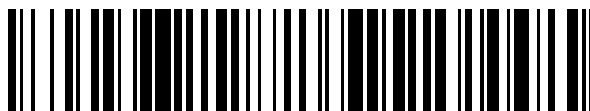


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 400**

51 Int. Cl.:

C07D 309/08	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61P 3/00	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
C07D 211/54	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	
A61K 31/445	(2006.01)	
A61K 31/453	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/35	(2006.01)	
A61P 11/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2015 PCT/US2015/010090**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15103510**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2015 E 15700818 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3092221**

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

30 Prioridad:

06.01.2014 US 201461923904 P

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

25.03.2019

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 y
LU, ZHONGHUI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 705 400 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sulfonas heterocíclicas como moduladores de ROR gamma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a moduladores del receptor huérfano relacionado con retinoide ROR γ y a métodos para usar tales moduladores. Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser particularmente útiles para diagnosticar, prevenir, o tratar diversas enfermedades y trastornos en seres humanos y animales. Algunos trastornos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 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 ál. en *Mech. Dev.* (1998) vol. 70, 147-153; Andre et ál. en *EMBO J.* (1998) vol. 17, 3867-3877; Sun et ál. 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 ál. en *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1994) vol. 205, 1976-1983; Oritz et ál. en *Mol. Endocrinol.* (1995) vol. 9, 1679-1691; y He et ál. 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 linfoide (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 ál. en *Science* (2000) vol. 288, 2369-2373; Ivanov et ál. en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133; Eberl et ál. en *Nat. Immunol.* (2004) vol. 5, 64-73; Ivanov et ál. 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 ál. 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 ál. en *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133.

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

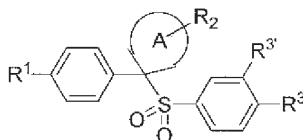
La alteración de ROR γ en ratones también atenúa el progreso o la gravedad de la enfermedad en modelos animales de autoinmunidad e inflamación incluyendo encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), psoriasis inducida por imiquimod, colitis, y enfermedad alérgica de las vías aéreas. Véase, por ejemplo,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

El documento WO 2013/169588 A1 describe compuestos de sulfona bicíclica y su aplicación en métodos de inhibición de la actividad de ROR γ , y el tratamiento de trastornos inmunes y trastornos inflamatorios usando dichos compuestos de sulfona bicíclica.

Existen agentes terapéuticos para tratar diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, 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.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención comprende compuestos, que tienen la siguiente fórmula:



5

o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que todos los sustituyentes se definen en el presente documento.

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

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

20 En otro aspecto, la invención comprende un compuesto, forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en métodos para tratar un sujeto que padece un trastorno o enfermedad modulado por RORγ, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de acuerdo con la invención, forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

25

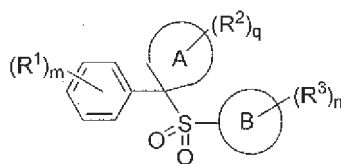
En otro aspecto, la invención comprende un compuesto, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en un método para tratar un trastorno o enfermedad seleccionado entre un trastorno o enfermedad inflamatorio, un trastorno o enfermedad autoinmune, 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 una forma estereoisomérica, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

30

Descripción detallada de la invención

35

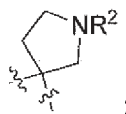
El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. En un aspecto, la invención y la divulgación adicional en el presente documento se refiere a compuestos de fórmula (I),



I

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

A es un heterociclo de 3-7 miembros que comprende átomos de carbono, y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, con la condición de que si B es fenilo, A no sea



45 B es un, -(CH₂)_r-carbociclo 3-14 miembros, o -(CH₂)_r-heterociclo 5-12 miembros que comprende átomos de carbono, y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p;

R¹ se selecciona entre H, halo, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{1a} y -(CH₂)_r-carbociclo 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^{1a};

R^{1a} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, =O, halo, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rS(O)_pR^b,

-(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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo sustituido opcionalmente con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);

q, m 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.

En otro aspecto, se divulga un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, 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.

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

R² se selecciona entre hidrógeno, SO₂R^{2c}, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, pirimidinilo, CO₂R^{2b}, -C(O)R^{2d} y -C(O)NR¹¹R¹¹;

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

R^{2b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a (Me, Et, tBu), cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 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 C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^a, o a -(CH₂)_r heterociclo de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a; and 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 (Preferentemente, 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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a (Preferentemente, el heterociclo es furilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, aziridinilo, piroldinilo, pirdilo o benzoisotiazolilo, cada uno sustituido con 0-3 R^a).

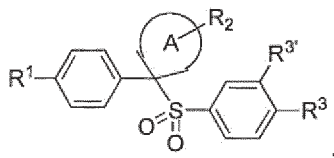
En otro aspecto, se divulga un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

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, o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a; y

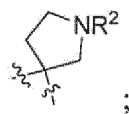
R^{3b} es, independientemente en cada caso, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a o fenilo sustituido con 0-3 R^a.

La invención reivindicada proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

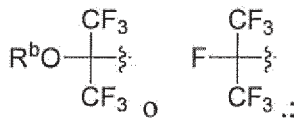


o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es un heterociclo de 3-7 miembros que comprende átomos de carbono, y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p, con la condición de que A no sea



R¹ es



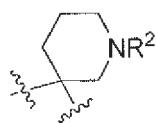
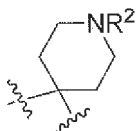
- 5 R² se selecciona entre hidrógeno, SO₂R^{2c}, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, pirimidinilo, CO₂R^{2b}, -C(O)R^{2d} y -C(O)NR¹¹R¹¹;
- R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a;
- R^{2b} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^a, -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 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;
- 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 un -(CH₂)_r heterociclo de 5-10 miembros que contiene de 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 0-3 R^d (Me), haloalquilo C₁₋₆, C(O)NR¹¹R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^a, o un heterociclo de 5-10 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a;
- 15 R³ y R^{3b} 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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;
- 20 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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d; o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un R¹¹ se combina con un segundo R¹¹ para formar un heterociclo de 4-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;
- 30 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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;
- 35 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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f, o -(CH₂)_r-6-10 carbociclo 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
- 40 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^e, -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 de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;
- R^e se selecciona, independientemente en cada caso, entre hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;
- 50 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), OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃ u O(alquilo C₁₋₆);
- o R^f es, independientemente en cada caso, un -(CH₂)_r-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);
- 55 p es 0, 1 o 2; y
r es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es tetrahidropiraniilo.

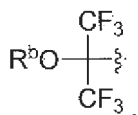
5 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es piperidinilo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A es

10 o



15 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R¹ es

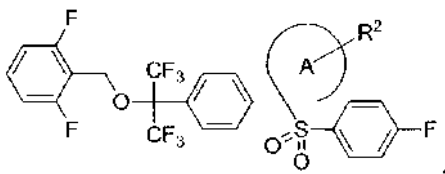


20 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R² es CO₂R^{2b}, -C(O)R^{2d} o C(O)NR¹¹R¹¹.

25 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R³ y R³ son, independientemente, hidrógeno, halo, N₃, CN, -O(fenilo), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆. Preferentemente, R³ es F, H, OMe, NH₂, N₃, CN, OPh, ciclopropilo o CH₃ y R^{3'} es hidrógeno. Más preferentemente R³ es F y R^{3'} es hidrógeno.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención que tienen la siguiente fórmula:

30



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.


35 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención, o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R² es:

específica.

5 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^3) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De ese modo, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^3 , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R^3 y en cada caso R^3 se selecciona independientemente entre la definición de R^3 . Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

15 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. De ese modo, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

20 De acuerdo con una convención usada en la técnica,  se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar en enlace que está en el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

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

30 La expresión "opcionalmente sustituido" por referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I y el compuesto 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" incluye tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define posteriormente. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que no se pretende que tales grupos introduzcan ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

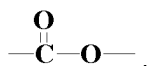
35 Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

40 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena tanto lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno estén reemplazados con otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

50 "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

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

60 El experto en la materia entenderá que, cuando se usa la denominación "CO₂" en el presente documento, esta pretende referirse al grupo



5 Cuando se usa el término "alquilo" junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta combinación 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. De ese modo, la expresión arilalquilo C₀₋₄ incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye cualquier arilo unido directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo C₀. El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

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

15 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con 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, *tert*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

20 Se ha de entender que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo, y aminoalquilo, se realizarán por el experto en la materia para proporcionar compuestos estables.

25 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o grupo designado están reemplazados con una selección entre el grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo, o ceto, (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura principal. Por ejemplo, se ha de entender que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como 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 de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

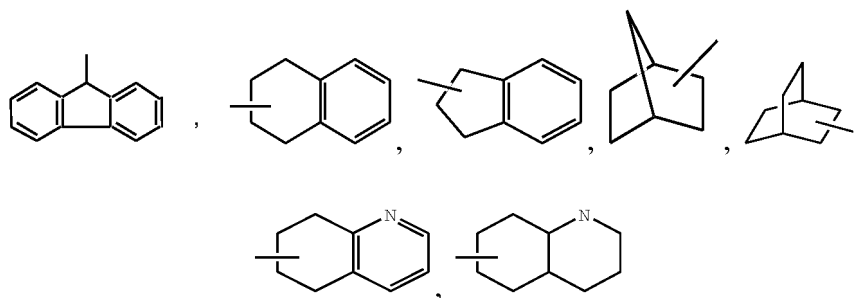
30 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o compuestos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil, y la posterior formulación en un agente terapéutico eficaz. Es preferente que los compuestos enumerados en el presente documento no contengan ningún grupo N-halo, S(O)₂H, o S(O)H.

35 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros monocíclico o bicíclico o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros bicíclico o tricíclico, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, 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 muestra anteriormente, también se incluyen anillos con puente en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferentes, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo con puente cuando uno o más átomos de carbono unen átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferentes son uno a dos átomos de carbono. Se ha de observar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo tiene puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

45 El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como grupos fenilo, y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

50 Por consiguiente, en los compuestos de fórmula I y compuestos de la invención, el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillos:





y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o anillos. Los grupos cicloalquilo preferentes incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y

5



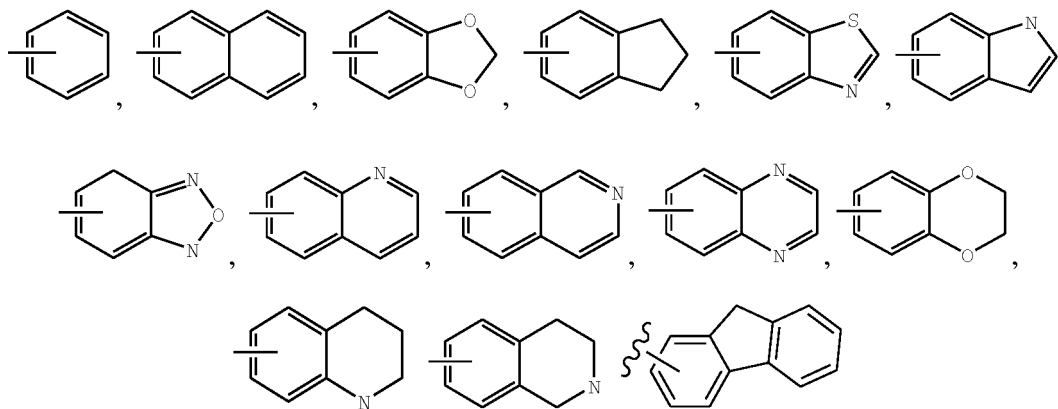
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

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

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

15

De ese modo, los ejemplos de grupos arilo incluyen:



20

(fluorenilo) y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferente es fenilo opcionalmente sustituido.

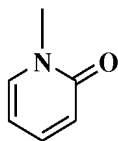
25 Los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico", o "heterociclilo" pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros, y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, sustituidos o sin sustituir, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo de tal grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternarizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o totalmente insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido en 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 posteriormente.

30

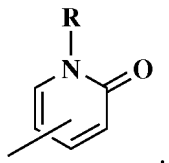
35

40 Además de los grupos heteroarilo descritos posteriormente, los grupos heterociclo monocíclicos a modo de ejemplo 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, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil

sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen quinuclidinilo. Algunos grupos heterociclo monocíclicos adicionales incluyen



5
y



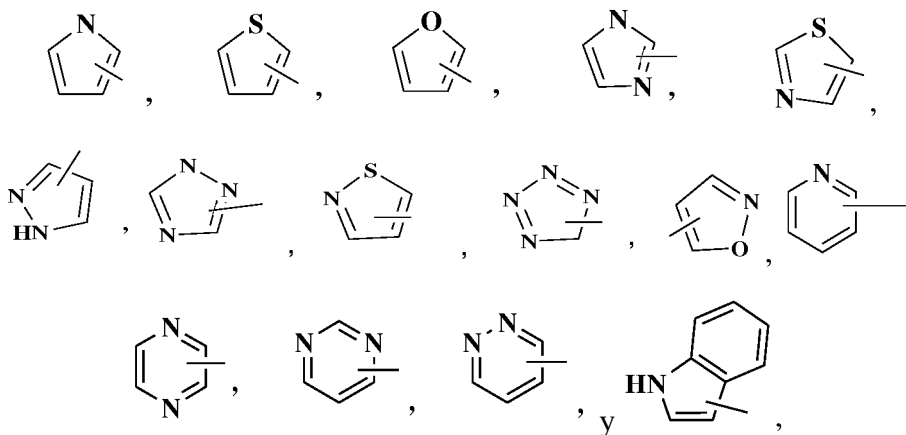
10 El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros, aromáticos, sustituidos y sin sustituir, que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternarizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero los demás anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Si la valencia lo permite, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo está además opcionalmente sustituido con =O (oxo).

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

30 Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

35 Los grupos heteroarilo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de fórmula I y el compuesto de la invención, los grupos heteroarilo preferentes incluyen



40

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

45

A menos que se indique otra cosa, 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 0 a 3, preferentemente 0 a 2, sustituyentes seleccionados entre los enumerados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado.

Los términos "carbociclo, carbociclilo o "carbocíclico" se refieren a un anillo monocíclico bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. De ese modo, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, aún más generalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, *por ejemplo*, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos mono 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 grupos cicloalquilo y arilo.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

Cuando se usa el término "insaturado" 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, el experto en la materia puede seleccionar grupos y sustituyentes de los mismos que proporcionen restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para preparar compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye la referencia a la forma libre y a las sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal(es)" pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de la 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. Son preferentes 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 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, de ese modo, están contempladas dentro del alcance de la invención. Pueden formarse sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la 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.

Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo 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 bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinato, 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 tosilatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc, y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialkilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contiene nitrógeno pueden estar cuaternarizados 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 decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. Las sales preferentes incluyen sales de monoclhidrato, 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, según el juicio médico razonable, 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, que correlaciona con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, 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 sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, 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, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, 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; generalmente, son preferentes los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de 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 mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca muy especialmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen actividad específica. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos por los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de la sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea.

También se desvelan en el presente documento profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" representa un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la invención, y/o una sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la invención) es un profármaco dentro del alcance y el ánimo de la divulgación. 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 compuestos de la invención por sí mismos. 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 administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la invención incluyen alquil C_{1-6} benzilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi 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 penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véanse:

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

Los compuestos de la invención y las sales de los mismos pueden existir en su forma tautomérica, en las 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. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

5 Además, se ha de entender que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la invención también están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

10 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que incluye un compuesto, forma estereoisomérica, o sal farmacéutica que se describe en el presente documento. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden generalmente la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones están básicamente exentas de componentes no farmacéuticamente aceptables, es decir, contienen cantidades de componentes no farmacéuticamente aceptables inferiores a las permitidas por los requisitos reglamentarios de Estados Unidos en el momento de la presentación de la presente solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición comprende opcionalmente además 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.).

20 Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica 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, epidérmica y transdérmica), 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 intracraneal, por ejemplo, administración 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.

30 Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, de polvo o aceitosas, espesantes y similares.

35 Además, las composiciones farmacéuticas pueden contener, como el principio activo, uno o más de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones descritas en el presente documento, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de tal vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, 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. De ese modo, 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.

45 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.

50 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes de lubricación tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes saboríferos. Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular de modo que proporcionen liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica.

60 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 pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto, y similares.

65 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente

farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida 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 ingrediente activo de un compuesto descrito en el presente documento.

Los comprimidos o píldoras se pueden revestir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de 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 mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación 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 tales materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas a las que se pueden incorporar los compuestos y composiciones para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, 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.

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 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.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un sujeto variará dependiendo de lo que se administra, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del sujeto, la forma de administración y similares. 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, peso y condiciones generales del sujeto, y similares.

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 estará normalmente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y lo más preferentemente de 7 a 8. Se ha de entender que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

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 condiciones del sujeto, y el juicio del médico prescriptor. 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 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 particular, la eficacia biológica 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 en seres humanos o animales. Los compuestos se usan para inhibir o reducir una o más actividades asociadas a receptores RORY, con respecto a los receptores RORY en ausencia de los mismos compuestos. De ese modo, en un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento para uso en

un método para tratar un trastorno o enfermedad seleccionado entre un trastorno o enfermedad autoinmune, asma, un trastorno o enfermedad alérgico, un trastorno o enfermedad metabólico, y cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la invención, forma estereoisomérica, o sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica como se describe en el presente documento. Véase, por ejemplo, L.A. Solt et ál., "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 ál., "Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and enfermedades inflamatorias, 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, y celular metabolism," Nucl. Recept. Signal. 2009;7:e003, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes. En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad autoinmune se selecciona entre artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y artritis psoriásica, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino y lupus. En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad alérgico se selecciona entre rinitis alérgica y dermatitis. En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad metabólico se selecciona entre obesidad, resistencia a la insulina inducida por obesidad y diabetes de tipo II.

En ciertas realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis reumatoide. Véase, por ejemplo, L.A. Solt *et ál.*, citado anteriormente, así como las referencias discutidas en la sección de Antecedentes.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple. Véase, por ejemplo, L. Codarri et ál., "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.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad 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.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad inflamatoria del intestino. Véase, por ejemplo, M. Leppkes et ál., "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.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es lupus. Véase, por ejemplo, K. Yoh et ál., "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.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es psoriasis. Véase, por ejemplo, S. Pantelyushin et ál., "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 febrero 2012 en <http://rd.springer.com/article/10,1007/s12016-012-8307-1> (PubMed PMID: 22362575).

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis psoriásica. Véase, por ejemplo, SP Raychaudhuri, citado anteriormente.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Y. Yu et ál., "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.

En otras realizaciones, el trastorno o enfermedad es uveítis autoinmune. Véase, por ejemplo, R. Horai et ál., "Cytokines in autoimmune uveitis," J. Interferon Cytokine Res., octubre de 2011;31(10):733-44.

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

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

En ciertos aspectos, el trastorno médico que se diagnostica, trata, o previene mediante el uso de los compuestos desvelados en el presente documento puede ser, por ejemplo, un trastorno autoinmune. En otras realizaciones, el trastorno médico 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 ciertas 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 encefalomiелitis autoinmune experimental, psoriasis inducida por

iniquimod, colitis o enfermedad alérgica de las vías aéreas.

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

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad adecuada para (1) 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) 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) 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, revertir la patología y/o sintomatología) tal como disminución de la gravedad de la enfermedad.

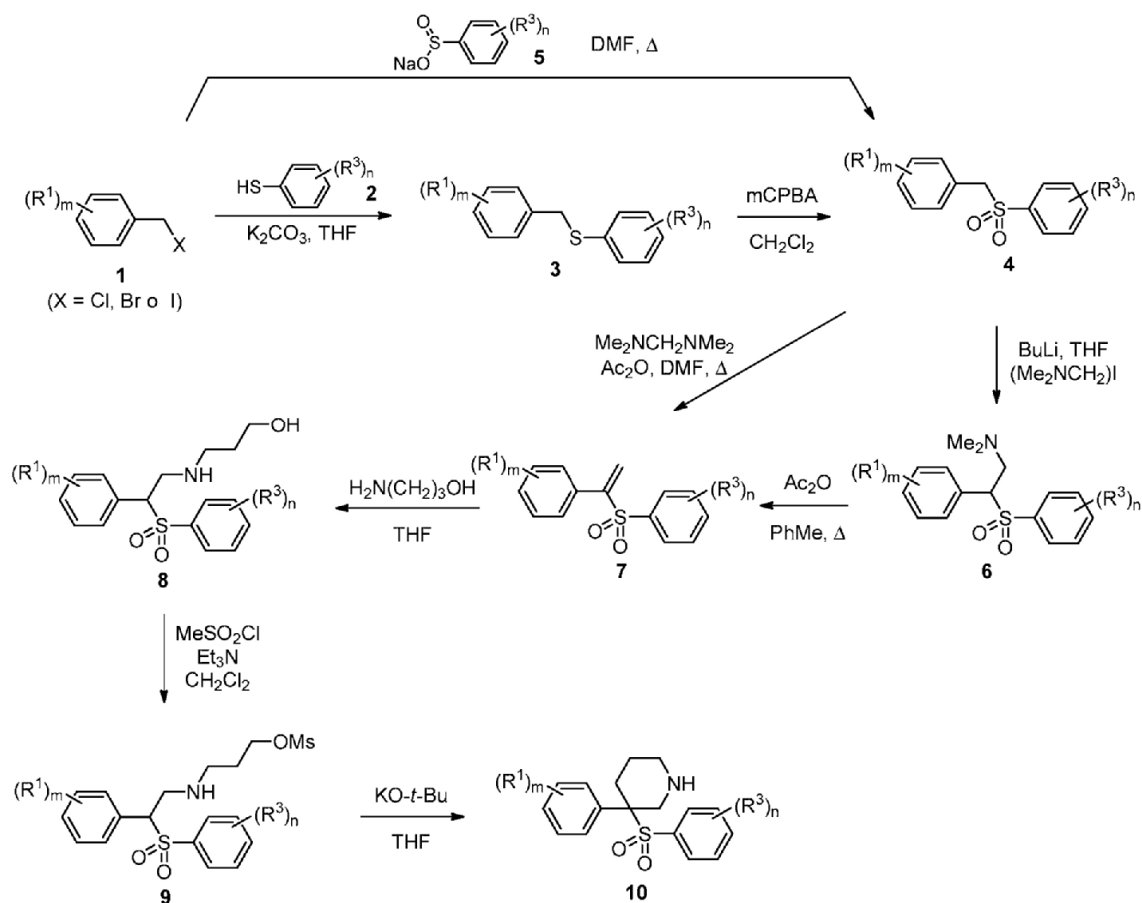
Como se usa aquí, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) mejora de la patología referenciada, por ejemplo, mejora de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología) tal como disminución de la gravedad de la enfermedad; (ii) provocar la respuesta biológica o medicinal que se busca en un tejido, sistema, animal, individual o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina 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.

25 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 de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados. Se dan ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante métodos descritos en los esquemas generales en la sección de preparaciones y ejemplos expuesta posteriormente 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 por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos.

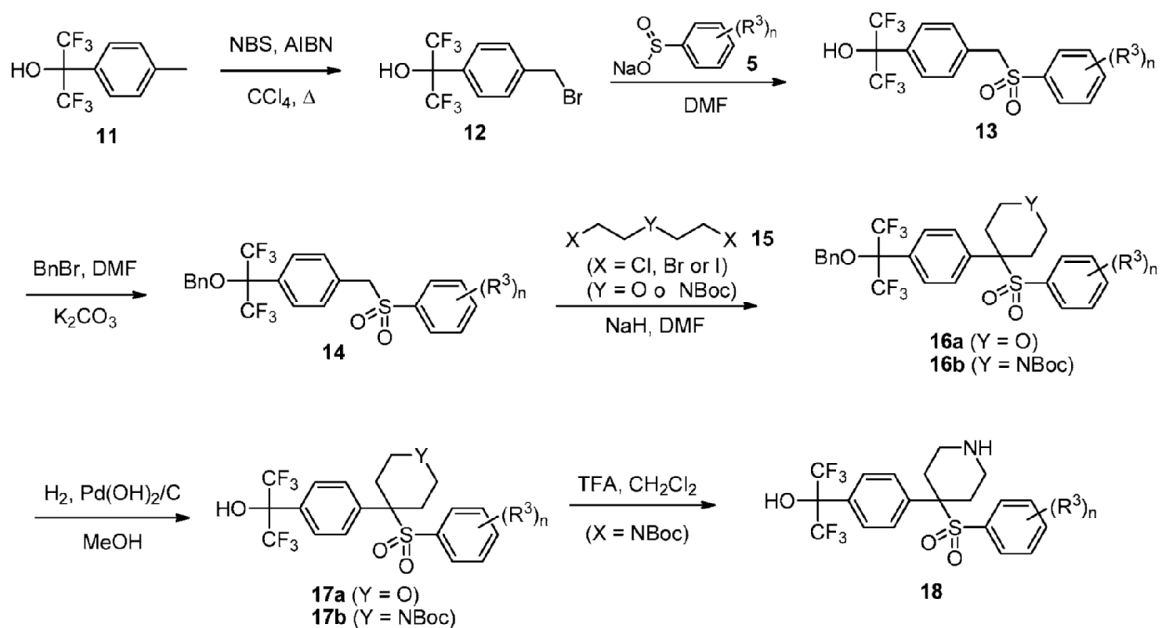
El Esquema 1 ilustra una síntesis general del compuesto **10**. El haluro de bencilo funcionalizado apropiadamente **1** se puede hacer reaccionar con el tiofenol funcionalizado **2** usando una base tal como carbonato potásico o hidróxido sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, etanol o N,N-dimetilformamida para proporcionar el sulfuro intermedio **3**. La oxidación de **3** a sulfona **4** puede realizarse con mCPBA u otro oxidante tal como oxona y tungstato sódico. Como alternativa, la sulfona **4** puede sintetizarse en una etapa tratando **1** con bencenosulfonato sódico **5** en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Después del tratamiento con n-butillitio, el derivado de anión resultante de **4** puede hacerse reaccionar con sal de Eschenmoser (yoduro de dimetilmetilidenamonio) para producir el derivado de amina **6**, que puede convertirse en la vinil sulfona **7** después de calentar en anhídrido acético y tolueno. La vinil sulfona **7** también puede sintetizarse directamente a partir de **4** calentando con N,N,N',N'-tetrametilmetilendiamina y anhídrido acético en N,N-dimetilformamida. La adición de Michael de 3-aminopropanol a la vinil sulfona **7** puede proporcionar el alcohol **8**. Después de la reacción con cloruro de metanosulfonilo y una base como trietilamina, el mesilato **9** resultante puede convertirse a la piperidina **10** usando una base como t-butoxido potásico o hidruro sódico. Los dos enantiómeros **10** pueden resolverse con HPLC quiral. La forma racémica o enantioméricamente pura de **10** puede funcionalizarse adicionalmente siguiendo las condiciones descritas en el Esquema 3 a continuación.

Esquema 1



El Esquema 2 ilustra una síntesis de una serie de compuestos **17** y **18** en donde R¹ es un grupo 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-ilo. Puede bromarse selectivamente 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol (**11**) disponible comercialmente con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono a reflujo usando AIBN como iniciador de radicales para producir el bromuro **12**. La reacción de **12** con benzenosulfonato sódico **5** en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida podría conducir al producto de sulfona **13**. El grupo hidroxilo en **13** puede protegerse como un éter bencílico usando condiciones tales como bromuro de bencilo y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida. El tratamiento del éter bencílico **14** resultante con el dihaluro **15** en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida en condiciones básicas (como el hidruro de sodio) puede proporcionar tetrahidropirano **16a** y piperidina **16b**. La hidrogenólisis catalizada por hidróxido de paladio (II) de **16** podría escindir el éter bencílico para proporcionar los dos productos alcohólicos **17a** y **17b**. El grupo protector Boc en **17b** puede eliminarse con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno para producir piperidina **18**, que puede funcionalizarse adicionalmente de acuerdo con las condiciones descritas en el Esquema 3.

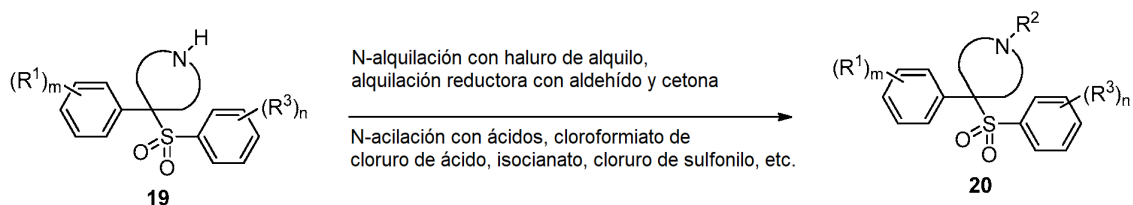
Esquema 2



Las aminas cíclicas libres del compuesto **19** (por ejemplo, análogo de 3-piperidino **10** y análogo de 4-piperidino **18**) pueden funcionalizarse usando diversas transformaciones bien conocidas para dar **20** (Esquema 3). Los ejemplos de estas transformaciones incluyen, pero no se limitan a, reacción de alquilación con haluro de alquilo y una base, tal como base de Hunig, alquilación reductiva con aldehído/cetona y un reactivo reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico, reacción de acoplamiento con ácido carboxílico usando un agente activador tal como BOP o HOBt/EDC, y otras reacciones de acilación usando cloruro de ácido, anhídrido, cloruro de ácido, isocianato y cloruro de sulfonilo. Opcionalmente, los enantiómeros **20** pueden separarse usando HPLC quiral si se usa la racémica **19** en la reacción.

10

Esquema 3

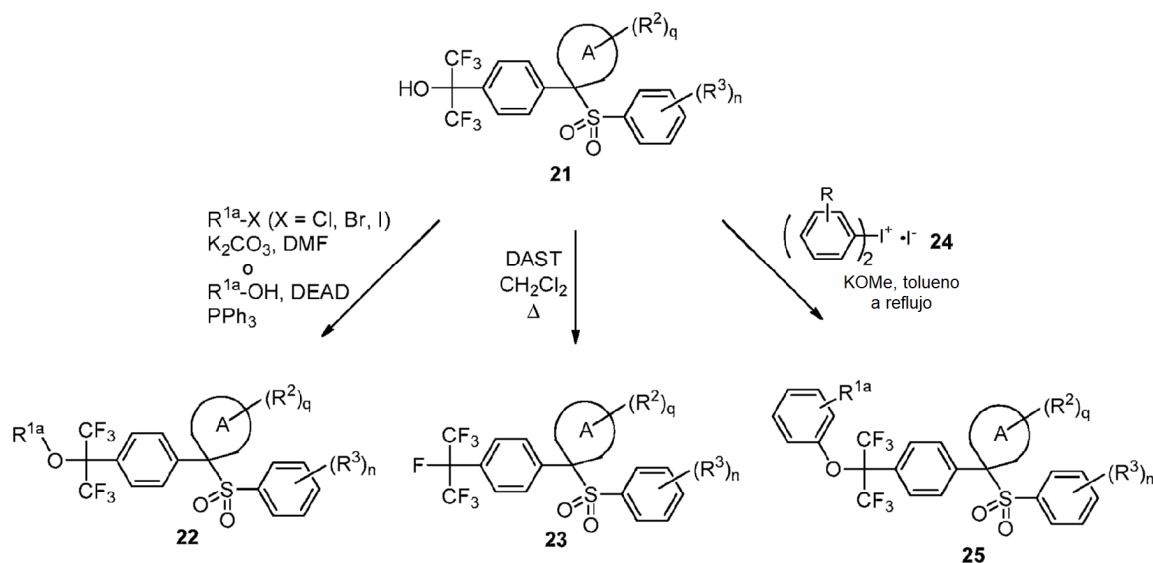


El compuesto **21**, preparado de acuerdo con los Esquemas 1-3, también puede ser un intermedio útil para derivatización adicional (Esquema 4). Por ejemplo, puede alquilarse con R^{1a} -haluro (cloruro, bromuro o yoduro) en condiciones básicas tales como carbonato potásico o hidruro sódico para dar **22**. Como alternativa, el compuesto **22** puede sintetizarse a partir de **21** y alcohol R^{1a} -OH usando condiciones de Mitsunobu que implican un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y un ligando fosfina tal como trifetilfosfina o tributilfosfina. El grupo hidroxilo en **21** también puede reemplazarse con un grupo fluoro usando trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) para dar el análogo de perfluoroisopropilo **23**. Además, el grupo OH en **21** puede arilarse con yoduro de difeniliodonio **24** usando una base tal como metóxido potásico o hidruro sódico para dar el fenil éter **25**. Todas las transformaciones del Esquema 4 también pueden realizarse en la amina cíclica **21** protegida adecuadamente (R^2 = grupo protector tal como Bn, Boc o Cbz). La posterior desprotección y manipulación química para instalar el grupo R^2 completaría la síntesis.

15

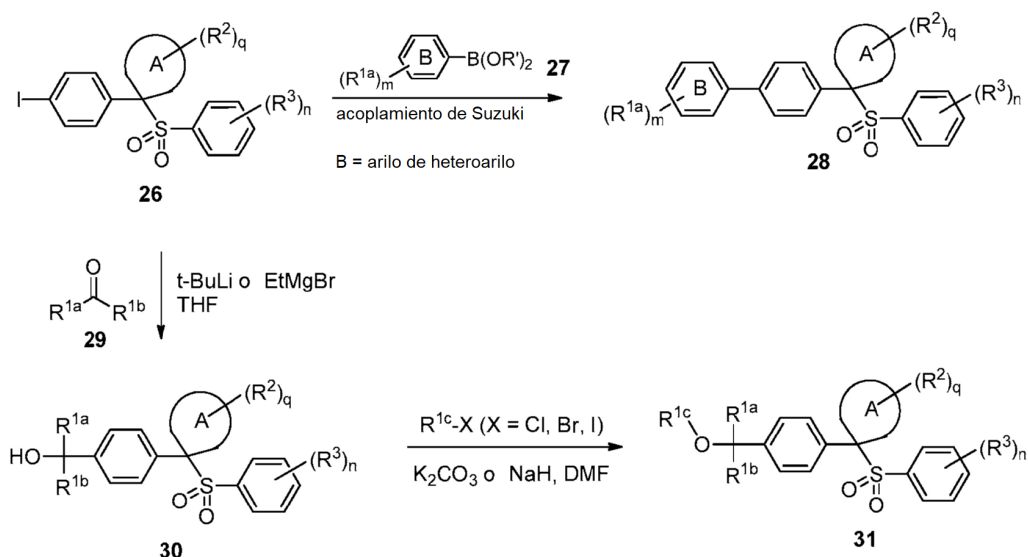
20

Esquema 4



El yoduro **26**, preparado a partir de la secuencia perfilada en el Esquema 1, puede ser un intermedio útil para diversificación adicional para preparar **28**, **30** y **31** (Esquema 4). Puede hacerse a reaccionar con un ácido (o éster) aril/heteroaril borónico **27** en condiciones bien conocidas de acoplamiento de Suzuki usando un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio o Pd(dppf)Cl₂ para dar el compuesto **28**. El compuesto **28** también puede obtenerse en condiciones de acoplamiento de Stille usando aril/heteroarilestano en lugar del ácido borónico **27**. El yoduro **26** también puede tratarse con terc-butilitio o bromuro de etilmagnesio para producir la correspondiente especie de arillitio o arilmagnesio, que puede reaccionar con la cetona **29** para producir el alcohol **30**. El compuesto **30** puede convertirse a su vez en el éter **31** usando condiciones descritas previamente. Todas las transformaciones del Esquema 5 también pueden realizarse en la amina cíclica **26** protegida adecuadamente (R² = grupo protector tal como Bn, Boc o Cbz). La posterior desprotección y manipulación química para instalar el grupo R² completaría la síntesis.

Esquema 5



15

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones particulares y preferentes de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención. Las abreviaturas y símbolos químicos así como las abreviaturas y símbolos científicos tienen sus significados usuales y habituales a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas adicionales empleadas en los Ejemplos y 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 **Int. 1**, **Int. 2**, etc. Los compuestos de los Ejemplos se identifican mediante el ejemplo y la etapa en que se prepararon (por ejemplo, "**1-A**" representa el Ejemplo 1, etapa A), o mediante solo el ejemplo cuando 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 alternativas de intermedios o ejemplos.

5 Frecuentemente los químicos expertos en la materia de síntesis pueden concebir preparaciones alternativas que pueden basarse deseablemente en una o más consideraciones tales como menor tiempo de reacción, materiales de partida menos caros, facilidad de operación, susceptibilidad a catálisis, evitar reactivos tóxicos, accesibilidad a instrumentación especializada, y número disminuido de etapas lineales, etc. La intención de describir preparaciones alternativas es para permitir además la preparación de los ejemplos de la presente invención. En algunos casos
10 algunos grupos funcionales de los ejemplos perfilados y las reivindicaciones 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.

Condiciones de HPLC

15 Condición A:
Columna: YMC Combiscreen ODS-A 4,6 x 50 mm (4 min.); Gradiente lineal de 0 a 100 % de disolvente B durante 4 min con 1 min de mantenimiento a 100 % de B; Visualización 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; Caudal: 4 ml/min.

20 Condición B:
Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

25 Condición C:
Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos al 100 % de B; Caudal: 1,11 ml/min.

30 Condición D:
Columna: XBridge Fenilo, 4,6 x 150 mm, 3,5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

35 Condición E:
Columna: ZORBAX CN, 4,6 x 150 mm, 5 micrómetros; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 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 0,05 % de TFA; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con 0,05 % de TFA; Gradiente: 10-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 1 ml/min.

45 Condición G:
Columna: Ascentis Express C18 (4,6x50) mm, 2,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 45 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos; Caudal: 4,00 ml/min.

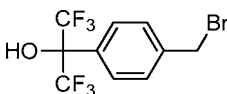
Condición H:
Columna: Ascentis Express C18 (2,1x50) mm, 2,7 µm; Fase móvil A: acetonitrilo:agua 5:95 con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo:agua 95:5 con acetato amónico 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 3,4 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

50 Ejemplo 1

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

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

55

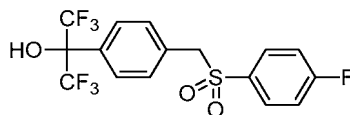


60 Se añadieron N-bromosuccinimida (13,79 g, 77 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,025 g, 0,155 mmol) a una solución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(p-tolil)propan-2-ol (20,00 g, 77 mmol) en tetracloruro de carbono (80 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno 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 en forma de un líquido de color tostado (27,07 g). El

análisis por RMN ¹H mostró una proporción 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 sin reaccionar y 2-(4-(dibromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol. 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.

5

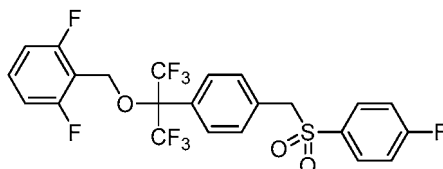
Etapa B: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((fenilsulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol



10 Se añadió 4-fluorobenzenosulfonato sódico (12,62 g, 69,3 mmol) en pequeñas porciones a una solución agitada de 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (20,00 g, ~70 % puro 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 trituroó con hexanos (400

15 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). LC/MS (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).

20 **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)benzono

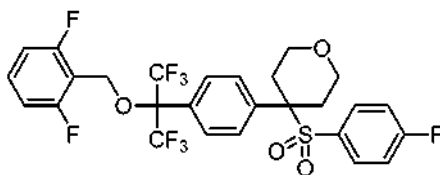


25 Una mezcla de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-ol (12,625 g, 30,3 mmol, de la Etapa B del Ejemplo 1), 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (6,59 g, 31,8 mmol) y carbonato potásico (12,57 g, 91 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se inactivó con cloruro amónico 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 sometió a ultrasonidos, se trituroó con hexanos (500 ml), se

30 agitó durante 15 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con hexanos (100 ml) y se secó al vacío para dar el 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)benzono en forma de un sólido de color blanco (14,881 g). El filtrado se concentró. La cromatografía sobre 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). LC/MS (M+18): 560,2;

35 Tiempo de retención de LC: 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).

40 **Etapa D:** 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)tetrahydro-2H-pirano



45 Se añadió hidruro sódico (13,27 mg, 0,332 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)benzono (18 mg, 0,033 mmol) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (32,4 mg, 0,100 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se completó según lo juzgado mediante el análisis LCMS. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (2x5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-40 % en hexanos, dio el Ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco (17,4 mg, rendimiento del 81 %). LC/MS (M+18): 630,1; tiempo de retención CL: 4,541 min (HPLC analítica Método A); RMN ¹H (400 MHz,

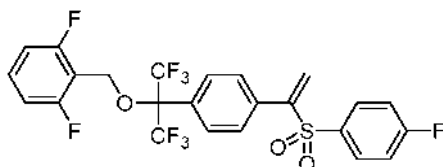
50

CDCl₃ δ ppm 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,03 - 6,89 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,07 - 3,96 (m, J = 11,8, 1,7 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,45 (d, J = 12,3 Hz, 2H).

Ejemplo 2

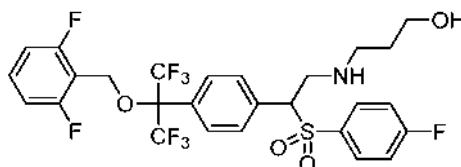
(3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenilsulfonil)piperidin-1-il)(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona

Etapa A: 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)vinil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)bencono



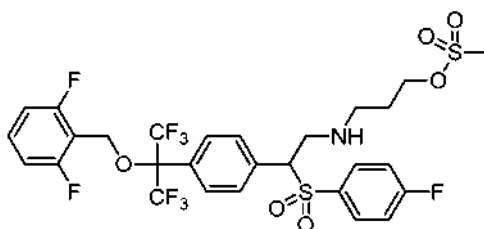
Se añadió anhídrido acético (10,35 ml, 110 mmol) a una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonil)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)bencono (14,88 g, 27,4 mmol, de la Etapa C del Ejemplo 1) y N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (14,97 ml, 110 mmol) en N,N-dimetilformamida (140 ml) a temperatura ambiente. El matraz de reacción se equipó con un condensador, se colocó en un baño de aceite a 60 °C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se añadieron gota a gota N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (14,97 ml, 110 mmol) y anhídrido acético (10,35 ml, 110 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. Se añadió anhídrido acético (5 ml) adicional. Después de 1 h a 60 °C, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,2 l), se lavó con bicarbonato sódico saturado (3x200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-25 % en hexanos, dio 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)vinil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)bencono impuro en forma de un sólido de color castaño (8,834 g). Este material se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa B: 3-((2-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)etil)amino)propan-1-ol



En un matraz de fondo redondo seco de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)vinil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)bencono (20 mg, 0,036 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (3,25 mg, 0,043 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de la evaporación de tetrahidrofurano a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC prep. para dar 3-((2-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)etil)amino)propan-1-ol en forma de un sólido de color blanco (9,23 mg, rendimiento del 41 %). LC/MS (M+1): 630,7; tiempo de retención LC: 13,30 min (HPLC analítica Método F); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 7,65-7,50 (m, 5H), 7,46 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,87 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 4,61 (c, J = 10 Hz, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,43 - 3,19 (m, 3H), 2,60-2,45 (m, 2H), 1,65 (s a, 1H), 1,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz): δ -70,01, -104,69, -115,03.

Etapa C: metanosulfonato de 3-((2-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)etil)amino)propilo

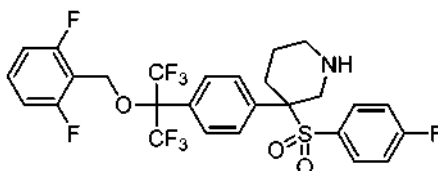


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de 3-((2-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)etil)amino)propan-1-ol (200 mg, 0,318 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera inerte. A esa se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,030 ml, 0,381 mmol) seguido de trietilamina (0,053 ml, 0,381 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con hexanos (10 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. La

5 capa de hexano transparente se decantó. Un lavado similar con hexanos se repitió 3 veces. El residuo sólido se secó al vacío para producir metanosulfonato de 3-((2-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)etil)amino)propilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo (218 mg). El material en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS (M+1): 708,3.

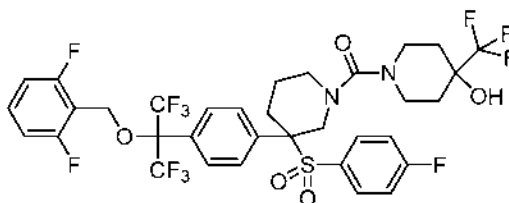
10 **Etapa D:** 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidina



A una solución del metanosulfonato de 3-((2-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-((4-fluorofenil)sulfonil)etil)amino)propilo en bruto (218 mg, de la Etapa C) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (34,6 mg, 0,308 mmol) a 0 °C en una atmósfera inerte. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se evaporó tetrahidrofurano a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2x20 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se sometió a purificación por

20 HPLC prep. (método TFA) para dar sal TFA 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidina en forma de un sólido de color blanquecino (129,4 mg, rendimiento del 58 % en dos etapas). LC/MS (M+1): 612,5; tiempo de retención LC: 9,59 min (HPLC analítica Método D); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 5H), 7,34-7,19 (m, 6H), 4,66 (dd, J = 15,6, 10 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,74 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 1,98 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H).

Etapa E: 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-1-il)(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metanona

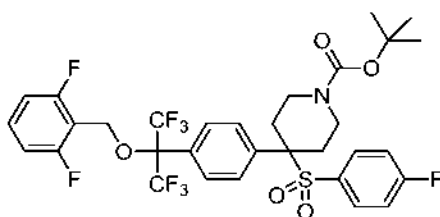


Se añadió base de Hunig (0,015 ml, 0,085 mmol) a una suspensión de sal TFA 3-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidina (14 mg, 0,017 mmol, 88 % pura) y cloruro de 4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-carbonilo (11,80 mg, 0,051 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio (1 gota), se agitó durante 5 min y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de LC/MS 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 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 se mantuvo 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a través de evaporación centrífuga para dar el Ejemplo 2 (11,7 mg, rendimiento del 81 %). LC/MS (M+1): 807,2; tiempo de retención LC: 2,38 min (HPLC analítica Método B); RMN ¹H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,23 (m, 5H), 7,03 (dt, J = 11,4, 8,3 Hz, 4H), 4,76 - 4,63 (m, 3H), 3,68 - 3,42 (m, 3H), 3,22 - 2,79 (m, 5H), 2,62 - 2,44 (m, 1H), 1,96 - 1,76 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 3

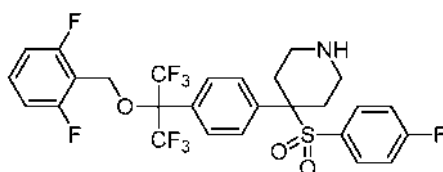
1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona

50 **Etapa A:** 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



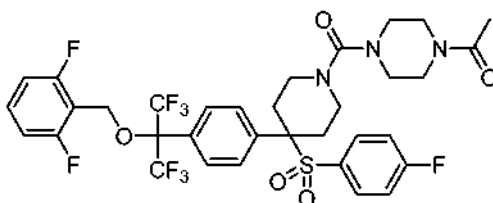
Una solución de 1,3-difluoro-2-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-((4-fluorofenil)sulfonyl)metil)fenil)propan-2-il)oxi)metil)benceno (2,00 g, 3,69 mmol, de la Etapa C del Ejemplo 1) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera inerte. A esa se le añadió hidruro sódico (0,195 g, 8,11 mmol) seguido de bis(2-cloroetil)carbamato de *tert*-butilo (0,893 g, 3,69 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara 25 °C y se agitó durante otras 3 h. El material de partida se mantuvo intacto basándose en el análisis de TLC. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente e inactivarse con agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó posteriormente con agua (2x50 ml) y salmuera (30 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto (2,39 g). El análisis LCMS mostró la formación al 30 % de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. El material en bruto no se purificó en esta etapa y se llevó directamente para la siguiente etapa. LC/MS (M-55): 656.

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



Una solución de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (2,39 g, de la Etapa A) en una solución de dioxano 4 M de cloruro de hidrógeno (20,20 ml, 81 mmol) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió con un volumen mínimo de metanol y se trituró con éter dietílico. El precipitado resultante de color blanquecino se recogió por filtración y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (método TFA) para dar sal TFA 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidina en forma de un sólido de color blanco (440 mg, rendimiento del 17 % en 2 etapas). LC/MS (M+1): 612; tiempo de retención LC: 24,77 min (HPLC analítica Método E); RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 8,58 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 7,63-7,56 (m, 5H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,40 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,70-2,49 (m, 4H); RMN ¹⁹F (376 MHz): δ -69,97, -74,03, -103,5, -114,9.

Etapa C: 1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-1-carbonil)piperazin-1-il)etanona

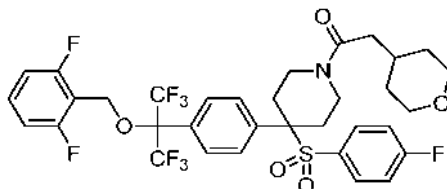


Se añadió base de Hunig (0,015 ml, 0,087 mmol) a una suspensión de sal TFA 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidina (15 mg, 0,017 mmol, 84 % pura) y cloruro de 4-acetilpiperazin-1-carbonilo (9,93 mg, 0,052 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con hidróxido de amonio (1 gota), se agitó durante 5 min y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge Shield RP18, 19 x 250 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 25-65 % durante 25 minutos, después se mantuvo 10 minutos a B al 65 %; 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 3 (10,5 mg, rendimiento del 79 %). LC/MS (M+1): 766,0; tiempo de retención LC: 2,08 min (HPLC analítica Método B); RMN ¹H (500 MHz, 1:1 mezcla de

CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 4H), 7,09 - 6,96 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 3,83 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 3,33 - 3,29 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

5 Ejemplo 4

1-(4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona



10

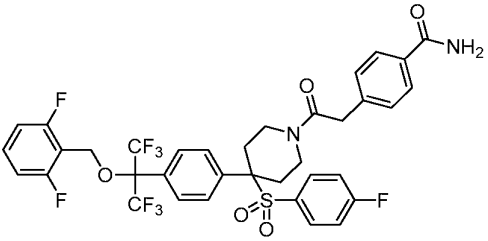
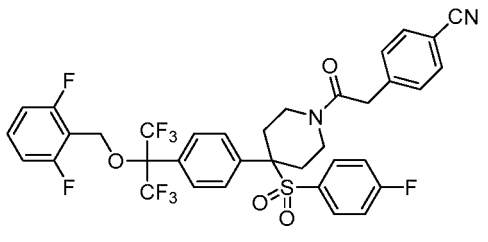
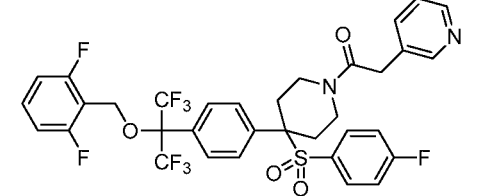
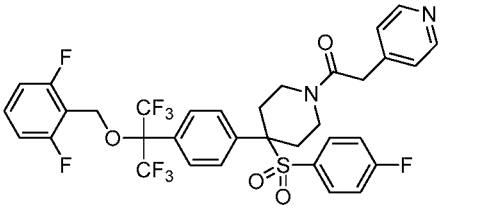
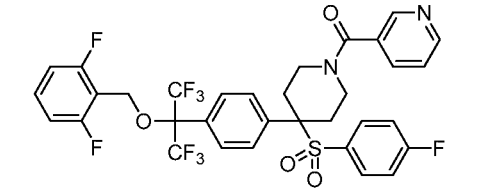
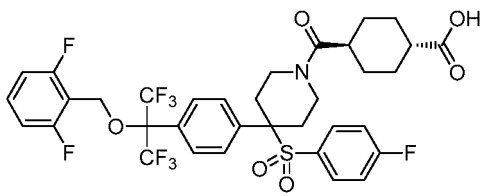
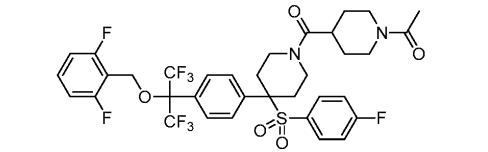
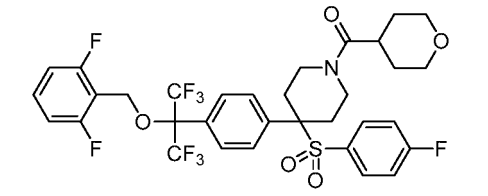
Se añadió base de Hunig (8,57 µl, 0,049 mmol) a una mezcla de 4-(4-(2-((2,6-difluorobencil)oxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-4-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidina (10 mg, 0,016 mmol), ácido 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (2,83 mg, 0,020 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (8,68 mg, 0,020 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, el análisis LCMS mostró que la reacción se había completado. El material en bruto se purificó a través de LC/MS 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 amónico 10-mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10-mM; Gradiente: B al 30-100 % durante 20 minutos, después se mantuvo 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 4 (7,7 mg, rendimiento del 62 %). LC/MS (M+1): 738,2; tiempo de retención LC: 2,30 min (HPLC analítica Método B); RMN ¹H (500 MHz, 1:1 mezcla de CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,05 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,04 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 2,52 - 2,24 (m, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,39 - 1,24 (m, 2H).

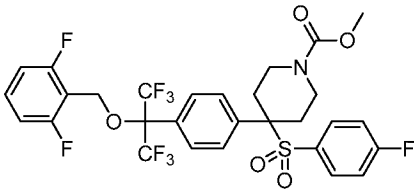
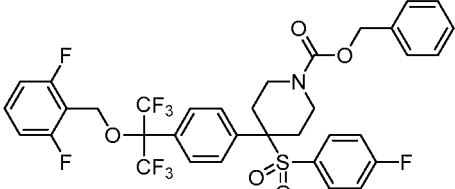
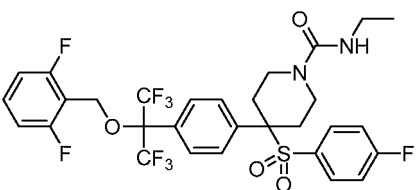
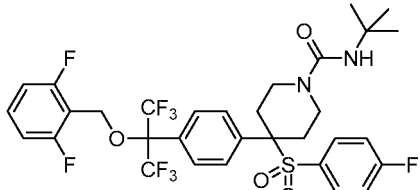
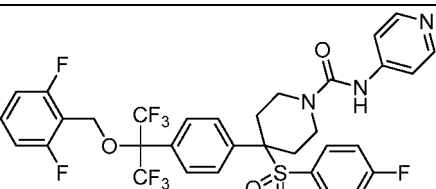
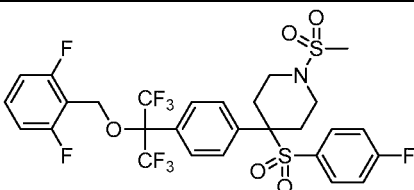
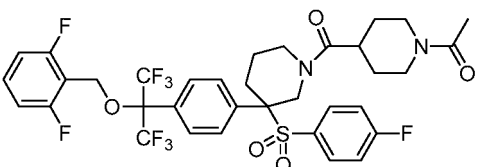
25

Los ejemplos de la siguiente **TABLA 1** se prepararon de la misma forma que se ha perfilado en los ejemplos anteriores.

Tabla 1

Número de ejemplo	Estructura	MS observada (M+1)	tiempo de ret. de HPLC (min.)	Método de HPLC
5		668,10	2,13	B
6		684,10	2,14	B
7		730,20	2,37	A

8		773,3	2,14	B
9		741,2	2,28	B
10		731,3	2,13	B
11		731,3	2,12	B
12		717,2	2,14	C
13		766,3	1,99	B
14		765,2	2,22	B
15		724,3	2,19	B

16		670,2	2,32	C
17		746,1	2,55	B
18		683,2	2,15	B
19		711,2	2,35	B
20		732,2	2,14	B
21		690,1	2,38	C
22		765,2	2,23	B

Ensayo general de unión de RORy SPA

La unión de ligandos potenciales a RORy se mide mediante competición con [³H] 25-hidroxicolesterol (Perkin Elmer NET674250UC) usando un ensayo de unión de ensayo de proximidad de centelleo (SPA). El dominio de unión de ligando de RORy 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 RORy (A262-S507) con el compuesto de ensayo a concentraciones variables en dilución seriada 3 veces, con concentraciones finales que varían de 16,6 μM 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 Cat. 700-107P) y 0,1 % de glicerol (Sigma n.º Cat G5516). Después se añade [³H] 25-hidroxicolesterol 10 nM, y la reacción se incuba durante 10 min. Se añaden 10 mg/ml de perlas de PVT

ES 2 705 400 T3

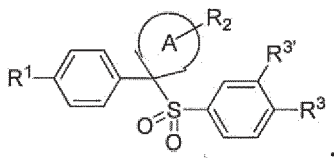
con etiqueta de cobre-His (Perkin Elmer n.º cat RPNQ0095), y la mezcla se incubó durante 60 min. La reacción se lee en un lector de placas de centelleo TopCount Microplate (Perkin Elmer). Los datos de competición del compuesto de ensayo en un intervalo de concentraciones se representaron como el porcentaje de inhibición de radioligando unido específicamente en ausencia del compuesto de ensayo (porcentaje de la señal total). Después de la corrección para unión no específica, se determinaron los valores de CI_{50} . El valor de CI_{50} se define como la concentración del compuesto de ensayo necesaria para reducir la unión específica de [³H] 25-hidroxicolesterol en un 50 % y se calcula usando la ecuación logística de cuatro parámetros para ajustar los datos normalizados.

- 5
- 10 A continuación se proporcionan los valores de CI_{50} de algunos de los compuestos de la invención en el ensayo de unión de ROR γ .

n.º de ejemplo	CI_{50} de unión a ROR γ , μ M
1	0,170
2	2,630
3	0,219
4	0,057
5	0,093
6	0,062
7	0,166
8	0,167
9	1,387
10	0,148
11	0,195
12	0,191
13	0,340
14	0,314
15	0,056
16	0,140
17	0,488
18	0,063
19	0,128
20	0,093
21	0,118

REIVINDICACIONES

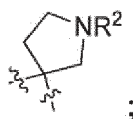
1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



5

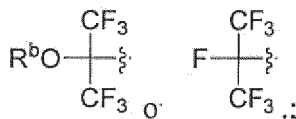
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

10 A es un heterociclo de 3-7 miembros que comprende átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, con la condición de que A no sea



15 R¹ es

15



20 R² se selecciona entre hidrógeno, SO₂R^{2c}, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{2a}, pirimidinilo, CO₂R^{2b}, -C(O)R^{2d} y -C(O)NR¹¹R¹¹;

20

R^{2a} es hidrógeno 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, -(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, o -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^a;

25

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 un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, sustituido con 0-3 R^a;

30

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, (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;

35

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};

40

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;

45

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;

50

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, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un R¹¹ se combina con un segundo R¹¹ para formar 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^d;

55

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;

50

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;

5 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

10 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 se selecciona, independientemente en cada caso, entre hidrógeno, C(O)NR^fR^f, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

15 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-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, cada grupo opcionalmente sustituido con halo, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ u O(alquilo C₁₋₆);

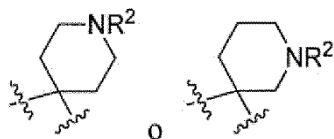
p es 0, 1 o 2; y

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

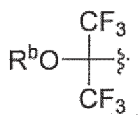
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es tetrahidropiraniilo.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es piperidinilo.

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



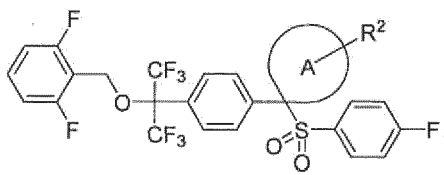
30 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R¹ es



35 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R² es CO₂R^{2b}, -C(O)R^{2d} o -C(O)NR¹¹R¹¹.

40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R³ y R^{3'} son, independientemente, hidrógeno, halo, N₃, CN, -O(fenilo), -NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

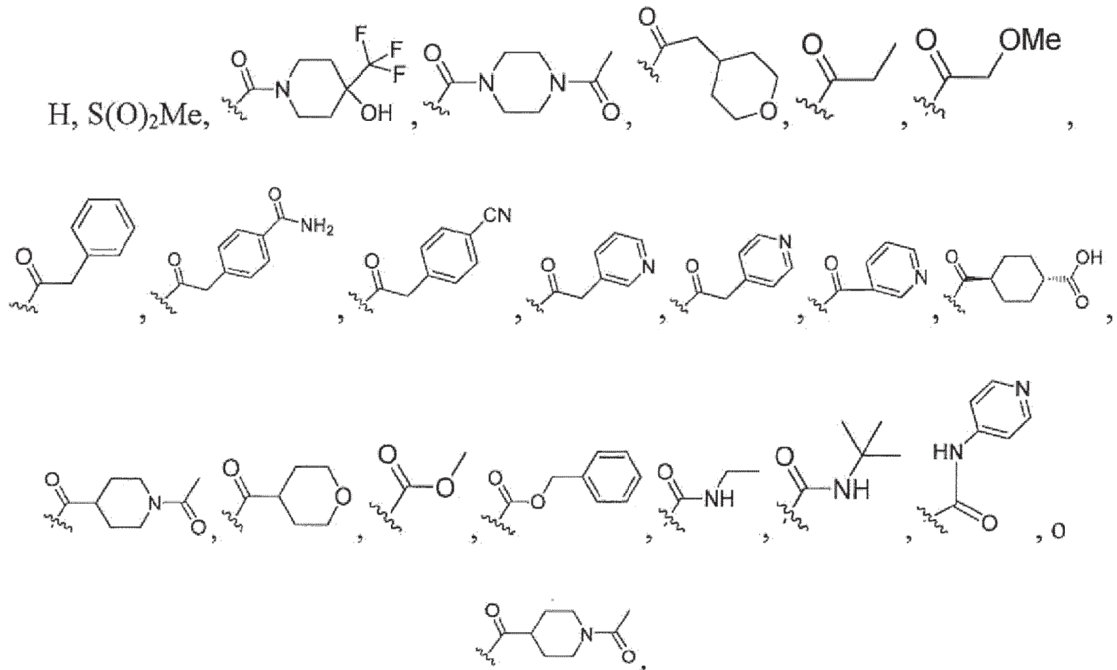
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre la siguiente fórmula:



45 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R² es:

50



10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados de una enfermedad o un trastorno autoinmunes, asma, una enfermedad o un trastorno alérgicos, una enfermedad o un trastorno metabólicos y cáncer en un sujeto.