calentó a 115 °C y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se concentró como tal para obtener un aceite de color amarillo en bruto, esto se diluyó con 10 ml de solución de bicarbonato. La porción acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir producto en bruto (82 mg) en forma de un aceite gomoso. Los regioisómeros se separaron por HPLC preparativa para producir 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol (Ejemplo 73, 28 mg, 0,039 mmol, 29 % de rendimiento) y 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (Ejemplo 74, 16 mg, 0,022 mmol, 17 % de rendimiento).

Datos analíticos del Ejemplo 73: CL/EM (M+1): 726,0; Tiempo de retención de CL: 18,24 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,58 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 4H), 7,47 - 7,20 (m, 5H), 7,00-6,90 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 3,64 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H).

Datos analíticos del Ejemplo 74: CL/EM (M+1): 726,0; Tiempo de retención de CL: 18,36 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,58 (s, 2H), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,49-7,22 (m, 7H), 7,05-6,87 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 3,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 6,4 Hz, 2H), , 2,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplos 75 y 76

1-(4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)piperidin-1-il)etanona, y 1-(4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarbaldehído (1) (170 mg, 0,261 mmol) se recogió en AcOH (4 ml). A esta mezcla se añadió clorhidrato de 1-(4-hidrazinilpiperidin-1-il)etanona (76 mg, 0,391 mmol) y se calentó a 115 °C durante 1 h con agitación constante. El residuo en bruto de aceite de color amarillo se obtuvo tras la evaporación de los volátiles de la mezcla de reacción. Después, el residuo en bruto se diluyó con 10 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir el producto en bruto como una mezcla de regioisómeros (180 mg en bruto). Los regioisómeros se separaron por purificación de HPLC preparativa para producir 1-(4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)piperidin-1-il)etanona (Ejemplo 75, 8,0 mg, 10,34 μmol, 3,97 % de rendimiento) y 1-(4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)piperidin-1-il)etanona (Ejemplo 76, 56 mg, 0,072 mmol, 27,8 % de rendimiento).

Datos analíticos del Ejemplo 75: CL/EM (M+1): 774,2; Tiempo de retención de CL: 11,88 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,55-7,48 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,99-6,91

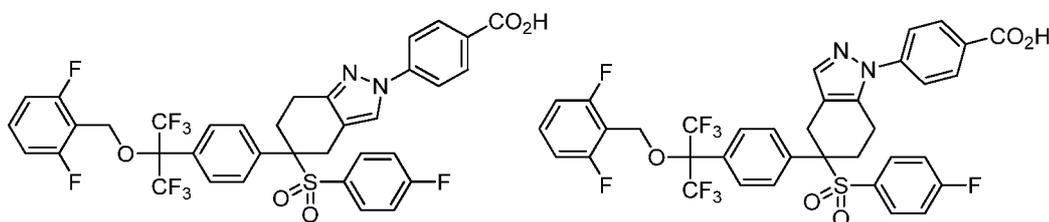
(m, 4H), 4,71 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,08-2,88 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 5H), 1,90-1,73 (m, 2H).

Datos analíticos del Ejemplo 76: CL/EM (M+1): 774,2; Tiempo de retención de CL: 12,09 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,03-6,90 (m, 4H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,99-3,78 (m, 2H), 3,53 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 16,0, 4,8 Hz, 1H), 2,70-2,52 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,13-1,72 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 1H).

10 Ejemplo 77

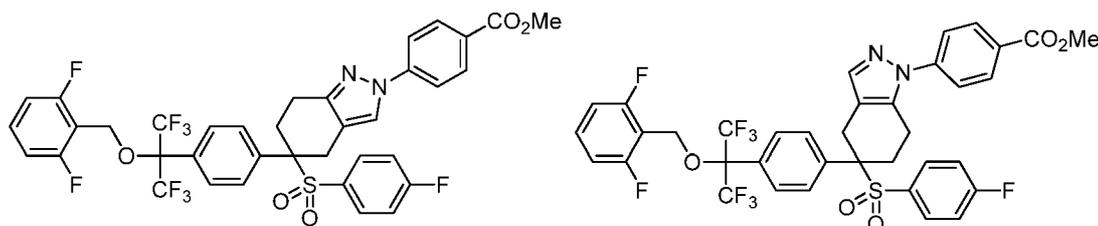
ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoico

15 **EtapA A:** Mezcla de ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoico y ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzoico



20 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se recogió 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-oxociclohexanocarbaldehído (65 mg, 0,100 mmol) en AcOH (4 ml). A esto, se añadió ácido 4-hidrazinilbenzoico (22,73 mg, 0,149 mmol) y se agitó adicionalmente durante 1 h a 115 °C. Tras completarse la reacción, se concentró para obtener un aceite de color amarillo. Este producto en bruto así obtenido se diluyó con 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener producto en bruto (85 mg como una mezcla de regioisómeros) y, como tal, el material en bruto se llevó a la siguiente etapa.

30 **EtapA B:** 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoato de metilo y 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo



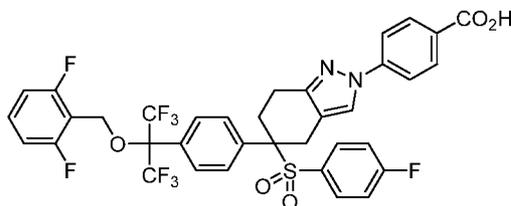
35 De la etapa anterior, el ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoico en bruto (85 mg, 0,111 mmol) y p-TsOH (31,6 mg, 0,166 mmol) se disolvió en 20 ml de metanol. Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h. Tras completarse la reacción, los volátiles se retiraron al vacío para obtener el aceite de color pardo. Se diluyó con 50 ml de solución de bicarbonato y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener producto en bruto. Por purificación prep, los dos regioisómeros se separaron para proporcionar 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoato de metilo (21 mg, 0,027 mmol, 24 % de rendimiento) y 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo (57 mg, 0,073 mmol, 65 % de rendimiento).

45 Datos analíticos de 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoato de metilo: CL/EM (M+1): 783,2; Tiempo de retención de CL: 21,86 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 7,02 - 6,83 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 2H), 2,75-2,45 (m, 2H).

50 Datos analíticos de 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo: CL/EM (M+1): 783,2; Tiempo de retención de CL: 17,07 min

(HPLC analítica Método D); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,05 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,39 - 7,22 (m, 3H), 7,00 - 6,89 (m, 4H), 4,71 (dd, $J = 13,2, 10,0$ Hz 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 2H).

5 **Etapa C:** ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoico

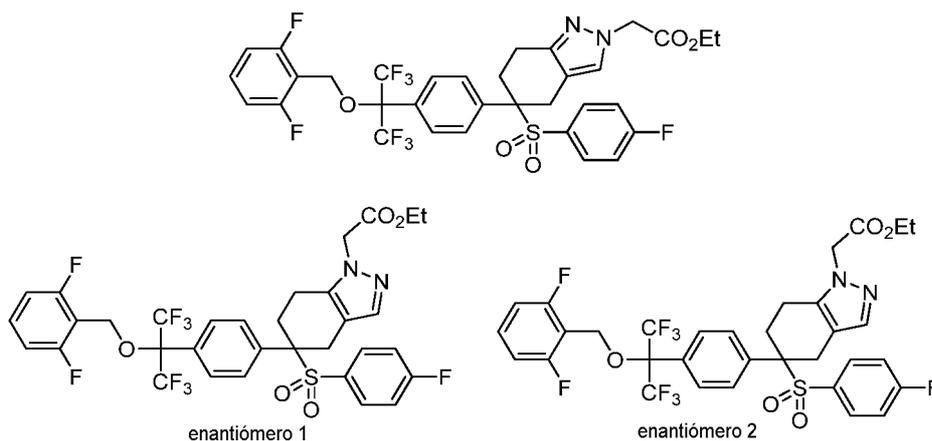


10 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoato de metilo (15 mg, 0,019 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió hidróxido de litio (3,06 mg, 0,128 mmol) en la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró en un rotavapor para retirar la mayor parte del THF para obtener un producto en bruto oleoso. El aceite en bruto se diluyó entonces con 5 ml de agua, se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para generar el producto gomoso en bruto, que se purificó posteriormente por HPLC preparativa para obtener el producto deseado como ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)benzoico (4,5 mg, 5,85 μmol , 30,5 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco. CL/EM (M+1): 769,2; Tiempo de retención de CL: 19,70 min (HPLC analítica Método D); RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 12,92 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,61-7,47 (m, 5H), 7,39- 7,29 (m, 4H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,69 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,16-2,89 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H).

25 **Ejemplo 78**

ácido 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acético

30 **Etapa A:** 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo, y enantiómeros 1 y 2 de 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo



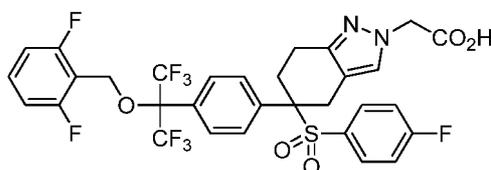
35 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarbaldehído (80 mg, 0,123 mmol) se disolvió en AcOH (4 ml). Se añadió clorhidrato de 2-hidrazinilacetato de etilo (28,4 mg, 0,184 mmol) y se agitó durante 1 h a 115 °C. La masa de reacción se concentró como tal para obtener un aceite de color amarillo en bruto. El aceite en bruto se diluyó con 50 ml de solución de bicarbonato. La capa ac. se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar una mezcla en bruto (85 mg). El compuesto en bruto se purificó por un método de SFC para producir 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (30 mg, 0,041 mmol, 33 % de rendimiento), enantiómero 1 de 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (16 mg, 0,022 mmol, 17 % de rendimiento) y enantiómero 2 de 2-(5-

(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (20 mg, 0,027 mmol, 22 % de rendimiento).

5 Datos analíticos de 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45-7,20 (m, 6H), 7,00-6,89 (m, 4H), 4,86-4,63 (m, 4H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10 Datos analíticos de enantiómero 1 de 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45-7,22 (m, 6H), 7,00-6,87 (m, 4H), 4,75-4,50 (m, 4H), 4,03 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,31 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,85-2,61 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

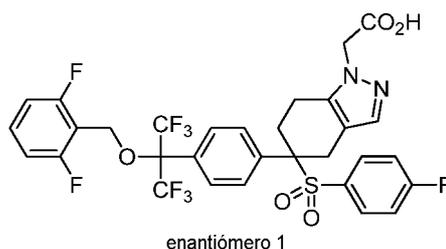
15 **Etapla B:** ácido 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acético



20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acetato de etilo (30 mg, 0,041 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió LiOH (2,445 mg, 0,102 mmol) a la mezcla y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El THF se evaporó de la mezcla de reacción y la parte acuosa residual se diluyó con 10 ml de solución de HCl 1,5 N. La parte ac. total se extrajo con 3 x 15 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y con la evaporación produce producto en bruto (28 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC prep para tener
25 ácido 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acético puro (7,32 mg, 10,36 μmol, 25 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco. CL/EM (M+1): 707,0; Tiempo de retención de CL: 18,07 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,60 (s a, 1H), 7,60-7,45 (m, 6H), 7,39-7,15 (m, 6H), 4,80-4,62 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 16,4, 9,2 Hz, 1H), 2,40-2,18 (m, 2H).

30 Ejemplo 79

35 ácido 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético, enantiómero 1



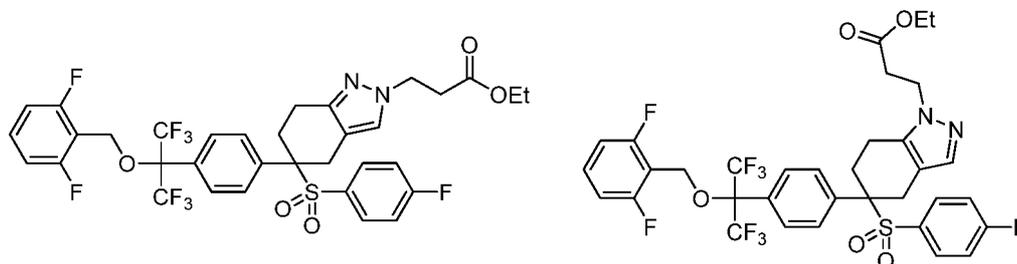
40 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió enantiómero 1 de 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (14 mg, 0,019 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió LiOH (1,141 mg, 0,048 mmol) a la mezcla y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El THF se evaporó de la mezcla de reacción y la parte acuosa residual se diluyó con 10 ml de solución de HCl 1,5 N. La parte ac. total se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y con la evaporación produce producto en bruto (13 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC Preparativa para tener
45 ácido 2-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético puro (4,89 mg, 6,92 μmol, 36 % de rendimiento) en forma de sólidos de color blanco. CL/EM (M+1): 707,2; Tiempo de retención de CL: 18,07 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,80 (s a, 1H), 7,60-7,53 (m, 5H), 7,48-7,16 (m, 7H), 4,65-4,60 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,47-2,12 (m, 2H).

50 Ejemplo 80

ácido 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)propanoico

EtapA A: 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)propanoato de etilo y 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)propanoato de etilo

5

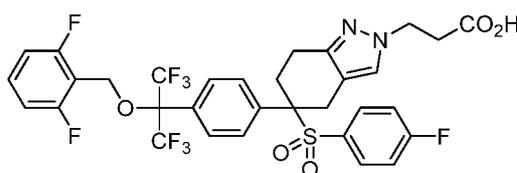


En un matraz de 25 ml, en una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 5-(4-(2-((2,6-difluoro bencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol (250 mg, 0,385 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 3-bromopropanoato de etilo (84 mg, 0,463 mmol) y se agitó durante 3 h a 115 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 15 ml de agua y entonces se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener producto en bruto. Se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto deseado como una mezcla de dos isómeros (120 mg). La separación adicional por SFC quiral dio 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)propanoato de etilo (pico 1, 21 mg, 0,028 mmol, 7 % de rendimiento) y 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluoro fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)propanoato de etilo (pico 2, 20 mg, 0,027 mmol, 7 % de rendimiento).

Datos analíticos de 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)propanoato: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,20 (m, 6H), 7,00-6,88 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,33-4,20 (m, 2H), 4,08 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Datos analíticos de 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluoro fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)propanoato de etilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,22 (m, 6H), 7,00-6,90 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,95 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,85-2,60 (m, 3H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

EtapA B: ácido 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)propanoico

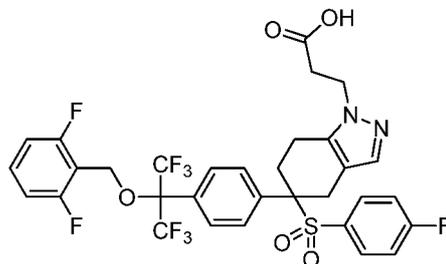


3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluoro-fenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)propanoato de etilo (20 mg, 0,027 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano(3 ml) y se añadió LiOH (1,280 mg, 0,053 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se trató con 10 ml de solución de agua. La porción acuosa se acidificó a pH = 6,0 mediante solución de HCl 1,5 N y se trató con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para generar producto en bruto (22 mg). Entonces se purificó por HPLC preparativa para generar ácido 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)propanoico puro (7,0 mg, 9,71 μmol, 36 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 721,0; Tiempo de retención de CL: 17,78 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,55-7,46 (m, 6H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,17-7,05 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,59 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 3H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,48-2,25 (m, 1H).

Ejemplo 81

ácido 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)propanoico

5



Seguindo unas condiciones similares al Ejemplo 80, se sintetizó ácido 3-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)propanoico. CL/EM (M+1): 721,0; Tiempo de retención de CL: 17,87 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,63-7,37(m, 8H), 7,20-7,00 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,22-3,01 (m, 2H), 2,80-2,51 (m, 3H), 2,49-2,30 (m, 1H).

10

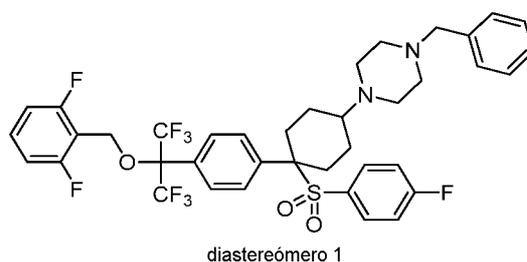
Ejemplo 82

15

1-(4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona, diastereómero 1

Etapa A: 1-bencil-4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina, diastereómero 1

20



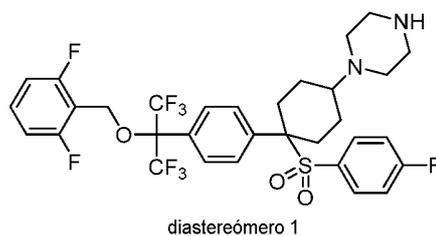
A una solución agitada de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina, diastereómero 1 (200 mg, 0,320 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (74,2 mg, 0,320 mmol) seguido de DIPEA (0,168 ml, 0,959 mmol), se agitó la solución de color amarillo pálido resultante at 50 °C durante una noche. Tras completarse, los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (25 ml), se lavó con agua (20 ml), solución de salmuera saturada (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatograma combi-flash ISCO (eluyendo con 5 % metanol en cloroformo) para generar 1-bencil-4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina, diastereómero 1 (10 mg, 0,012 mmol, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+1): 785,2; Tiempo de retención de CL: 10,16 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,65-7,45 (m, 5H), 7,32-7,12 (m, 11H), 4,66 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,74-2,58 (m, 3H), 2,39-2,17 (m, 8H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,92 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,05-0,77 (m, 2H).

25

30

35

Etapa B: 1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina, diastereómero 1

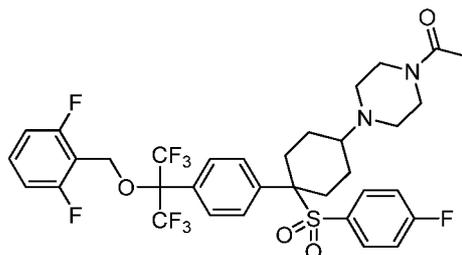


40

A una solución de 1-bencil-4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-

fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina, diastereómero 1 (20 mg, 0,025 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió Pd/C (0,027 mg, 0,255 μ mol). Se desgasificó la solución aplicando vacío y se sometió a un ciclo de vacío-relleno con nitrógeno dos veces. Después, la mezcla se agitó bajo gas hidrógeno (usando balón) durante 2 h. Tras completarse, la mezcla se filtró y se lavó con ácido acético (2 x 10 ml). El filtrado transparente se concentró al vacío para obtener un sólido gomoso transparente. El material gomoso se disolvió en acetonitrilo (1 ml), se añadió HCl 1 N y se agitó durante 5 min. Esta mezcla se liofilizó directamente para producir sólidos de color blanco de 1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina.HCl, diastereómero 1 (18 mg, 0,025 mmol, 97 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 695,2.

- 10 **Etapa C:** 1-(4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona, diastereómero 1

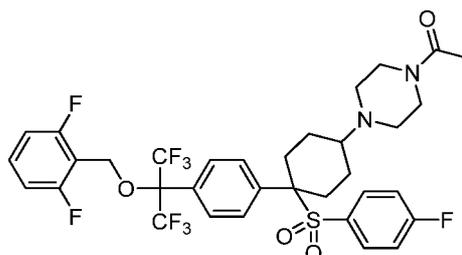


diastereómero 1

- 15 A una suspensión de 1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina.HCl, diastereómero 1 (20 mg, 0,029 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et₃N (4,01 μ l, 0,029 mmol) seguido de Ac₂O (2,72 μ l, 0,029 mmol) y se agitó la solución de color amarillo pálido resultante a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se sometió a HPLC prep para su purificación para proporcionar 1-(4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona, diastereómero 1 (10 mg, 0,014 mmol, 47,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+1): 737,2; Tiempo de retención de CL: 9,47 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,58-7,49 (m, 5H), 7,25-7,20 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 3,32-3,28 (s a, 4H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 5H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,92 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,05-0,77 (m, 2H).

25 Ejemplo 83

1-(4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona, diastereómero 2



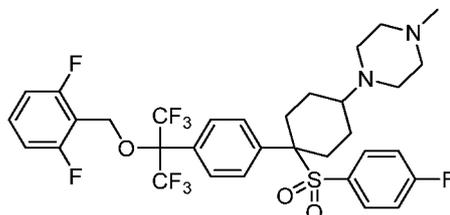
diastereómero 2

- 30 Siguiendo unas condiciones similares al Ejemplo 82, se sintetizó 1-(4-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona, diastereómero 2. CL/EM (M+1): 737,0; Tiempo de retención de CL: 9,60 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,65-7,55 (m, 5H), 7,30-7,20 (m, 6H), 4,65 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,20-3,03 (s a, 3H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 4H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 4H), 1,14 (s, 2H).

Ejemplo 84

1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)-4-metilpiperazina, diastereómero 2

5



diastereómero 2

1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina, diastereómero 2 se hizo reaccionar con paraformaldehído y borohidruro sódico en trifluoroetanol para proporcionar 1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)-4-metilpiperazina, diastereómero 2. CL/EM (M+1): 709,2; Tiempo de retención de CL: 9,15 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,71-7,60 (m, 2H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 4H), 4,78-4,73 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 3H), 2,37-2,26 (m, 5H), 2,23-2,11 (m, 4H), 1,93-1,90 (m, 3H), 1,52-1,40 (m, 3H), 1,39-1,23 (m, 2H).

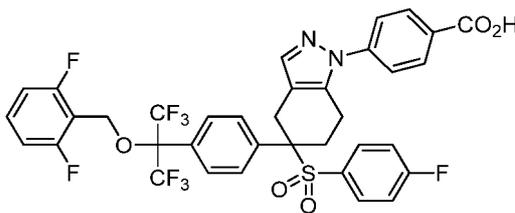
10

15

Ejemplo 85

ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzoico

20



Si siguiendo unas condiciones similares a la Etapa C del Ejemplo 77, 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo se convirtió en ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)benzoico (31 mg, 0,04 mmol, 63 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 769,2; Tiempo de retención de CL: 19,56 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,12-8,10 (m, 2H), 7,50-7,43 (t, 3H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 3H), 7,00-6,86 (m, 4H), 4,70 (dd, J = 12,4, 10,0 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 2H).

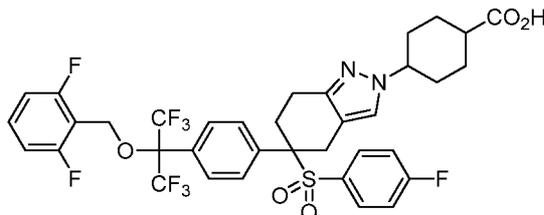
25

30

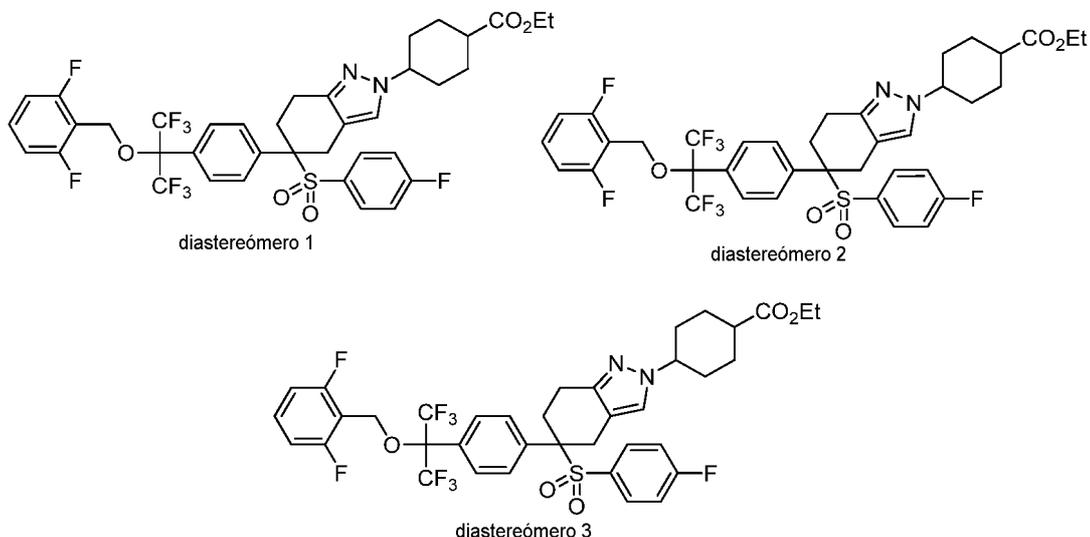
Ejemplo 86

ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1

35



diastereómero 1

Etapa A: 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo, diastereómeros 1, 2 y 3

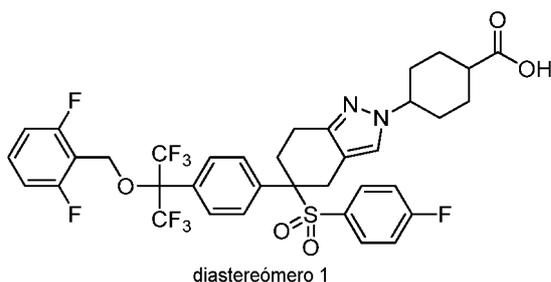
5

A una solución agitada de 5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-oxociclohexanocarbaldehído (1 g, 1,533 mmol) en ácido acético (25 ml) se añadió 4-hidrazinilciclohexanocarboxilato de etilo (0,714 g, 3,83 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 115° C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a alto vacío (para retirar el exceso de AcOH) y entonces mezcla de reacción se inactivó con 10 % de solución de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener 2,0 g de un líquido gomoso de color amarillo claro de producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando combiflash (se usó una columna Red-Sep de 40 g y se eluyó con 30 % de acetato de etilo en hexano) para obtener el producto deseado (0,650 g, 0,833 mmol, 54 % de rendimiento) como mezcla de diastereómeros. La mezcla se purificó por SFC para generar diastereómero 1 (170 mg, 0,217 mmol, 14 % de rendimiento) y la mezcla A (150 mg, 0,191 mmol, 12 % de rendimiento). La mezcla A se purificó adicionalmente en SFC para generar diastereómero 2 (pico 1, 25 mg) y diastereómero 3 (pico 2, 40 mg).

Diastereómero analítico 1: CL/EM (M+1): 803,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,51 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,02-6,88 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (c, J = 7,13 Hz, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,21-1,99 (m, 4H), 1,78-1,46 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

Diastereómero analítico 2: CL/EM (M+1): 803,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,58-7,48 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 3H), 4,30-7,19 (m, 3H), 7,00-6,88 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,14 (c, J = 7,20 Hz, 2H), 4,06-3,92 (m, 1H), 3,55 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,09-2,83 (m, 2H), 2,71-2,51 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 4H), 1,73-1,43 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

Diastereómero analítico 3: CL/EM (M+1): 803,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,51 (d, J = 8,41 Hz, 2H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,34 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02-6,82 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (c, J = 7,40 Hz, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,53 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,09-2,87 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 4H), 1,78-1,44 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

Etapa B: ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1

40

A temperatura ambiente, una solución de LiOH.H₂O (24,31 mg, 0,579 mmol) en H₂O (3 ml) se añadió a una solución etanólica (3 ml) de 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo, diastereómero 1 (155 mg, 0,193 mmol) y se agitó durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el etanol en exceso se retiró a alto vacío para generar residuo en bruto.

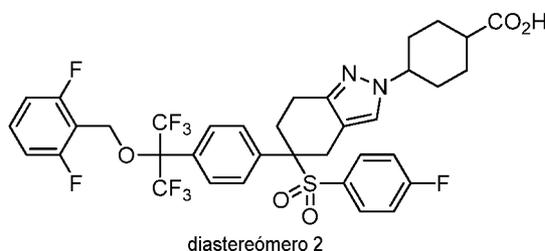
5 El residuo así obtenido se disolvió en 20 ml de agua y se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml). La capa acuosa restante se neutralizó con ácido cítrico (pH ~ 6-7, se supervisó por papel de pH) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa de DCM combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el ácido deseado en bruto (200 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener sólidos de color blanco de ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1 (85 mg, 0,109 mmol, 56,3 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 775,2; Tiempo de retención de CL: 18,79 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,12 (s a, 1H), 7,64-7,44 (m, 6H), 7,40-7,13 (m, 6H), 4,61 (s, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,58 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,00 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 4H) 1,68-1,51 (m, 2H) 1,50-1,35 (m, 2H).

15

Ejemplo 87

ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 2

20



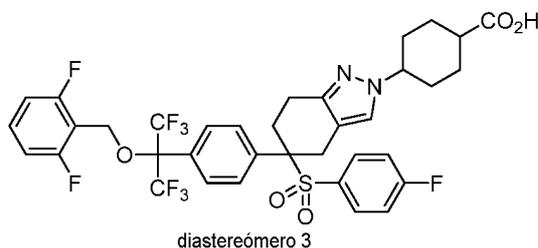
25 Siguiendo unas condiciones descritas en la Etapa B del Ejemplo 86, 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo, diastereómero 2 (25 mg, 0,031 mmol) se convirtió en ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 2 (12 mg, 15,3 μmol, 49 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 775,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,00 (s a, 1H), 7,64-7,44 (m, 6H), 7,39-7,14 (m, 6H), 4,62 (s, 2H), 3,97-3,83 (m, 1H), 3,58 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 16,0, 4,5 Hz, 1H), 2,48-2,20 (m, 3H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,57-1,40 (m, 2H).

30

Ejemplo 88

35 ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 3

35



40 Siguiendo unas condiciones descritas en la Etapa B del Ejemplo 86, 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxilato de etilo, diastereómero 3 (40 mg, 0,050 mmol) se convirtió en ácido 4-(5-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 3 (25 mg, 0,032 mmol, 64 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 775,2; Tiempo de retención de CL: 18,79 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,12 (s a, 1H), 7,65-7,44 (m, 6H), 7,41-7,30 (m, 4H), 7,29-7,17 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,00-3,86 (m, 1H), 3,58 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 4H) 1,70-1,50 (m, 2H) 1,50-1,35 (m, 2H).

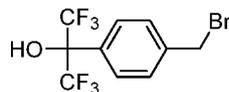
45

Ejemplos 89 y 90

4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexanocarbonitrilo, diastereómeros 1 y 2

5

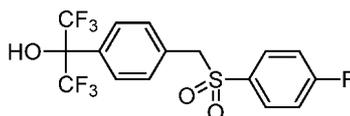
Etapa A: 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



10 Se añadieron N-bromosuccinimida (13,79 g, 77 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,025 g, 0,155 mmol) a una solución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol (20,00 g, 77 mmol) en tetracloruro de carbono (80 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se aclaró con éter y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con éter (100 ml) y hexanos (50 ml), se agitó durante 15 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar el producto en bruto como un líquido de color castaño (27,07 g). El análisis de RMN de 1H mostró una relación molar 69:15:16 del 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseado, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol y 2-(4-(dibromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol sin reaccionar. La mezcla se usó sin purificación adicional, suponiendo ~70 % de pureza del 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseado.

15

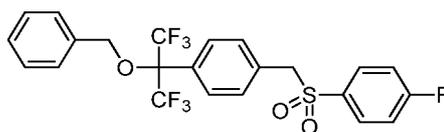
Etapa B: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((fenilsulfonil)metil)fenil)propan-2-ol



25 Se añadió 4-fluorobencenosulfinato de sodio (12,62 g, 69,3 mmol) en porciones pequeñas a una solución agitada de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (20,00 g, puro al ~70 % de la Etapa A) en N,N-dimetilformamida (80 ml). La mezcla se calentó ligeramente durante la adición. Después de 6 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1 l), se lavó con agua (3x200 ml) y salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se trituró con hexanos (400 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((fenilsulfonil)metil)fenil)propan-2-ol en forma de un sólido de color blanco (14,84 g, 82 % de rendimiento). CL/EM (M+23): 439,2; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,59 (s, 1H).

30

Etapa C: 1-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(((4-fluorofenil)sulfonil)metil)benceno



Una mezcla de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluorofenil)sulfonil)metil)fenil)propan-2-ol (14,84 g, 35,6 mmol), bromuro de bencilo (6,71 g, 39,2 mmol) y carbonato potásico (14,78 g, 107 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (100 ml), se diluyó con acetato de etilo (800 ml), se lavó con agua (2x200 ml) y salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (40 ml), se trituró con hexanos (500 ml), se agitó durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar un primer lote de 1-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(((4-fluorofenil)sulfonil)metil)benceno en forma de un sólido de color amarillo (14,239 g). El filtrado se concentró. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 5-30 % de acetato de etilo en hexanos, dio el segundo lote del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,480 g). El rendimiento combinado del producto es 87 %. CL/EM (M+18): 524,3; Tiempo de retención de CL: 4,486 min (HPLC analítica Método A); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,34 (s, 2H).

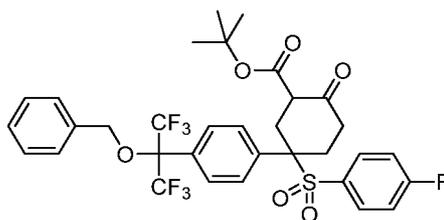
40

Etapa D: 5-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-oxociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

45

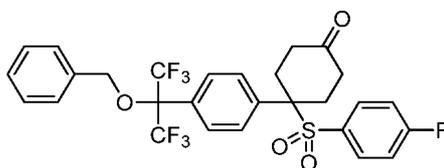
50

55



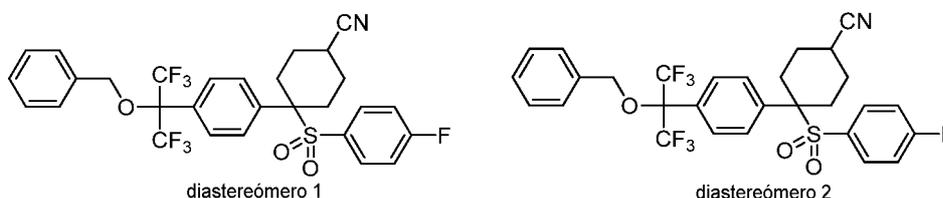
En un matraz de fondo redondo seco de 500 ml, a una solución de 1-(2-(benziloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)benceno (5 g, 9,87 mmol) en THF (125 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió *terc*-butóxido de potasio (3,32 g, 29,6 mmol) seguido de acrilato de *terc*-butilo (3,15 ml, 21,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 3 h. Tras completarse la reacción, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), la capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un aceite de color pardo (peso en bruto 6,8 g). El producto en bruto se purificó por cromatograma combi-flash (columna de sílice red-sep de 40 g, eluyendo con 10-15 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-(4-(2-(benziloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (5 g, 4,50 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (M+18): 706,2.

15 **Etapa E:** 4-(4-(2-(benziloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona



A una solución de 5-(4-(2-(benziloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-5-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-oxociclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (5 g, 5,08 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió TFA (4,70 ml, 61,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatograma combi-flash (columna de 24 g Red-Sep, eluyendo con 20 - 24 % de acetato de etilo en éter de pet.) para producir 4-(4-(2-(benziloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (2,5 g, 4,25 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco apagado. CL/EM (M+18): 606,3; Tiempo de retención de CL: 20,15 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,63 (d, J = 8,47 Hz, 2H), 7,46-7,32 (m, 7H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,74 (td, J = 13,7, 4,39 Hz, 2H), 2,61-2,49 (m, 2H) 2,31-2,15 (m, 2H).

30 **Etapa F:** 4-(4-(2-(benziloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanocarbonitrilo, diastereómeros 1 y 2



35 A una solución de TOSMIC (66,3 mg, 0,340 mmol) en DME (2,5 ml) a -60 °C, se añadió *t*-butóxido de potasio (95 mg, 0,850 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió 4-(4-(2-(benziloxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (100 mg, 0,170 mmol) a la mezcla de reacción anterior y la agitación se continuó a la misma temperatura durante otros 30 min. Entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 ml) a la mezcla y se calentó a 60 °C con agitación continua durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó vertiendo la totalidad de la mezcla en una solución saturada de ácido cítrico (15 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar producto en bruto (167 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa y posteriormente los diastereómeros se separaron por SFC para proporcionar diastereómero 1 (pico 1, 5 mg, 7,36 μmol, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco y diastereómero 2 (pico 2, 7 mg, 10,30 μmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

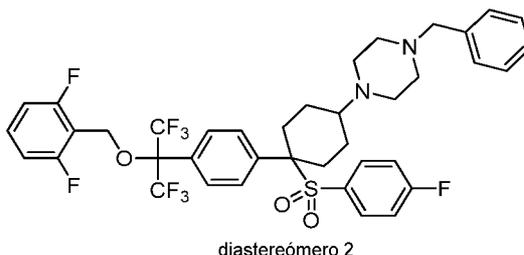
Datos analíticos del diastereómero 1: CL/EM (M+18): 629,2; Tiempo de retención de CL: 21,06 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,61 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 7,53-7,35 (m, 7H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,94-

6,83 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,02 (s a, 1H), 2,73 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,55 (td, J = 13,8, 3,5 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,67-1,48 (m, 2H).

- 5 Datos analíticos del diastereómero 2: CL/EM (M+18): 629,2; Tiempo de retención de CL: 20,76 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,63 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,50-7,33 (m, 7H), 7,20-7,11 (m, 2H), 6,90-6,78 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,96-2,69 (m, 3H), 2,39-2,08 (m, 4H), 1,59-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 91

- 10 1-bencil-4-(4-(2-((2,6-difluorobenciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina, diastereómero 2

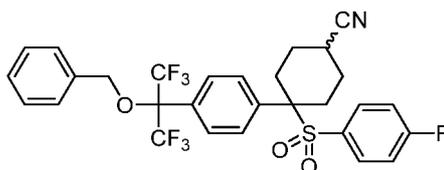


- 15 Siguiendo unas condiciones descritas para Etapa A del Ejemplo 82, 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanamina, diastereómero 2 se convirtió en 1-bencil-4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)piperazina, diastereómero 2. CL/EM (M+1): 785,2; Tiempo de retención de CL: 17,10 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,58-7,50 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 6H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 2H), 7,01-6,82 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,47-3,34 (m, 7H), 3,08 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 2,52 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,14-1,92 (m, 5H).

Ejemplo 92

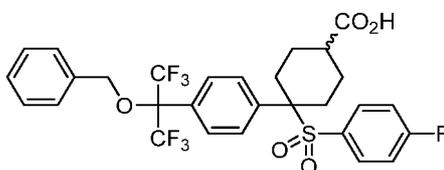
- 25 ácido 4-(4-(4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1

Etapa A: 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanocarbonitrilo



- 30 A una solución de TOSMIC (83 mg, 0,425 mmol) en DME (5,0 ml) a -60 °C en una atmósfera inerte, se añadió t-butoxido de potasio (95 mg, 0,850 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 min. Entonces se añadió 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanona (125 mg, 0,212 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a -60 °C durante otros 30 min. Se dejó calentar a temperatura ambiente. Tras completarse, la mezcla de reacción se inactivó vertiendo la totalidad de la mezcla en una solución saturada de ácido cítrico (15 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar producto en bruto (215 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa y se aisló el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros.

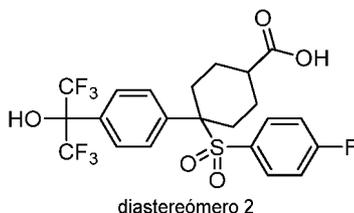
Etapa B: ácido 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexanocarboxílico



- 45 Se añadió lentamente HCl concentrado (1,0 ml) a una solución de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-

il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexanocarbonitrilo (400 mg, 0,667 mmol) en dioxano (10 ml). La suspensión resultante se calentó a 100 °C en condiciones de tubo sellado durante 12 h. Tras completarse la reacción, todos los volátiles se retiraron a presión reducida, se secó al vacío para proporcionar ácido 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexanocarboxílico (450 mg, 0,291 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso. CL/EM (M+18): 636,1.

Etapa C: ácido 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1



10

A una solución de ácido 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexanocarboxílico (400 mg, 0,647 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió Pd/C (68,8 mg, 64,7 μmol) y se agitó a presión atmosférica usando una vejiga de hidrógeno durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con ácido acético (2 x 10 ml). El filtrado transparente combinado se concentró a sequedad para proporcionar un producto gomoso en bruto como mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa de fase inversa para dar ácido 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1 (pico 1, 200 mg, 0,378 mmol, 25 % de rendimiento) y ácido 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 2 (pico 2, 202 mg, 0,382 mmol, 25 % de rendimiento).

20

Datos analíticos de ácido 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1: CL/EM (M+18): 546,2; Tiempo de retención de CL: 9,67 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,82 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 4H), 2,49-2,44 (m, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H).

25

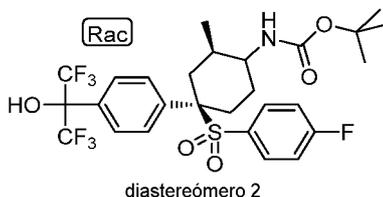
Datos analíticos de ácido 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 2: CL/EM (M+18): 546,2; Tiempo de retención de CL: 9,54 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,18 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 4H), 2,73-2,72 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97 - 1,94 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 2H).

30

Ejemplo 93

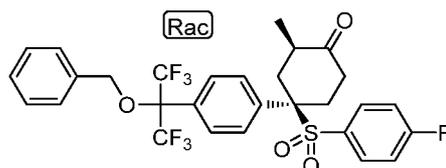
((2R,4R)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilciclohexil)carbamato de rac-*tert*-butilo, diastereómero 2

35



Etapa A: rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-metilciclohexanona

40

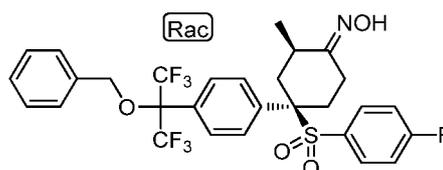


Una solución de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)ciclohexanona (2,5 g, 4,25 mmol) en THF (75 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera inerte. A eso se añadió LHMDs [1 M en tolueno] (6,37 ml, 6,37 mmol) gota a gota y se agitó la solución de color amarillo pálido resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. La temperatura se dejó entonces alcanzar gradualmente -33 °C. Se añadió yoduro de metilo

45

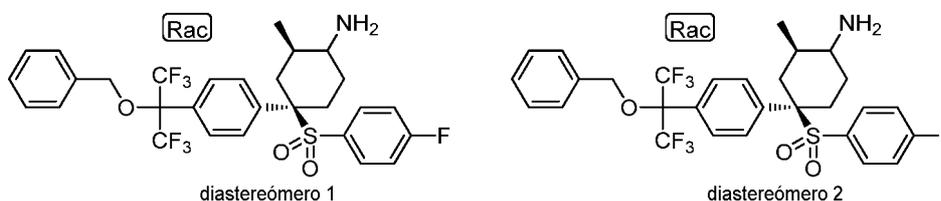
(0,531 ml, 8,50 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a -33 °C durante otra hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente; la agitación se continuó durante otras 18 h. La reacción se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatograma combi-flash ISCO (se usó una columna de sílice red-sep de 120 g y se eluyó con 30 % de acetato de etilo en éter de pet.) para proporcionar rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanona (800 mg, 1,328 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+18): 620,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,65 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7,54-7,34 (m, 8H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,07-6,90 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,73 (td, J = 13,9, 4,5 Hz, 1H) 2,60-2,38 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H) 1,18-1,06 (m, 3H).

Etapla B: rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanona oxima



A una solución de rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanona (800 mg, 1,328 mmol) en etanol (20 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (185 mg, 2,66 mmol); la solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida seguido de secado a sequedad a alto vacío para proporcionar rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanona oxima (800 mg, 1,295 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM (M+1): 618,2.

Etapla C: rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanamina, diastereómeros 1 y 2

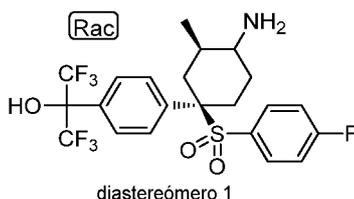


A una solución agitada de rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanona oxima (1,0 g, 1,619 mmol) en solución metanólica 4 M de amoníaco (50 ml) se añadió níquel Raney [1 g] y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (vejiga) durante 4 h. Después del consumo completo de material de partida, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol, el filtrado transparente combinado se concentró a presión reducida para obtener mezcla de diastereómeros en forma de un sólido de color blanco (1,0 g). La mezcla de diastereómeros se separó por SFC para proporcionar rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanamina, diastereómero 1 (pico 1, 400 mg, 0,663 mmol, 41 % de rendimiento) y rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanamina, diastereómero 2 (pico 2, 120 mg, 0,200 mmol, 12 % de rendimiento).

Datos analíticos del diastereómero 1: CL/EM (M+1): 604,2; Tiempo de retención de CL: 9,54 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,57-7,46 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 2,67-2,65 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 0,98 (s, 4H), 0,91 (d, J = 13,5 Hz, 1H).

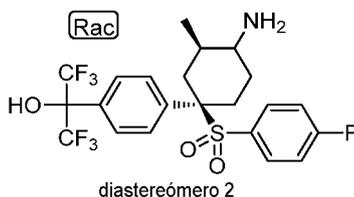
Datos analíticos del diastereómero 2: CL/EM (M+1): 604,2; Tiempo de retención de CL: 9,54 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,57-7,47 (m, 4H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,27-7,19 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 2,78 (s a, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,65 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,88 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

Etapla D: rac-2-(4-((1R,3R)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, diastereómero 1



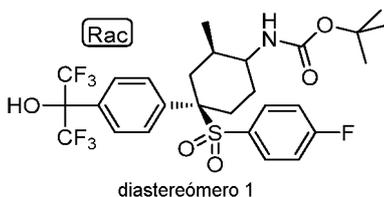
A una solución de rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanamina, diastereómero 1 (350 mg, 0,580 mmol) en ácido acético (25 ml) se añadió Pd/C (61,7 mg, 0,580 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a presión de hidrógeno (presión de vejiga) durante 2 h. Después de que se completara, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con ácido acético (2 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a sequedad para proporcionar un sólido gomoso de color blanco apagado. El material gomoso así obtenido se disolvió en acetonitrilo [10 ml], se añadió solución de HCl 1 N [10 ml] y se liofilizó para proporcionar clorhidrato de rac-2-(4-((1R,3R)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, diastereómero 1 (350 mg, 0,636 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+1): 514,2.

Etapla E: rac-2-(4-((1R,3R)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, diastereómero 2



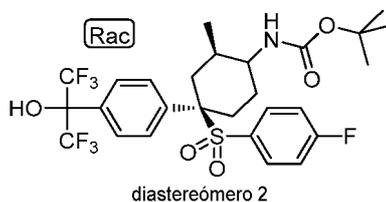
Seguindo unas condiciones descritas en la Etapa D, rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-2-metilciclohexanamina, diastereómero 2 se juntó con clorhidrato de rac-2-(4-((1R,3R)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, diastereómero 2. CL/EM (M+1): 514,2.

Etapla F: ((2R,4R)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilciclohexil)carbamato de rac-*tert*-butilo, diastereómero 1



A clorhidrato de rac-2-(4-((1R,3R)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, diastereómero 1 (315 mg, 0,573 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió Et₃N (0,240 ml, 1,718 mmol) seguido de Boc₂O (0,160 ml, 0,687 mmol) y la solución trasparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse la reacción, se secó a presión reducida para retirar el diclorometano y la trietilamina sin reaccionar para proporcionar 430 mg de un producto en bruto gomoso de color pardo claro. Se purificó por cromatograma combi-flash ISCO (usando una columna de sílice Red-sep de 40 g y se eluyó con 20 % de acetato de etilo en éter de pet.) para generar ((2R,4R)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilciclohexil)carbamato de rac-*tert*-butilo, diastereómero 1 (300 mg, 0,489 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M-1): 612,2; Tiempo de retención de CL: 18,95 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,03 Hz, 4H), 6,64-6,53 (m, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,11-0,97 (m, 1H), 0,95-0,81 (m, 3H).

Etapa G: ((2R,4R)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilciclohexil)carbamato de rac-terc-butilo, diastereómero 2



5

Siguiendo unas condiciones descritas en la Etapa F, clorhidrato de rac-2-(4-((1R,3R)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-3-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, diastereómero 2 se juntó con ((2R,4R)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilciclohexil)carbamato de rac-terc-butilo, diastereómero 2. CL/EM (M-1): 612,2; Tiempo de retención de CL: 18,90 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,25-7,00 (m, 5H), 3,51-3,40 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 4H), 2,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (m, 3H).

10

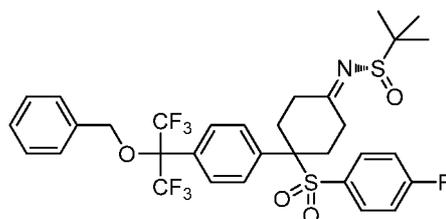
Ejemplo 94

15

N-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-metilciclohexil)nicotinamida

Etapa A: (S)-N-(4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

20



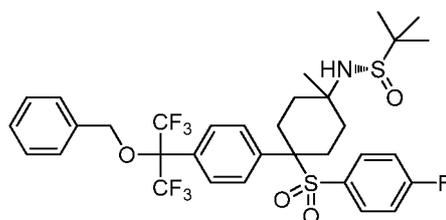
A una solución agitada de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonylciclohexanona (1,4 g, 2,379 mmol) en THF (50 ml) se añadió Ti(OEt)₄ (1,507 ml, 7,14 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 minutos, se añadió (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (0,346 g, 2,85 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un volumen igual (50 ml) de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico con agitación rápida e inmediatamente se filtró a través de papel de filtro. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas en el filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener (S)-N-(4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,5 g). Este material se llevó adelante sin purificación alguna en esta fase. CL/EM (M+1): 692,2.

25

30

Etapa B: (S)-N-(4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)-1-metilciclohexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

35



40

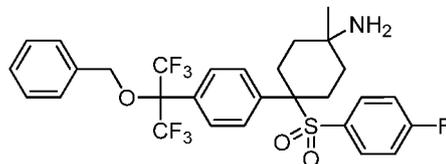
Una solución de (S)-N-(4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g, 1,88 mmol) en éter dietílico (25 ml) se enfrió a -78° C en una atmósfera inerte. A eso se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3 molar en éter dietílico) (1,879 ml, 5,64 mmol) y se dejó alcanzar temperatura ambiente gradualmente con agitación constante durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución preenfriada (en baño de hielo) saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener (S)-N-(4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)-1-

45

metilciclohexil)-2-metil propano-2-sulfonamida en bruto (1,123 g). Este material se llevó adelante sin purificación alguna en esta fase. CL/EM (M+1): 708,2.

Etapa C: 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-metilciclohexanamina

5



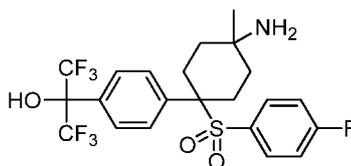
A una solución agitada de (S)-N-(4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-metilciclohexil)-2-metil propano-2-sulfonamida en bruto previamente obtenida (1,123 g, 1,587 mmol, puro al ~78 %) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió solución de HCl en 1,4-dioxano (0,793 ml, 3,17 mmol) a 10 °C y se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de Na₂CO₃ al 10 %, se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener producto en bruto (1,0 g) en forma de un líquido gomoso de color amarillento claro. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para obtener clorhidrato de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-metilciclohexanamina (0,85 g, 1,301 mmol, 82 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 604,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,56 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,45-7,31 (m, 7H), 7,20 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,46-2,24 (m, 2H), 1,58 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,37-1,17 (m, 2H), 1,04 (s, 3H).

10

15

Etapa D: 2-(4-(4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

20



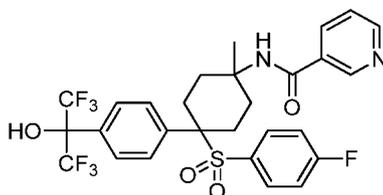
A una solución agitada de 4-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-metilciclohexanamina (320 mg, 0,530 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió Pd/C (65 mg, 0,061 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a presión de balón de H₂ durante 4 h. Tras completarse la reacción, se filtró a través de un lecho de celite para retirar el Pd/C, el lecho de celite se lavó dos veces con 15 ml de AcOH. Entonces, el filtrado transparente se concentró a alto vacío para obtener el residuo del producto. El residuo se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y a eso se añadió HCl 1 N (5 ml), se agitó a TA durante 15 minutos y se concentró a alto vacío para generar sólidos de color blanco de clorhidrato de 2-(4-(4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (250 mg, 0,436 mmol, 82 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 514,2; Tiempo de retención de CL: 7,73 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,26-7,05 (m, 4H), 2,50-2,36 (m, 4H), 1,96 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 1,07 (s, 3H).

25

30

35

Etapa E: N-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-metilciclohexil)nicotinamida



40

Se añadieron BOP (14,48 mg, 0,033 mmol) y DIEA (0,019 ml, 0,109 mmol) a una mezcla de 2-(4-((1s,4s)-4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, HCl (12 mg, 0,022 mmol) y ácido nicotínico (4,03 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,5 ml). Después de agitar durante 1 h a ta, la reacción se completó. La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y se presentó para su purificación. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 20-90 % durante 12 minutos, después una parada de 3 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el producto deseado (9,9 mg, 72 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 514,2; Tiempo de retención de CL: 1,81 min (HPLC analítica Método B); RMN ¹H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8,96 (d, J = 1,7 Hz,

45

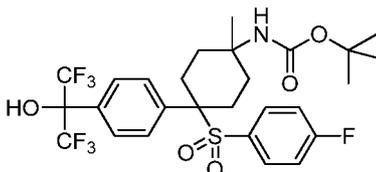
50

1H), 8,69 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,46 (m, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,29 - 1,16 (m, 2H).

5 Ejemplo 95

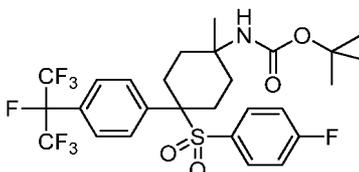
N-(4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-2-(piridin-4-il)acetamida

10 **Etapa A:** 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-metilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



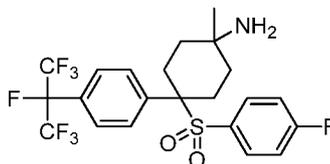
15 Se añadió DIEA (0,286 ml, 1,637 mmol) a una mezcla de 2-(4-(4-amino-1-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-metilciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, HCl (225 mg, 0,409 mmol) y BOC2O (179 mg, 0,818 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y THF (4 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 22 h, se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-30 % en hexanos, dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (240,6 mg, 96 % de rendimiento). CL/EM (M-56+1): 558,0; Tiempo de retención de CL: 4,333 min (HPLC analítica Método A); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 2H), 6,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,63 (s a, 1H), 2,58 - 2,36 (m, 4H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,21 - 1,07 (m, 5H).

25 **Etapa B:** 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



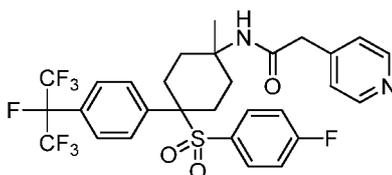
30 Una mezcla de 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1-metilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (240 mg, 0,391 mmol) y DAST (0,310 ml, 2,347 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó a 55 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con MeOH (1 ml), se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua (2x8 ml) y salmuera (8 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-40 % en hexanos, dio el producto deseado (195 mg, 81 % de rendimiento). CL/EM (M-56+1): 560,1; Tiempo de retención de CL: 4,615 min (HPLC analítica Método A); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,21 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,22 - 1,07 (m, 5H).

Etapa C: 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina



40 Una mezcla de 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (195 mg) en CH₂Cl₂ (3 ml) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío para dar clorhidrato de 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (173 mg, 99 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 516,1; Tiempo de retención de CL: 3,798 min (HPLC analítica Método A); RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 4H), 2,07 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,22 (s, 3H).

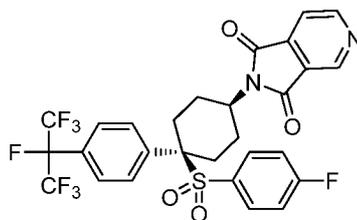
Etapa D: N-(4-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-2-(piridin-4-il)acetamida



Se añadieron HATU (10,33 mg, 0,027 mmol) y DIEA (0,016 ml, 0,091 mmol) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-1-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (10 mg, 0,018 mmol) y clorhidrato de ácido 4-piridilacético (6,29 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,5 ml). Después de agitar durante 1 h a ta, el material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 30-90 % durante 10 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (8,5 mg, 72 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 635,2; Tiempo de retención de CL: 2,27 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8,60 - 8,46 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 4H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,01 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,55 - 2,33 (m, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,17 - 1,05 (m, 2H).

15 Ejemplo 96

2-((1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-pirrolol[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona

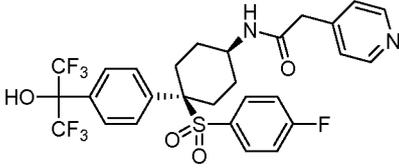
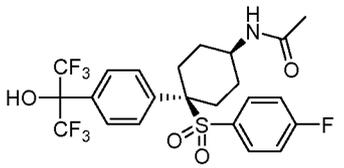
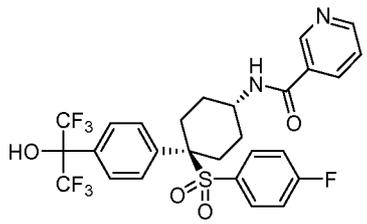
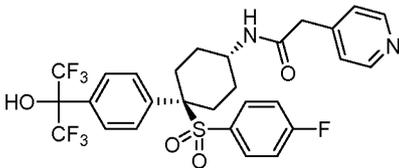
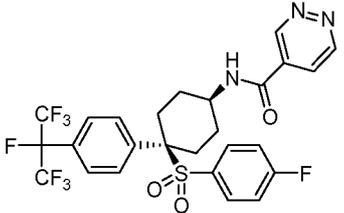
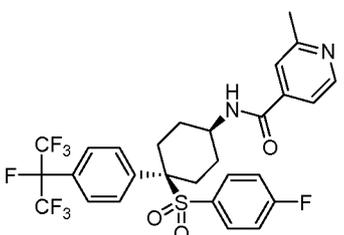
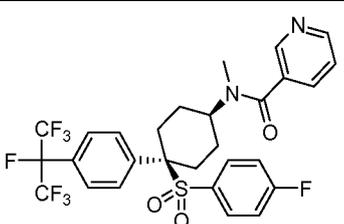


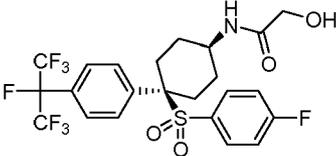
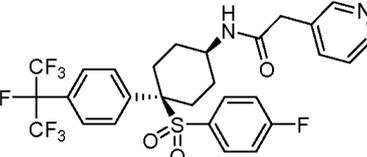
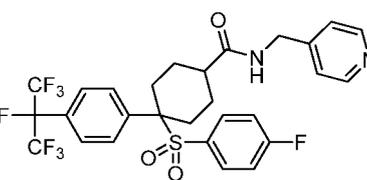
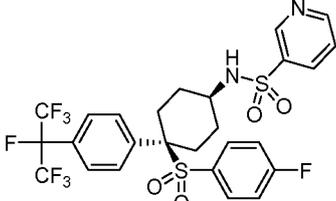
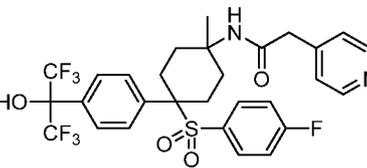
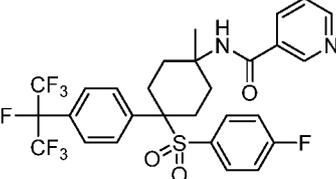
Una mezcla de clorhidrato de (1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (15 mg, 0,028 mmol, de la Etapa E del Ejemplo 9) y furo[3,4-c]piridina-1,3-diona (6,24 mg, 0,042 mmol) en HOAc (0,5 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó a 90 °C durante 30 h. El análisis de CLEM mostró que la reacción casi se había completado. La mezcla se concentró y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 35-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (9,7 mg, 55 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 633,1; Tiempo de retención de CL: 2,39 min (HPLC analítica Método B).

Los ejemplos en la **Tabla 2** posteriormente se prepararon a partir de 2-(4-((1s,4s)-4-amino-1-(4-fluorofenilsulfonyl)ciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (intermedio 2) o 2-(4-((1r,4r)-4-amino-1-(4-fluorofenilsulfonyl)ciclohexil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (intermedio 1) o (1r,4r)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina o (1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (a partir de las Etapas D y E del Ejemplo 9) de la misma forma que se bosqueja en la Etapa C del Ejemplo 7 anteriormente, sustituyendo el cloruro de sulfonyl y el ácido apropiados.

Tabla 2

Número de ejemplo	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
97		605,3	1,81	B

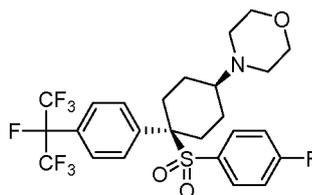
98		619,2	1,77	B
99		542,2	1,74	B
100		605,3	1,77	B
101		619,2	1,74	B
102		621,2	2,03	B
103		608,3	2,05	B
104		621,3	2,20	B
105		621,3	2,22	B

106		560,3	2,03	B
107		621,2	1,97	B
108	 diastereómero 1	621,2	2,09	B
109		643,0	2,25	B
110		633,2	1,69	B
111		635,1	2,27	B

Ejemplo 112

4-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)morfolina

5



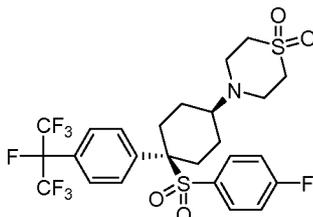
Una solución de DMF (0,5 ml) de sal de HCl de (1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (17 mg, 0,032 mmol a partir del intermedio D), 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (30,9 mg, 0,095 mmol) y carbonato potásico (53 mg, 0,383 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. El producto en bruto se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se filtró, el filtrado se acidificó con HCl 4 M en dioxano (50 ul) y se filtró de nuevo. La solución se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A:

10

5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 35-75 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 4-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)morfolina (9 mg, 48 %). CL/EM (M+1): 572,2; Tiempo de retención de CL: 2,429 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 4H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,51 (s a, 4H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 3H), 1,40 (t, J = 12,6 Hz, 2H).

Ejemplo 113

1,1-dióxido de 4-((1s,4s)-4-(4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)tiomorfolina

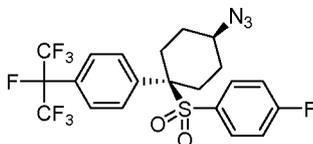


15 Se añadió carbonato de cesio (31,8 mg, 0,098 mmol) a una solución de DMF (0,5 ml) de sal de HCl de (1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (10,5 mg, 0,020 mmol a partir del intermedio D) y 1-cloro-2-((2-cloroetil)sulfonil)etano (6 mg, 0,031 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3,5 h. Se añadió 1-cloro-2-((2-cloroetil)sulfonil)etano adicional (6 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h, entonces a temperatura ambiente durante 16 h. El producto en bruto se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se filtró. La solución se purificó a través de HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Luna C18, 21x100 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA; Gradiente: B al 0-100 % durante 8 minutos, después una parada de 7 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. El producto se purificó adicionalmente a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 35-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 1,1-dióxido de 4-((1s,4s)-4-(4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)tiomorfolina (3,6 mg, 30 % de rendimiento). CL/EM (M+1): 620,0; Tiempo de retención de CL: 2,242 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,97 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 4H), 3,20 - 3,13 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,32 - 2,11 (m, 4H), 1,71 - 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 114

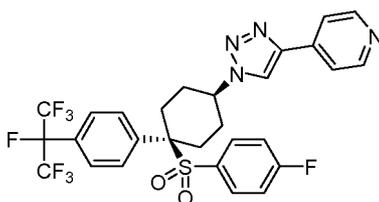
4-(1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina

EtapA A: 1-((1s,4s)-4-azido-1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexilsulfonil)-4-fluorobenceno



Una solución de MeOH (1 ml) - agua (0,5 ml) de sal de HCl de (1s,4s)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (50 mg, 0,10 mmol a partir del intermedio D), carbonato potásico (20,67 mg, 0,15 mmol) y sulfato de cobre (II) (1,592 mg, 9,97 μmol) se agitó a temperatura ambiente. En un vial separado, se añadió anhídrido triflico incoloro (0,034 ml, 0,2 mmol) a una solución bifásica agitada de CH₂Cl₂ (2 ml)-agua (1 ml) de azida sódica (64,8 mg, 1 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, la solución de azida triflica preparada se añadió a la solución de amina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 h. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos, dio 1-((1s,4s)-4-azido-1-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexilsulfonil)-4-fluorobenceno (39,8 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+18): 545,4; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 3,78 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 2,64 (td, J = 13,7, 3,4 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H).

EtapA B: 4-(1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina



Una solución de THF (0,5 ml) de 1-((1s,4s)-4-azido-1-((4-fluorofenil)sulfonyl)ciclohexil)-4-(perfluoropropan-2-il)benceno (18 mg, 0,034 mmol), sal de HCl de 4-etinilpiridina (10 mg, 0,072 mmol), ascorbato de sodio (3,72 mg, 0,019 mmol), NaOH 1 M (0,072 ml, 0,072 mmol) y sulfato de cobre (II) (1,5 mg, 9,40 μ mol) se calentó a 90 °C durante 19 h en un vial sellado de seguridad. Se añadieron sal de HCl de 4-etinilpiridina adicional (12,5 mg), sulfato de cobre (II) (5,8 mg), ascorbato de sodio (31,6 mg), NaOH 1 M (121 μ l) y THF (0,5 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3,5 h más. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio 4-(1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (15,2 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (M+1): 631,4; Tiempo de retención de CL: 0,92 min (HPLC analítica Método I); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,73 - 8,68 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 14,1, 10,1, 3,5 Hz, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 2H).

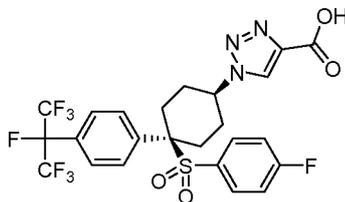
Los ejemplos en la **Tabla 3** posteriormente se prepararon de la misma forma que se bosqueja en el Ejemplo 114 anteriormente, sustituyendo el acetileno apropiado.

Tabla 3

Número de ejemplo	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
115		626,1	1,08	I
116		631,1	0,93	I
117		709,6	1,12	I

Ejemplo 118

ácido 1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



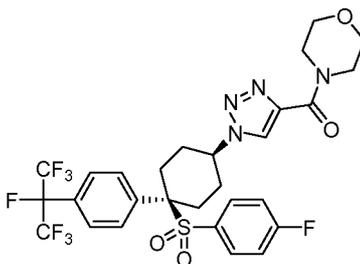
5

Una solución de THF (0,184 ml) de 1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (10 mg, 0,016 mmol a partir del Ejemplo 115) y NaOH 1 M (0,184 ml, 0,184 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó. El residuo se trituró con HCl 1 M (1 ml) y se filtró para dar ácido 1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (8,4 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+1): 598,0; Tiempo de retención de CL: 1,01 min (HPLC analítica Método I); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 8,9, 5,0 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,67 (s a, 1H), 2,90 - 2,69 (m, 4H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 2H).

15

Ejemplo 119

(1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(morfolino)metanona



20

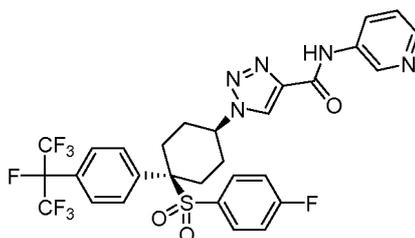
Se añadió base de Hunig (10,08 µl, 0,058 mmol) a una solución de acetonitrilo (0,5 ml) de ácido 1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (6,9 mg, 0,012 mmol a partir del Ejemplo 118), morfolina (5 mg, 0,057 mmol) y BOP (8 mg, 0,018 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 25-90 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar (1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)(morfolino)metanona (5,4 mg, 69 %). CL/EM (M+1): 667,0; Tiempo de retención de CL: 2,114 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,64 - 4,61 (m, 1H), 4,28 (s a, 3H), 3,79 (s a, 5H), 2,78 - 2,60 (m, 4H), 2,51 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H).

35

Ejemplo 120

1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-N-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

40



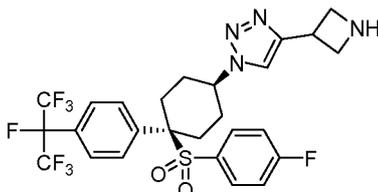
Similar a la síntesis del Ejemplo 119, el compuesto del título se preparó a partir de Ejemplo 118. CL/EM (M+1): 674,0;

Tiempo de retención de CL: 2,140 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 9,04 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 2H), 7,61 - 7,59 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,01 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 4H), 2,52 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 2H).

5 Ejemplo 121

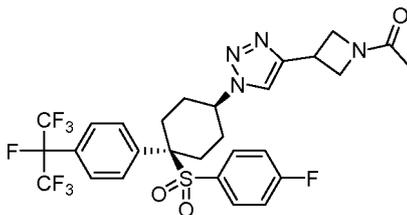
1-(3-(1-(1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)azetidina-1-il)etanona

10 Etapa A: 4-(azetidina-3-il)-1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol



Se añadió HCl 4 M en dioxano (150 µl, 0,60 mmol) a una solución en CH₂Cl₂ (150 µl) de 3-(1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,4 mg, 0,022 mmol a partir del Ejemplo 117). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar sal de HCl de 4-(azetidina-3-il)-1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol en bruto (14,4 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+1): 609,1.

20 Etapa B: 1-(3-(1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)azetidina-1-il)etanona

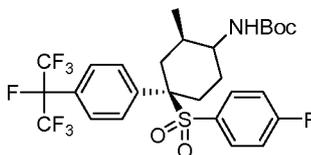


Se añadió anhídrido acético (1,2 µl, 0,013 mmol) a una solución de CH₂Cl₂ (0,3 ml) de sal de HCl de 4-(azetidina-3-il)-1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol (7 mg, 10,85 µmol) y base de Hunig (9,48 µl, 0,054 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y la solución se purificó a través de CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 30-85 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 1-(3-(1-((1s,4s)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)azetidina-1-il)etanona (3,7 mg, 51 %). CL/EM (M+1): 651,1; Tiempo de retención de CL: 2,013 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (500 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,00 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 2H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 2,77 - 2,57 (m, 4H), 2,48 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 1,98 (td, J = 10,9, 4,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H).

40 Ejemplo 122

rac-N-((2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)nicotinamida

45 Etapa A: (2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexilcarbamato de rac-*tert*-butilo

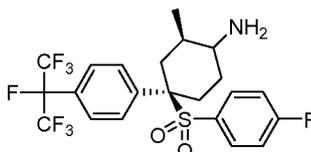


A una suspensión en ClCH₂CH₂Cl (2 ml) de isómero 2 de ((2R,4R)-4-(4-fluorofenil)sulfonyl)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-

hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-metilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (86 mg, 0,14 mmol) se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,056 ml, 0,42 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h en un vial sellado de seguridad. El producto en bruto se añadió lentamente a una solución de MeOH (2 ml) enfriada a 0 °C. La solución resultante se concentró. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio

5 (2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexilcarbamato de *rac-terc*-butilo (44,7 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 4,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 3H), 2,11 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 14,2, 2,8 Hz, 1H), 1,48 (s, 10H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

10 **Etapa B:** *rac*-(2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina

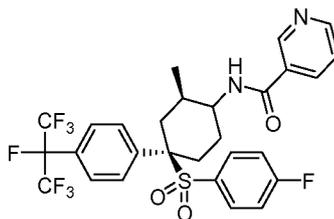


Se añadió HCl 4 M en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol) a una solución de CH₂Cl₂ (0,5 ml) de (2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexilcarbamato de *rac-terc*-butilo (44,7 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se evaporó para dar sal de HCl de *rac*-(2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (42 mg) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+1): 516,3; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 3,25 (s a, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,49 - 2,24 (m, 3H), 2,07 (dd, J = 15,3, 2,8 Hz, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

15

20

Etapa C: *rac*-N-((2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)nicotinamida



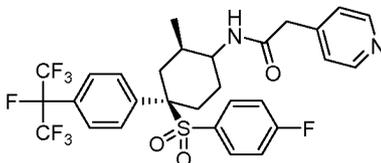
Similar a la síntesis del Ejemplo 119, el compuesto del título se preparó acoplado sal de HCl de *rac*-(2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina con ácido nicotínico. CL/EM (M+1): 621,2; Tiempo de retención de CL: 2,13 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 4,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 2,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,75 (s a, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

25

30

Ejemplo 123

35 *N*-((2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexil)-2-(piridin-4-il)acetamida



Similar a la síntesis del Ejemplo 119, el compuesto del título se preparó acoplado sal de HCl de *rac*-(2R,4R)-4-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-metil-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanamina (a partir de la Etapa B del Ejemplo 122) con ácido 2-(piridin-4-il)acético. CL/EM (M+1): 635,2; Tiempo de retención de CL: 2,08 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8,50 - 8,41 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 3,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,46 - 2,23 (m, 4H), 1,87 (dd, J = 14,3, 2,5 Hz, 1H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

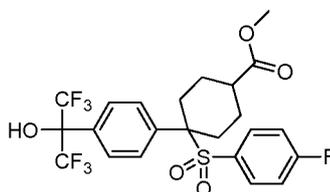
40

45

Ejemplo 124

4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-N-(piridin-3-il)ciclohexanocarboxamida, diastereómero 1

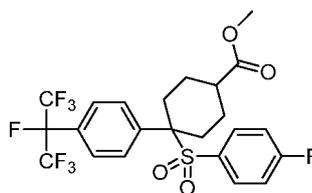
- 5 **Etapa A:** 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo, diastereómero 1



diastereómero 1

- 10 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,079 ml, 1,079 mmol) a una solución agitada de MeOH (2 ml) de isómero 1 de ácido 4-((4-fluorofenil)sulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico (190 mg, 0,360 mmol, de la Etapa C del Ejemplo 92). La mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h en un vial de seguridad sellado. El disolvente se evaporó para dar 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (suponiendo
- 15 0,360 mmol). CL/EM (M+18): 560,3.

Etapa B: 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo, diastereómero 1

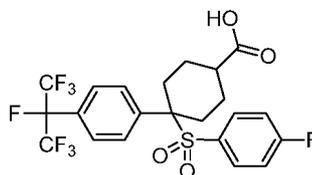


diastereómero 1

- 20 A la suspensión de CH₂Cl₂ (2 ml) de 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo (suponiendo 0,360 mmol) se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,143 ml, 1,079 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3,5 h en un vial de seguridad sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el producto en bruto se añadió lentamente a una solución de MeOH (2 ml) a 0 °C. La solución
- 25 resultante se concentró. La cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, dio 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo, diastereómero 1 (164,5 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. CL/EM (M+18): 562,3; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,59 - 2,39 (m, 5H), 2,29 (dd, J = 14,3, 2,6 Hz, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 2H).

30

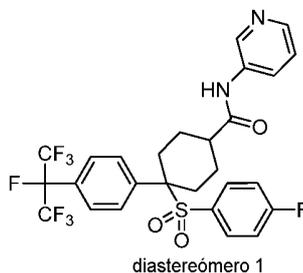
Etapa C: ácido 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1



diastereómero 1

- 35 A una solución de THF (1 ml) de 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de metilo, diastereómero 1 (164,5 mg, 0,302 mmol) se añadió NaOH 1 M (0,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El disolvente orgánico se evaporó. Se añadió HCl 1 M (0,5 ml). La suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (2 ml) y se secó a vacío para dar ácido 4-(4-fluorofenilsulfonil)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico, diastereómero 1 (132 mg, 82 %) en forma de un sólido de color
- 40 blanco. CL/EM (M+18): 548,2; RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,42 (m, 6H), 2,32 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,59 - 1,47 (m, 2H).

Etap **D:** 4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)-N-(piridin-3-il)ciclohexanocarboxamida,
diastereómero 1



5

Similar a la síntesis del Ejemplo 119, el compuesto del título se preparó acoplado ácido 4-(4-fluorofenilsulfonyl)-4-(4-(perfluoropropan-2-il)fenil)ciclohexanocarboxílico con piridin-3-amina. CL/EM (M+1): 607,1; Tiempo de retención de CL: 2,10 min (HPLC analítica Método B); RMN 1H (400 MHz, mezcla 1:1 de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,00 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 2H), 2,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H).

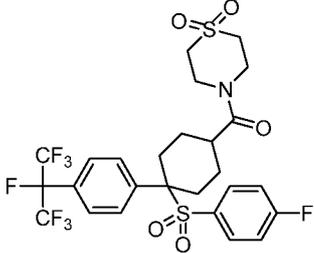
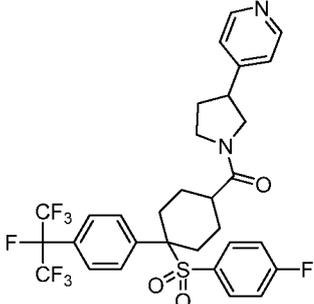
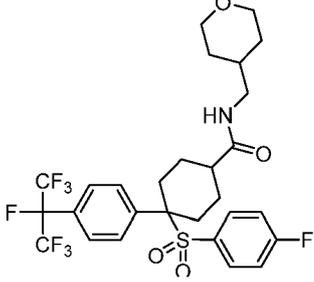
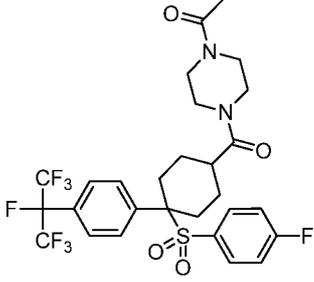
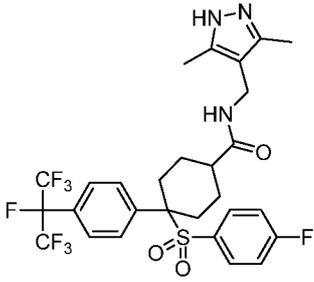
10

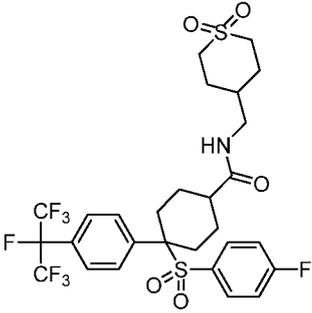
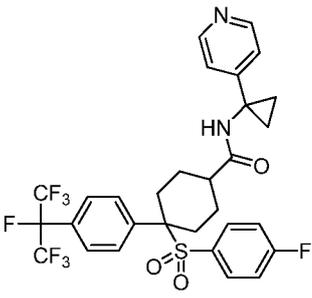
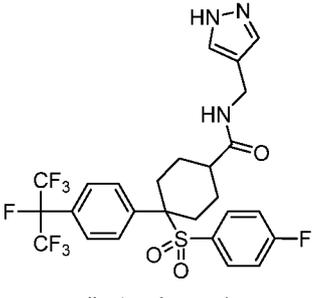
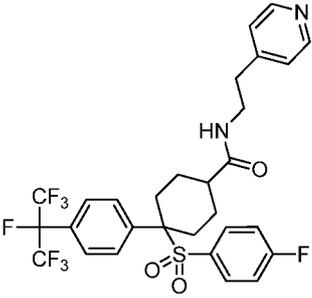
Los ejemplos en la **Tabla 4** posteriormente se prepararon de la misma forma que se bosqueja en el Ejemplo 124 anteriormente, sustituyendo la amina apropiada.

15

Tabla 4

Número de ejemplo	Estructura	EM observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
125	<p style="text-align: center;">diastereómero 1</p>	608,0	2,112	B
126	<p style="text-align: center;">diastereómero 1</p>	628,1	2,196	B
127	<p style="text-align: center;">diastereómero 1</p>	622,3	1,93	B

128	 <p>diastereómero 1</p>	648,3	2,13	B
129	 <p>diastereómero 1</p>	661,0	2,20	B
130	 <p>diastereómero 1</p>	628,0	2,15	B
131	 <p>diastereómero 1</p>	641,0	2,05	B
132	 <p>diastereómero 1</p>	638,0	2,03	B

133	 <p>diastereómero 1</p>	676,1	2,03	B
134	 <p>diastereómero 1</p>	647,1	2,10	B
135	 <p>diastereómero 1</p>	610,2	1,98	B
136	 <p>diastereómero 1</p>	635,2	2,05	B

Ensayo de unión SPA general a ROR γ

- 5 La unión de ligandos potenciales a ROR γ se mide mediante competición con [3 H] 25-hidroxicolesterol (Perkin Elmer NET674250UC) usando un ensayo de unión de tipo ensayo de proximidad de centelleo (SPA). El dominio de unión de ligando de ROR γ humano (A262-S507) con una etiqueta His N-terminal se expresa en *E. coli* y se purifica usando cromatografía de afinidad de níquel. Se incuban 15 ug/pocillo de ROR γ (A262-S507) con el compuesto de prueba a concentraciones variables en dilución seriada 3 veces, con concentraciones finales que varían de 16,6 μ M a 0,28 nM durante 10 min a temperatura ambiente en tampón PBS (Invitrogen n.º 14190-144) que contiene 0,5 % de BSA exenta de ácidos grasos (Gemini Bio-Products, n.º de Cat. 700-107P) y 0,1 % de glicerol (Sigma, n.º de Cat. G5516). Después se añade [3 H] 25-hidroxicolesterol 10 nM, y la reacción se incuba durante 10 min. Se añaden 10 mg/ml de perlas de PVT con etiqueta de cobre-His (Perkin Elmer, n.º de cat RPNQ0095), y la mezcla se incuba durante 60 min. La reacción se lee en un lector de placas de centelleo TopCount Microplate (Perkin Elmer). Los datos de competición del
- 10

5 compuesto de ensayo a lo largo de un intervalo de concentraciones se representaron gráficamente como el porcentaje de inhibición de radioligando unido específicamente en ausencia del compuesto de prueba (porcentaje de la señal total). Después de corregir con respecto a la unión no específica, se determinaron los valores de CI_{50} . El valor de CI_{50} se define como la concentración del compuesto de prueba necesaria para reducir un 50 % la unión específica de [3H] 25-hidroxicolesterol y se calcula usando la ecuación logística de cuatro parámetros para ajustar los datos normalizados.

10 A continuación se proporcionan valores de CI_{50} de algunos de los compuestos de la invención en el ensayo de unión a ROR γ .

N.º de ejemplo	CI_{50} de unión a ROR γ , μM
1	0,08
2	0,61
3	0,18
4	0,129
5	0,066
6	0,405
7	0,112
8	0,089
9	0,121
10	0,237
11	3,394
12	0,040
13	1,201
14	0,280
15	3,680
16	0,398
17	0,130
18	0,024
19	1,015
20	0,089
21	2,596
22	0,020
23	0,053
24	0,075
25	0,091
26	0,085
27	0,121
28	0,106
29	0,110
30	0,073
31	1,702
32	0,111

ES 2 704 460 T3

33	0,039
34	2,458
35	0,033
36	0,029
37	0,037
38	0,762
39	0,024
40	0,048
41	0,434
42	0,131
43	1,061
44	0,055
45	1,966
46	0,045
47	0,375
48	0,034
49	0,113
50	0,080
51	0,102
52	0,120
53	0,062
54	0,081
55	0,177
56	0,176
57	0,119
58	0,079
59	0,046
60	0,028
61	0,297
62	0,291
63	0,058
64	1,493
65	1,814
66	1,318
67	0,093
68	0,134
69	0,233
70	1,230
72	1,526

ES 2 704 460 T3

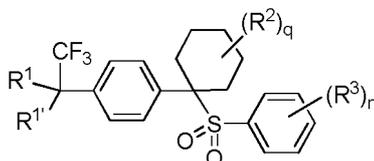
73	0,140
74	1,538
75	1,678
76	2,052
77	0,429
78	0,811
79	2,420
80	0,163
81	0,243
82	3,919
83	0,094
84	0,172
85	1,364
86	0,158
87	3,854
88	0,241
89	1,782
90	2,877
91	0,192
92	0,124
93	0,989
94	0,397
95	0,193
96	0,549
97	0,065
98	0,051
99	0,158
100	1,908
101	1,731
102	1,443
103	0,057
104	0,103
105	0,305
106	0,039
107	0,078
108	0,062
109	0,171
110	0,100
111	0,813

ES 2 704 460 T3

112	0,064
113	0,075
114	0,079
115	0,082
116	0,299
117	1,445
118	0,289
119	0,141
120	0,917
121	0,224
122	1,028
123	0,145
124	0,070
125	0,099
126	0,128
127	0,076
128	0,286
129	0,083
130	0,064
131	0,309
132	0,099
133	0,047
134	0,050
135	0,128
136	0,113

REIVINDICACIONES

1. El compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



I

5

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10 R¹ es hidrógeno, halo, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

15 R^{1'} es CF₃;

R² es independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, -(CH₂)_rOR^{2b}, -(CH₂)_rC(O)R^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -NR^{2b}S(O)_pR^c, -(CH₂)_rNR^{2b}S(O)_pNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-10 miembros sustituido con 0-3 R^{2a} o -(CH₂)_r-heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a}; o un R² junto con un R² en un carbono adyacente se combinan para formar un anillo condensado sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el anillo condensado se selecciona entre carbociclo de 3-10 miembros sustituido con 0-3 R^{2a}, o heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a};

20 R^{2a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

30 R^{2b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^{1d}, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;

35 R^{2c} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a;

40 R^{2d} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a;

45 R³ se selecciona entre hidrógeno, halo, N₃, CN, -(CH₂)_rOR^{3b}, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a}, y cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a}; heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a, o junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un R³ se combina con un segundo R³ situado en un átomo adyacente para formar un carbociclo de 5-7 miembros o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, cada uno opcionalmente sustituido con 0-3 R^{3a};

50 R^{3a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

55 R^{3b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^{1d}, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^{1c}, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rS(O)₂NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

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, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 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 y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

R^a es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^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^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 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, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f, o -(CH₂)_r-carbociclo 6-10 sustituido con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^d es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^c, CO₂R^c, -NR^eSO₂R^c, SO₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;

R^e, independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_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), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃ u O(alquilo C₁₋₆);

o R^f es, independientemente en cada caso, un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O), fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);

q y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

p es 0, 1 o 2; y

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es halo, fenilo sustituido con 0-3 R^{1a}, o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a}; y

R^{1a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, CF₃, halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_rOR^b, y -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R², independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, =O, -(CH₂)_rOR^{2b}, -(CH₂)_rC(O)R^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_r, -NR^{2b}C(O)R^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹, -NR^{2b}S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-heterociclo de 4-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a}; o un R² junto con un R² en un carbono adyacente se combinan para formar un anillo condensado sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el anillo condensado se selecciona entre un heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, NR¹¹R¹¹ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;

R^{2b} es hidrógeno, (CH₂)_rNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, o heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a;

R^{2c} es independientemente en cada caso hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a; y

R^{2d} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d, haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d (preferiblemente, cicloalquilo es ciclobutilo, ciclohexilo o ciclopentilo sustituido con 0-2 R^d), -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, o un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a.

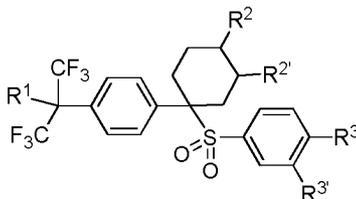
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R³ es hidrógeno, halo, N₃, CN, OR^{3b}, -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a} o cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -

(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, un -(CH₂)_r-heteroarilo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, S u O sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a; y R^{3b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a o fenilo sustituido con 0-3 R^a.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es hidrógeno, CF₃, halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_rOR^b, y -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a; R² y R^{2'}, independientemente en cada caso, se seleccionan de hidrógeno, =O, -(CH₂)_rOR^{2b}, -(CH₂)_rC(O)R^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}, -(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}, -(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -NR^{2b}S(O)_pR^c, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a}; o un R² junto con un R^{2'} en un carbono adyacente se combinan para formar un anillo condensado sustituido con 0-3 R^{2a}, en donde el anillo condensado se selecciona entre un heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^{2a};

R^{2a} es hidrógeno, NR¹¹R¹¹ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;

R^{2b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, o heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a;

R^{2c} es independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a;

R^{2d} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d (Me) haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^a;

R³ y R^{3'} son, independientemente, hidrógeno, halo, N₃, CN, OR^{3b}, -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{3a} o cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

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

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, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

R^a es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^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^a, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 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, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f, o (CH₂)_r-carbociclo 6-10 sustituido con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f, o

R^d es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e,

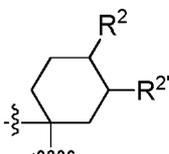
-NR^eC(O)OR^c, C(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)R^c, CO₂R^c, -NR^eSO₂R^c, SO₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;

- 5 R^e, independientemente en cada caso, se selecciona de hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_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), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₆), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃ u O(alquilo C₁₋₆);
 10 o R^f es, independientemente en cada caso, un -(CH₂)_r-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O), fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);
 p es 0, 1 o 2; y
 r es 0, 1, 2, 3 o 4.

15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es R^bO o halo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es hidrógeno.

20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



25 se selecciona entre:

