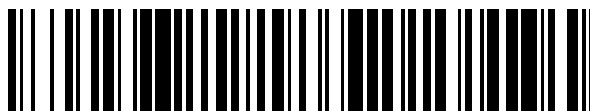


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 409**

51 Int. Cl.:

C07C 311/16	(2006.01)	A61K 31/10	(2006.01)
C07C 311/20	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07C 317/44	(2006.01)	A61K 31/167	(2006.01)
C07C 317/46	(2006.01)		
C07D 213/75	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
A61K 31/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014 PCT/EP2014/076390**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082533**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014 E 14809794 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 3077372**

54 Título: **Moduladores de ROR gamma (RORy)**

30 Prioridad:

05.12.2013 EP 13195813
02.09.2014 EP 14183274

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.08.2019

73 Titular/es:

LEAD PHARMA HOLDING B.V. (100.0%)
Kloosterstraat 9 RK
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es:

CALS, JOSEPH MARIA GERARDUS BARBARA y
NABUURS, SANDER BERNARDUS

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 722 409 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de ROR gamma (ROR γ)

5 La presente invención se refiere a moduladores de ROR γ , a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al uso de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por ROR γ , en particular enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

10 Las células T auxiliares (T_H) desempeñan un papel crucial en el sistema inmunitario adaptativo ya que coordinan la defensa contra patógenos específicos. Las líneas de células T_H que producen interleuquina 17 (IL-17), entre ellas las células T_H17, se han implicado recientemente en la patología de una multitud de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias incluyendo, pero no limitadas a, psoriasis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y enfermedad del intestino irritable (Harrington *et al*, Nature Immunology 6, 1123-1132, 2005; Park *et al*, Nature Immunology 6, 1133-1141, 2005; Weaver *et al*, Annual Reviews Immunology 25, 821-852, 2007; Littman *et al*, Cell 140, 845-858, 2010).

15 La interleuquina 17 y la interleuquina 23 (IL-23) son dos citoquinas fundamentales en la biología de las T_H17. La IL-17 es secretada por las células T_H17 y es un potente inductor de la inflamación de tejidos; se ha mostrado que IL-23 es un participante clave en amplificar y estabilizar la proliferación del tipo celular T_H17 a través del receptor de IL-23 (IL-23R) (Cua *et al*, Nature 421, 744-748, 2003; Aggarwal *et al*, J Biol Chem 278, 1910-1914, 2003). Estos hallazgos subrayan el potencial terapéutico de dirigirse al eje IL-17/IL-23.

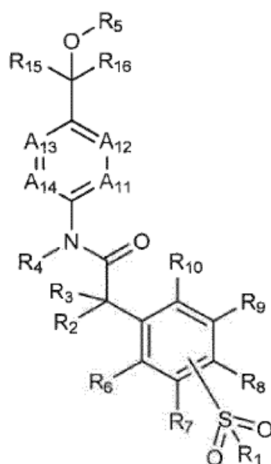
20 El receptor huérfano relacionado con receptor del ácido retinoico γ (ROR γ t) actúa como un regulador maestro del desarrollo de células T_H17 (Ivanov *et al*, Cell 126, 1121-1133, 2006), pero también como un componente crítico en las células productoras de IL-17 no T_H17, tal como, por ejemplo, células T $\gamma\delta$. La familia de genes ROR es parte de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, y consiste en tres miembros (ROR α , ROR β y ROR γ). Cada gen se expresa en diferentes isoformas, que difieren principalmente en su secuencia N-terminal (Jetten, Nuclear Receptor Signaling 7, e003, 2009). Se han identificado dos isoformas de ROR γ : ROR γ 1 y ROR γ 2 (también conocida como ROR γ t). El término ROR γ se usa aquí para describir tanto ROR γ 1 como/o ROR γ 2.

25 La deficiencia en, o inhibición de, ROR γ t produce, por ejemplo, niveles disminuidos de expresión génica de IL-17 e IL-23R y alivio de puntuación de enfermedad en un modelo de ratón de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), lo que subraya el papel crítico de ROR γ t en las respuestas patogénicas mediadas por IL-17/IL-23 (Ivanov *et al*, Cell 126, 1121-1133, 2006; Stolt *et al*, Nature 472, 491-494, 2011).

30 Dado el papel importante de ROR γ en los trastornos inmunitarios e inflamatorios es deseable preparar moduladores de ROR γ (como, por ejemplo, se describe en los documentos WO2011115892A1, WO2013029338A1 y WO2013171729A2), que se puedan usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ .

35 La presente invención proporciona tales compuestos moduladores de ROR γ novedosos.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos según la fórmula I



45

Meta o para
(Fórmula I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde

A₁₁-A₁₄ son N o CR₁₁, CR₁₂, CR₁₃, CR₁₄, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cuatro posiciones A pueden ser simultáneamente N;

5 R₁ es alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), (di)alquilamino de C(1-6), (di)cicloalquilamino de C(3-6) o (di)cicloalquilo de C(3-6)alquilamino de C(1-3), con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;

10 R₂ y R₃ son independientemente H, F, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o R₂ y R₃ juntos es carbonilo, todos los grupos alquilo, si están presentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más F;

R₄ es H o alquilo de C(1-6);

15 R₅ es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo de C(1-6), arilo de C(6-10), arilo de C(6-10)alquilo de C(1-3), heteroarilo de C(1-9), heteroarilo de C(1-9)alquilo de C(1-3), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), heterocicloalquilo de C(2-5) o heterocicloalquilo de C(2-5)alquilo de C(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, alquilo de C(1-2), alcoxi de C(1-2) o ciano;

20 el grupo sulfonilo con R₁ está representado por uno de R₇, R₈ o R₉;

los restantes R₆-R₁₄ son independientemente H, halógeno, alcoxi de C(1-3), (di)alquilamino de C(1-3) o alquilo de C(1-6), todos los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más F;

25 y R₁₅ y R₁₆ son independientemente H, alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), arilo de C(6-10), arilo de C(6-10)alquilo de C(1-3), heteroarilo de C(1-9), heteroarilo de C(1-9)alquilo de C(1-3), heterocicloalquilo de C(2-5) o heterocicloalquilo de C(2-5)alquilo de C(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, alquilo de C(1-2), alcoxi de C(1-2) o ciano.

30 El término alquilo de C(1-6) como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

35 El término alquilo de C(1-4) como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o tert-butilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

40 El término alquilo de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, propilo, o isopropilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

45 El término alquilo de C(1-2) como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, es decir, metilo o etilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

El término arilo de C(6-10) como se usa en el presente documento significa un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo o naftilo. El grupo hidrocarbonado aromático preferido es fenilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

50 El término arilo de C(6-10)alquilo de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo arilo de C(6-10) unido a un grupo alquilo de C(1-3), ambos con el mismo significado que se ha definido previamente.

55 El término arilo de C(6) como se usa en el presente documento significa un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 átomos de carbono, es decir, fenilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

El término arilo de C(6)alquilo de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo arilo de C(6) unido a un grupo alquilo de C(1-3), ambos con el mismo significado que se ha definido previamente.

60 El término heteroátomo como se usa en el presente documento se refiera a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

65 El término heteroarilo de C(1-9) como se usa en el presente documento significa un grupo aromático que tiene de 1-9 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos, que puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno si es factible, o un átomo de carbono. Los ejemplos incluyen imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, pirazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo y quinolilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o metilo.

El término heteroarilo de C(1-9)alquilo de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo heteroarilo de C(1-9) unido a un grupo alquilo de C(1-3), ambos con el mismo significado que se ha definido previamente.

5 El término cicloalquilo de C(3-6) como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 3-6 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o metilo.

10 El término cicloalquilo de C(3-5) como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 3-5 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o metilo.

15 El término cicloalquilo de C(3-4) como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 3-4 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo o ciclobutilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o metilo.

20 El término cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo cicloalquilo de C(3-6) unido a un grupo alquilo de C(1-3), ambos con el mismo significado que se ha definido previamente. Un ejemplo es ciclopropilmetilo.

El término cicloalquilo de C(3-5)alquilo de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo cicloalquilo de C(3-5) unido a un grupo alquilo de C(1-3), ambos con el mismo significado que se ha definido previamente.

25 El término ciclopropilmetilo como se usa en el presente documento significa un grupo metilo sustituido con ciclopropilo. Todos los átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o metilo.

30 El término heterocicloalquilo de C(2-5) como se usa en el presente documento significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, que pueden estar unidos a través de un átomo de nitrógeno si es factible, o un átomo de carbono. Los ejemplos incluyen piperacínilo, pirazolidilo, piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o metilo.

35 El término heterocicloalquilo de C(2-5)alquilo de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo heterocicloalquilo de C(2-5) unido a un grupo alquilo de C(1-3), ambos con el mismo significado que se ha definido previamente.

El término (di)alquilamino de C(1-6) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) alquilo de C(1-6), que tiene el mismo significado que se ha definido previamente.

40 Se debe entender que en los grupos (di)alquilamino de C(1-6) que contienen dos grupos alquilo de C(1-6), uno de los grupos alquilo de C(1-6) se puede sustituir por un grupo cicloalquilo de C(3-6) como se ha definido previamente.

45 El término (di)alquilamino de C(1-2) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) alquilo de C(1-2), que tiene el mismo significado que se ha definido previamente.

50 El término (di)cicloalquilamino de C(3-6) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) cicloalquilo de C(3-6), que tiene el mismo significado que se ha definido previamente. Un ejemplo es ciclopropilamino.

Se debe entender que en los grupos (di)cicloalquilamino de C(3-6) que contienen dos grupos cicloalquilo de C(3-6), uno de los grupos cicloalquilo de C(3-6) se puede sustituir por un grupo alquilo de C(1-6) como se ha definido previamente.

55 El término (di)cicloalquilamino de C(3-4) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) cicloalquilo de C(3-4), que tiene el mismo significado que se ha definido previamente.

60 Se debe entender que en los grupos (di)cicloalquilamino de C(3-4) que contienen dos grupos cicloalquilo de C(3-4), uno de los grupos cicloalquilo de C(3-4) se puede sustituir por un grupo alquilo de C(1-6) como se ha definido previamente.

El término ciclopropilamino significa un grupo amino sustituido con ciclopropilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o metilo.

65

El término (di)(cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3))amino como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3) como se ha definido previamente.

5 Se debe entender que en los grupos (di)(cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3))amino que contienen dos grupos cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), uno de los grupos cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3) se puede sustituir por un grupo alquilo de C(1-6) o un cicloalquilo de C(3-6), ambos como se han definido previamente.

10 El término (di)alquilamino de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) alquilo de C(1-3), que tiene el mismo significado que se ha definido previamente.

15 El término alcoxi de C(1-3) significa un grupo alcoxi que tiene 1-3 átomos de carbono, la fracción alquilo está ramificada o sin ramificar. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más F.

El término alcoxi de C(1-2) significa un grupo alcoxi que tiene 1-2 átomos de carbono. Es preferido metoxi. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más F.

20 El término halógeno como se usa en el presente documento significa Cl o F.

En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de unión es en el último grupo.

25 Cuando, en la definición de un sustituyente, se indica que "todos los grupos alquilo" de dicho sustituyente están opcionalmente sustituidos, esto también incluye la fracción alquilo de un grupo alcoxi.

30 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo/átomos designado(s) se sustituye(n) con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se supere, y la sustitución produzca un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones producen compuestos estables. Se define "compuesto estable" o "estructura estable" como un compuesto o estructura que suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

35 El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones especificados.

40 El término sal farmacéuticamente aceptable representa esas sales que son, en el ámbito del juicio médico, adecuadas para uso en contacto para los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con un cociente beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. La función ácido se puede hacer reaccionar con un base orgánica o mineral, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

50 En una forma de realización la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁ es alquilo de C(1-4), cicloalquilo de C(3-5), cicloalquilo de C(3-5)alquilo de C(1-3), (di)alquilamino de C(1-2) o (di)cicloalquilamino de C(3-4).

En otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁ es alquilo de C(1-2), cicloalquilo de C(3-4)alquilo de C(1-3), ciclopropilo, metilamino o cicloalquilamino de C(3-4).

55 En otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁ es etilo, ciclopropilamino o ciclopropilmetilo.

En otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁ es etilo.

60 En aún otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁ es ciclopropilamino.

En de nuevo otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁ es ciclopropilmetilo.

65 En aún otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₂ y R₃ son independientemente H, metilo o hidroxilo, siendo H el más preferido.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₄ es H o alquilo de C(1-2), siendo H el más preferido.

5 En aún otra forma de realización R₅ es H, hidroxietilo, metoxietilo o alquilo de C(1-6), todos los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más F.

En de nuevo otra forma de realización R₅ en la fórmula I es H o alquilo de C(1-3), siendo H el más preferido.

10 En otra forma de realización R₅ en la fórmula I es arilo de C(6-10)alquilo de C(1-3) o cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3).

En de nuevo otra forma de realización R₅ en la fórmula I es arilo de C(6)alquilo de C(1-3) o cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3).

15 En de nuevo otra forma de realización R₅ en la fórmula I es bencilo.

En otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₆-R₁₀ son H. En este caso, sin embargo, uno de los grupos R₇, R₈ o R₉ es el grupo sulfonilo con R₁ unido a él.

20 En aún otra forma de realización el grupo sulfonilo está representado por R₈, es decir, el grupo sulfonilo está unido en la posición para del anillo arilo.

25 En aún otra forma de realización el grupo sulfonilo está representado por R₈, es decir, el grupo sulfonilo está unido en la posición para del anillo arilo, R₁₀ es metilo y los restantes R₆-R₉ son H.

En aún otra forma de realización el grupo sulfonilo está representado por R₇ o R₉, es decir, el grupo sulfonilo está unido en la posición meta del anillo arilo.

30 En aún otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₁-R₁₄ son independientemente H, halógeno, metilo o metoxi, siendo H preferido.

En aún otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde A₁₁-A₁₄ son átomos de carbono.

35 En aún otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde A₁₁ es nitrógeno.

En aún otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde A₁₂ es nitrógeno.

40 En una forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₅ y R₁₆ son independientemente alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), arilo de C(6-10), arilo de C(6-10)alquilo de C(1-3), heteroarilo de C(1-9), heteroarilo de C(1-9)alquilo de C(1-3), heterocicloalquilo de C(2-5) o heterocicloalquilo de C(2-5)alquilo de C(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, alquilo de C(1-2), alcoxi de C(1-2) o ciano.

45 En una forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₅ o R₁₆ es CF₃.

50 En otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₅ es CF₃ y R₁₆ es alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), arilo de C(6) o arilo de C(6)alquilo de C(1-3).

55 En otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₅ es CF₃ y R₁₆ es H, alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6) o cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), siendo alquilo de C(1-6) el más preferido.

En otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₅ es CF₃ y R₁₆ es alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6) o cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), siendo alquilo de C(1-6) el más preferido.

60 En aún otra forma de realización la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₅ es CF₃ y R₁₆ es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilmetilo.

En aún otra forma de realización la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde R₁₅ es CF₃ y R₁₆ es CF₃, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

65

En otra forma de realización la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde tanto R₁₅ como R₁₆ son CF₃.

5 En aún otra forma de realización la invención también se refiere a un compuesto según la fórmula I en donde tanto R₁₅ como R₁₆ son ciclopropilo.

10 La invención también se refiere a esos compuestos en donde todas las definiciones específicas para A₁₁ a A₁₄, R₁ a R₁₆, y todos los grupos sustituyentes en los varios aspectos de las invenciones definidos aquí anteriormente se producen en cualquier combinación en la definición del compuesto de fórmula I.

15 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula I que tienen un pCI50 de 5 o mayor. En aún otro aspecto la invención se refiere a compuestos según la fórmula I con un pCI50 de más de 6. En aún otro aspecto la invención se refiere a compuestos según la fórmula I con un pCI50 de más de 7. En aún otro aspecto la invención se refiere a compuestos según la fórmula I con un pCI50 de más de 8.

20 En aún otro aspecto la invención reside en los compuestos según la fórmula I seleccionados como se describe en los ejemplos 1-114.

25 En aún otro aspecto la invención reside en los compuestos según la fórmula I seleccionados como se describe en los ejemplos 1-41 y el ejemplo 112.

30 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales, que también están dentro del ámbito de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula I en el presente documento se entiende que incluye referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de otra manera.

35 Los compuestos de fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, así como las mezclas de las mismas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

40 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por métodos que conocen bien los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de columna de HPLC quiral.

45 Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Los expertos en la materia saben que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un solvente orgánico apropiado. Los compuestos de esta invención incluyen los profármacos, hidratos o solvatos de los compuestos.

50 El experto en la materia reconocerá que los valores de CI50 deseables dependen del compuesto ensayado. Por ejemplo, un compuesto con un valor de CI50 menor de 10⁻⁵ M se considera en general un candidato para selección de fármacos. Preferiblemente, este valor es menor de 10⁻⁶ M. Sin embargo, un compuesto que tiene un valor de CI50 mayor, pero es selectivo para el receptor particular, puede ser incluso un mejor candidato.

55 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de ROR γ . La modulación de la actividad de ROR γ se puede medir usando, por ejemplo, estudios de desplazamiento de ligando (natural) biofísico, ensayos bioquímicos AlphaScreen o FRET, ensayos de gen indicador GAL4 celular, ensayo de indicador de promotor de IL-17 celular o ensayos ELISA de IL-17 funcionales usando, por ejemplo, esplenocitos de ratón o células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas cultivadas en condiciones de polarización de T_H17 (Solt et al, Nature 472, 491-494, 2011).

60 En tales ensayos, la interacción de un ligando con ROR γ se puede determinar midiendo, por ejemplo, la interacción modulada por el ligando de péptidos derivados de cofactor con el dominio de unión a ligando de ROR γ , o midiendo los productos génicos de transcripción mediada por ROR γ modulada por ligando usando, por ejemplo, ensayos indicadores de luciferasa o ensayos ELISA de IL-17.

65 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general I en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma.

La invención incluye además un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más otro(s) fármaco(s).

Las composiciones incluyen, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, local o rectal, y similares, todos en formas farmacéuticas unitarias para la administración.

- 5 Para la administración oral, el principio activo se puede presentar como unidades discretas, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones, y similares.

10 Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención se puede presentar en envase de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, líquidos de inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo, en viales y ampollas sellados, y también se pueden almacenar en un estado seco congelado (liofilizado) que requiere solo la adición de un soporte líquido estéril, por ejemplo, agua, antes del uso.

15 Mezclado con tales auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe en la referencia estándar, Gennaro, A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª Edición., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase, en especial la parte 5: Pharmaceutical Manufacturing), el principio activo se puede comprimir a formas farmacéuticas sólidas, tal como píldoras, comprimidos, o se puede procesar a cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables, el principio activo se puede aplicar como una composición fluida, por ejemplo, como una preparación de inyección, en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un espray, por ejemplo, un espray nasal.

20 Para hacer formas farmacéuticas sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales, tal como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los soportes adecuados con los que el principio activo de la invención se puede administrar como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, se pueden usar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tal como propilenglicol o butilenglicol.

30 La invención incluye además una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en combinación con material de embalaje adecuado para dicha composición, dicho material de embalaje incluye instrucciones para el uso de la composición para el uso como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

35 La dosis exacta y la pauta de administración del principio activo, o una composición farmacéutica del mismo, puede variar con el compuesto particular, la vía de administración, y la edad y estado del sujeto individual al que se va a administrar el medicamento.

40 En general, la administración parenteral requiere dosis más bajas que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosis para seres humanos preferiblemente contiene 0,0001-100 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar como una dosis o múltiples subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

Los compuestos según la invención se pueden usar en terapia.

45 Un aspecto adicional de la invención reside en el uso de los compuestos según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ o afecciones mediadas por ROR γ .

50 Otro aspecto de la invención reside en compuestos que tienen la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, en particular esas enfermedades en las que células Th17 y células no Th17, que expresan citoquinas sello Th17 desempeñan un papel destacado. Estas incluyen, pero no están limitadas a, el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple.

55 En otro aspecto, los compuestos que tienen la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las que células Th17 y/o células no Th17, que expresan citoquinas sello Th17 desempeñan un papel destacado tal como, pero no limitadas a enfermedades respiratorias, artrosis y asma. Además, los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tienen la fórmula general I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades infecciosas en las que células Th17 y/o células no Th17, que expresan citoquinas sello Th17 desempeñan un papel destacado tal como, pero no limitadas a leishmaniasis mucosa.

65 Los compuestos que tienen la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para el tratamiento de otras enfermedades en las que células Th17 y/o células no Th17, que expresan citoquinas sello Th17 desempeñan un papel destacado tal como, pero no limitadas a la enfermedad de Kawasaki y tiroiditis de Hashimoto.

En aún otro aspecto la invención reside en el uso de compuestos que tienen la fórmula general I para el tratamiento de esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, psoriasis, artritis reumatoide, asma, artrosis, enfermedad de Kawaski, tiroiditis de Hashimoto, cáncer y leishmaniasis mucosa.

5 En otro aspecto, los compuestos según la invención se pueden usar en terapias para tratar o prevenir esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, psoriasis y artritis reumatoide, asma, artrosis, enfermedad de Kawaski, tiroiditis de Hashimoto, cáncer y leishmaniasis mucosa.

10 En otro aspecto los compuestos según la invención se pueden usar para tratar o prevenir psoriasis.

En aún otro aspecto los compuestos según la invención se pueden usar para tratar enfermedad inflamatoria del intestino.

15 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Métodos de preparación generales

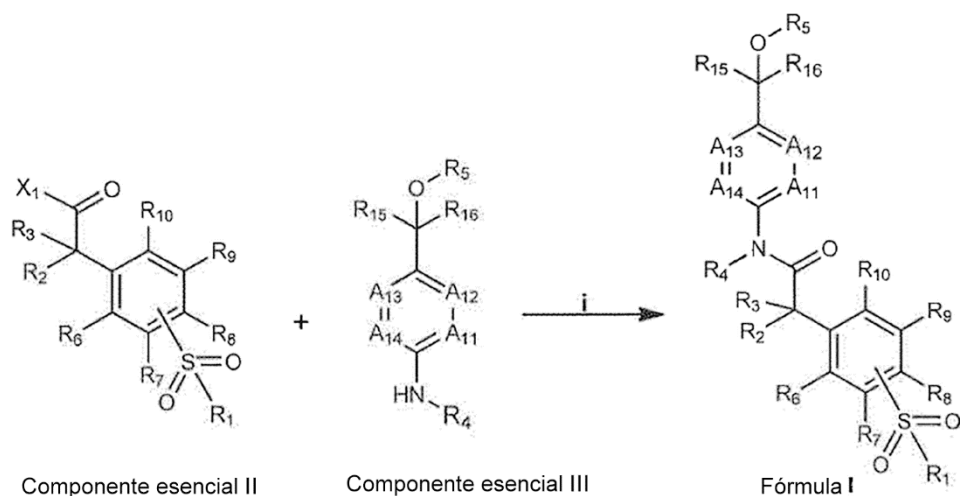
20 Los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo compuestos de fórmula general I, componente esencial II y componente esencial III se preparan mediante los esquemas de reacción representados a continuación. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes específicos, etc., se entiende que se pueden usar otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes adecuados, etc., y se incluyen en el ámbito de la presente invención. Las modificaciones a las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura, duración de la reacción o combinaciones de las mismas, se prevén como parte de la presente invención. Los compuestos obtenidos usando las secuencias de reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Los compuestos se pueden purificar usando cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos, por ejemplo, cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina usando diferentes solventes en proporciones adecuadas. Se prevén todos los estereoisómeros posibles dentro del ámbito de la invención.

Los nombres químicos son nombres preferidos de la IUPAC, generados usando ChemBioDraw, versión 12.0.

35 Si se hace referencia a un compuesto químico usando tanto una estructura química como un nombre químico, y existe ambigüedad entre la estructura y el nombre, la estructura predomina.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son como sigue: **HATU**: hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; **DMF**: dimetilformamida; **DiPEA**: diisopropiletilamina; **DMAP**: 4-(dimetilamino)piridina; **DCC**: N,N'-diciclohexilcarbodiimida; **mCPBA**: ácido 3-cloroperoxibenzoico; **TFA**: ácido trifluoroacético; **TFAA**: anhídrido trifluoroacético; **THF**: tetrahidrofurano; **DMSO**: dimetilsulfóxido; **PTSA**: ácido p-toluenosulfónico; **PyBOP**: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; **EtOH**: etanol; **DIAD**: azodicarboxilato de diisopropilo; **TLC**: Cromatografía de capa fina; **Pd(dba)₂**: bis(dibencilidenacetona)paladio(0); **PPH₃**: trifenilfosfina; **NMP**: N-metil-2-pirrolidiona; **EDCI**: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; **BuLi**: n-butil litio; **TBAF**: fluoruro de tetra-N-butilamonio; **TMS**: trimetilsililo.

Esquema 1



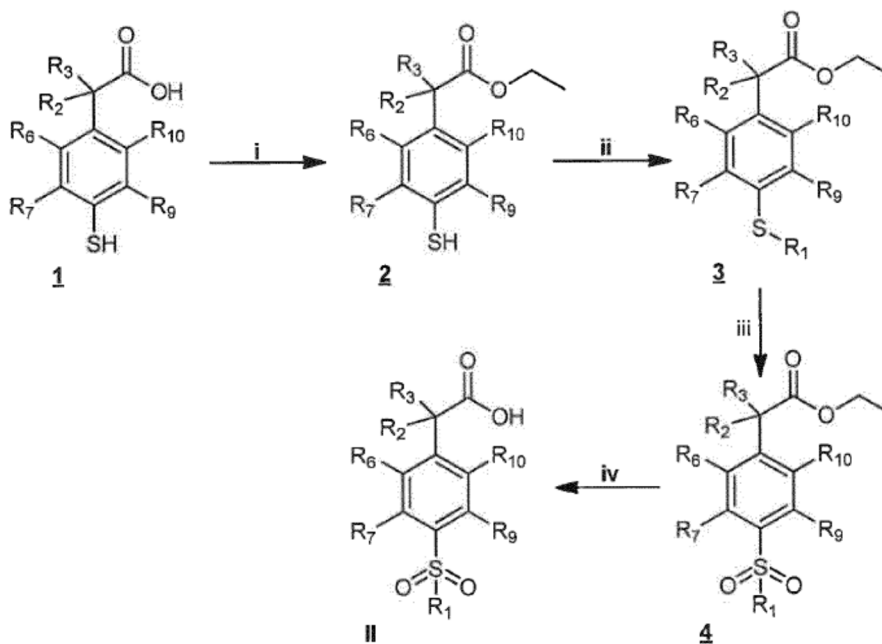
Condiciones: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂.

5 Como se representa en el esquema 1, los derivados de la invención que tienen la fórmula I se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de química orgánica. Los compuestos de la invención se pueden, por ejemplo, obtener por una reacción de acoplamiento de amida entre un derivado de ácido fenilacético del componente esencial II (X₁ es OH), en donde R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ tienen el significado previamente descrito, y un derivado anilina del componente esencial III, en donde R₄, R₅, R₁₅, R₁₆, A₁₁, A₁₂, A₁₃ y A₁₄ tienen el significado descrito previamente, usando un reactivo de acoplamiento tal como EDCI, HATU, DCC o PyBOP o similar, en presencia de una base adecuada tal como DiPEA o DMAP.

15 Alternativamente, el derivado de ácido fenilacético del componente esencial II (X₁ = OH) se puede convertir en un derivado cloruro ácido del componente esencial II (X₁ = Cl) usando, por ejemplo, SOCl₂ o cloruro de oxalilo. El derivado cloruro ácido obtenido del componente esencial II (X₁ = Cl), en donde R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ tienen el significado previamente descrito, se puede acoplar con un derivado anilina del componente esencial III, en donde R₄, R₅, R₁₅, R₁₆, A₁₁, A₁₂, A₁₃ y A₁₄ tienen el significado descrito previamente, en presencia de una base adecuada tal como Et₃N o similar.

Esquema 2

20

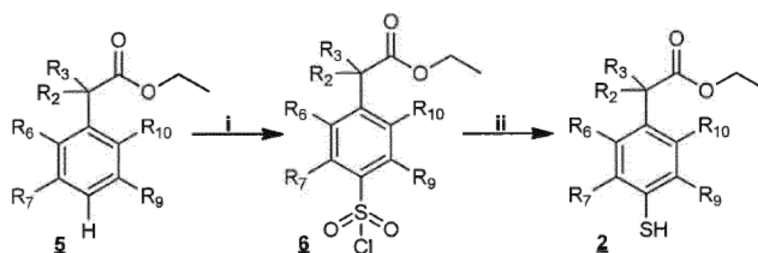


Condiciones: i) H₂SO₄, EtOH; ii) haluro de R₁, K₂CO₃; iii) mCPBA; iv) NaOH 2 N, EtOH

El esquema 2 ilustra un método general para preparar derivados de ácido sulfonilacético del componente esencial **II**, en donde R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ tienen el significado previamente descrito.

La esterificación de derivados del ácido 4-mercaptofenilacético **1** en condiciones ácidas, usando, por ejemplo, H₂SO₄ en EtOH proporciona el éster etílico del ácido 4-mercaptofenilacético **2**. La alquilación del grupo azufre usando un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como K₂CO₃, da los correspondientes derivados sulfanilfenilacetato **3** (R₁ = por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil alquilo). La oxidación usando, por ejemplo, mCPBA, da derivados sulfonilfenilacetato **4**, que después de la saponificación de la fracción éster en condiciones básicas, por ejemplo, NaOH en EtOH, da los correspondientes derivados del ácido fenilacético del componente esencial **II**, en donde R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ tienen el significado previamente descrito.

Esquema 3

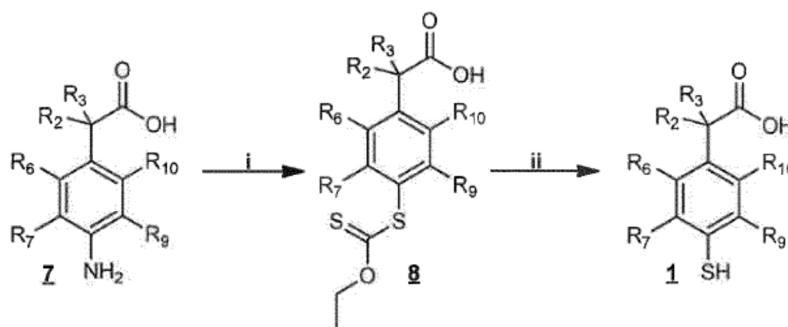


15 Condiciones: i) ácido clorosulfónico, CH₂Cl₂; ii) estaño, HCl 5 N en 2-propanol o dioxano.

El esquema 3 ilustra una ruta alternativa para la síntesis de derivados de acetato de mercaptofenilo **2** en donde R₂, R₃, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ tienen el significado previamente descrito.

20 La reacción de derivados éster etílicos de ácido fenilacético **5** con ácido clorosulfónico de 0°C a temperatura ambiente, proporciona derivados sulfonilcloruro **6**, (J. Med. Chem., 2009, 52, 19, 6142-6152). La fracción clorosulfona se puede reducir usando estaño en presencia de HCl en un solvente adecuado tal como dioxano o 2-propanol para dar los derivados de acetato de mercaptofenilo deseados **2**.

Esquema 4

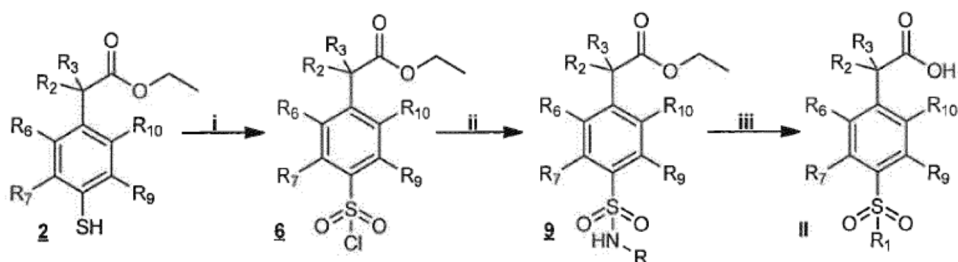


30 Condiciones: i) NaNO₂, HCl (conc), etilxantato de potasio, Na₂CO₃ 2 N; ii) KOH, EtOH

El esquema 4 ilustra un método general para la síntesis de derivados de ácido 4-mercaptofenilacético **1** en donde R₂, R₃, R₆, R₇, R₉ y R₁₀ tienen el significado previamente descrito.

35 Los derivados de ácido aminofenilacético **7** se pueden convertir en sus correspondientes sales de diazonio usando métodos bien conocidos en química orgánica, que luego, después de tratamiento con etilxantato de potasio en presencia de una base, por ejemplo, Na₂CO₃, se convierten *in situ* a los derivados del ácido 2-(4-((etoximetanol) sulfanil)fenil)acético **8**. Tratar el compuesto **8** con, por ejemplo, KOH en EtOH da los derivados del ácido 4-mercaptofenilacético deseados **1**.

Esquema 5



Condiciones: i) SOCl_2 , H_2O_2 ; ii) NH_2R , Et_3N , CH_2Cl_2 ; iii) NaOH 2 N, EtOH

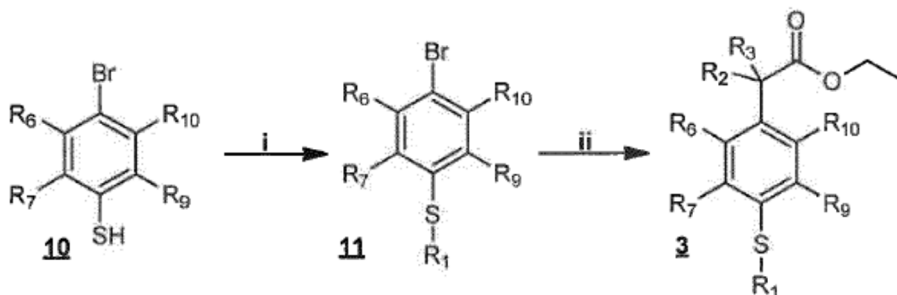
- 5 El esquema 5 ilustra un método general para la preparación de derivados de ácido sulfamoilfenilacético del componente esencial **II** en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_9 y R_{10} tienen el significado previamente descrito.

La etapa i muestra un método alternativo para preparar derivados éster etílico del ácido clorosulfonil fenilacético **6**. Los derivados mercaptofenilacetato **2** se pueden convertir en derivados éster etílico del ácido clorosulfonil fenilacético **6** por cloración oxidativa usando una mezcla de H_2O_2 y SOCl_2 en un solvente adecuado tal como CH_3CN (Bahrami et al., J. Org. Chem. 2009, 74, 9287-9291).

La sustitución del cloro con una amina adecuada, en donde R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, en presencia de una base, por ejemplo, Et_3N , proporciona los derivados éster etílico del ácido sulfamoilfenilacético **9**. La saponificación del éster etílico en condiciones básicas, por ejemplo, NaOH en EtOH , da los derivados del ácido sulfamoilfenilacético deseados del componente esencial **II** en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_9 y R_{10} tienen el significado previamente descrito.

Esquema 6

20



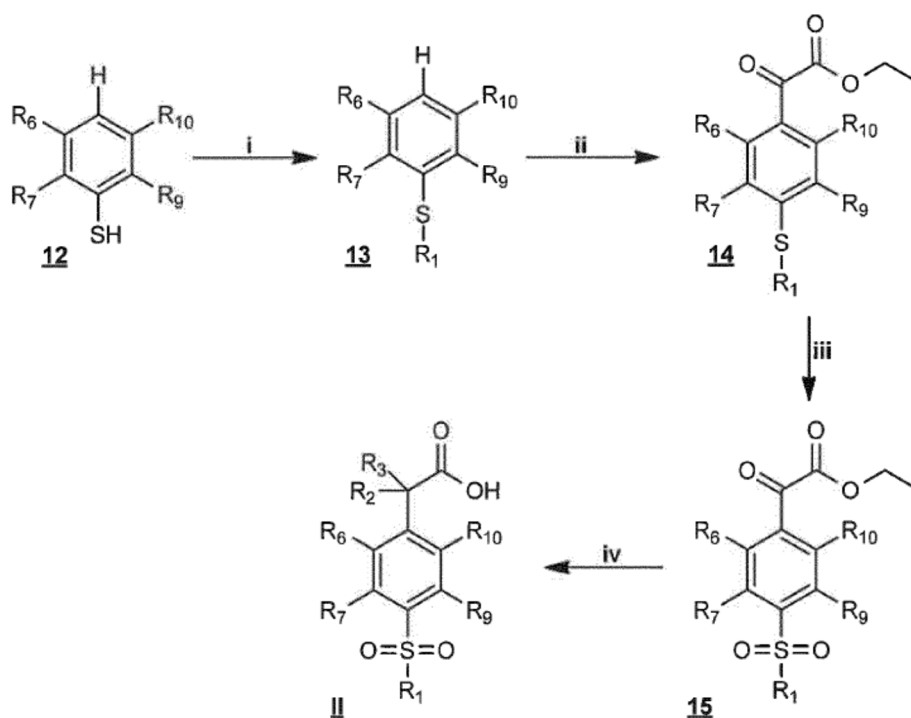
Condiciones: i) haluro de R_1 , K_2CO_3 ; ii) Malonato de dietilo, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 18-corona-6, $\text{P}(\text{tBu})_3 \cdot \text{xHBF}_4$, K_3PO_4 .

- 25 El esquema 6 ilustra una ruta alternativa para la síntesis de derivados acetato de sulfanilo **3** en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_9 y R_{10} tienen el significado previamente descrito.

La alquilación de derivados 4-bromobenzotiol **10**, usando un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , da los correspondientes derivados 4-bromofenilsulfano **11** (R_1 = por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo).

Los derivados **11** se pueden convertir a los correspondientes derivados acetato de sulfanilo **3** mediante un acoplamiento catalizado por paladio con malonato de dietilo.

35 **Esquema 7**

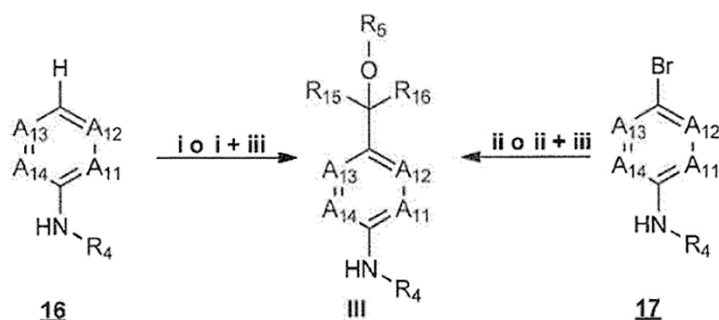


Condiciones: (R_2 y R_3 juntos es carbonilo): i) K_2CO_3 , haluro de alquilo, CH_3CN ; ii) oxalilcloruro de etilo, $AlCl_3$, CH_2Cl_2 ; iii) mCPBA, CH_2Cl_2 ; iv) $NaOH$ 2 N, etanol.

5 El esquema 7 ilustra una ruta para la síntesis de derivados de ácido sulfonilfenil-2-oxoacético (R_2 y R_3 juntos es carbonilo) del componente esencial **II** en donde R_1 , R_6 , R_7 , R_9 y R_{10} tienen el significado previamente descrito.

10 La alquilación de los derivados tiofenol **12**, usando un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , da los correspondientes derivados fenilsulfano **13** (R_1 = por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo) que, en condiciones de acilación de Friedel-Craft, en presencia de $AlCl_3$ y oxalilcloruro de etilo, se puede convertir a los correspondientes derivados tiofenil-2-oxoacetato de etilo **14**. La oxidación, usando, por ejemplo, mCPBA da derivados sulfonilfenil-2-oxopropanoato de etilo **15** que después de la saponificación de la fracción éster en condiciones básicas, por ejemplo, $NaOH$ en $EtOH$, da los correspondientes derivados de ácido sulfonilfenil-2-oxopropanoico (R_2 y R_3 juntos es carbonilo) del componente esencial **II** en donde R_1 , R_6 , R_7 , R_9 y R_{10} tienen el significado previamente descrito.

Esquema 8



20 Condiciones: i) (R_{15} , R_{16} = CF_3 , R_5 = H), hexafluoroacetona hidrato; ii) $BuLi$, cetona; iii) DIAD, PPh_3 , DMAP, R_5OH .

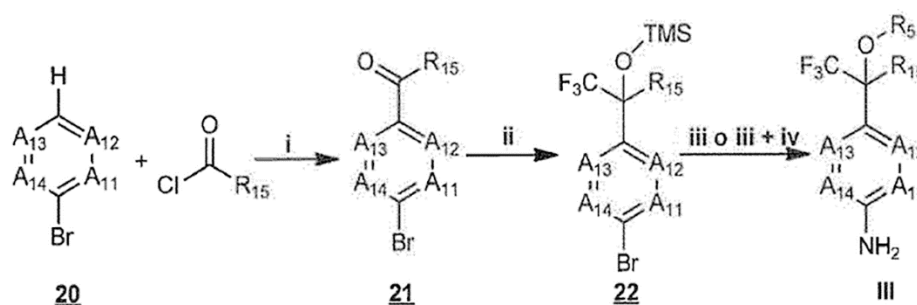
El esquema 8 muestra dos métodos generales para la preparación de derivados (4-aminofenil) metanol del componente esencial **III**, en donde R_4 , R_5 , R_{15} , R_{16} , A_{11} , A_{12} , A_{13} y A_{14} tienen el significado previamente descrito.

25 Si R_{15} y R_{16} son ambos CF_3 , entonces calentar los derivados anilina **16** en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona hidrato como el solvente en un tubo sellado en un microondas proporciona en una etapa derivados 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (R_5 = H) del componente esencial **III**.

Alternativamente, la fracción 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol se puede introducir tratando derivados bromoanilina (N-protegidos) adecuados **17** con n-butil litio para formar el correspondiente intermedio litiado, que después se puede convertir por tratamiento con gas 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona a los derivados 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseados ($R_5 = H$) del componente esencial **III**. Este método también se puede usar para la introducción de otros alcoholes terciarios, usando, por ejemplo, acetona anhidra, dicloropropilmetanona anhidra o similares, como la cetona correspondiente.

Los derivados alcoholes del componente esencial **III** ($R_5 = H$) se pueden, por ejemplo, convertir en condiciones de Mitsunobu, usando, por ejemplo, DIAD, PPh_3 , DMAP y un alcohol adecuado, a los correspondientes derivados éter del componente esencial **III** ($R_5 =$ por ejemplo, alquilo, cicloalquilo).

Esquema 9

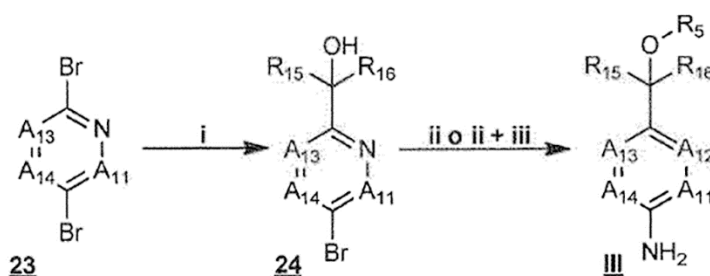


Condiciones: i) $AlCl_3$, CH_2Cl_2 ; ii) $TMSCF_3$, CsF , Tolueno/ CH_2Cl_2 ; iii) NH_4OH , Cu_2O , NMP, $80^\circ C$, microondas; iv) DIAD, PPh_3 , DMAP, R_5OH .

El esquema 9 muestra un método general para la preparación de derivados 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanol del componente esencial **III**, en donde R_5 , R_{15} , A_{11} , A_{12} , A_{13} y A_{14} tienen el significado previamente descrito.

Se pueden convertir los bromuros de (hetero)arilo **20** en condiciones de acilación de Friedel-Crafts, usando $AlCl_3$ y un cloruro ácido adecuado en, por ejemplo, CH_2Cl_2 , a los correspondientes derivados 1-(4-bromofenil) cetona **21**, que se pueden, por ejemplo, a través de una trifluorometilación catalizada por fluoruro de cesio o TBAF convertir a los correspondientes derivados 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanol protegidos con TMS **22** (Sing et al., J. Org. Chem., 64, p 2873 (1999)). La aminación catalizada con cobre, usando Cu_2O en presencia de amoníaco (Wolf y Xu, Chem. Comm., p. 3035 (2009)), produce la formación de derivados 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanol **III** ($R_5 = H$). Estos derivados alcoholes del componente esencial **III** se pueden, por ejemplo, convertir en condiciones de Mitsunobu, usando, por ejemplo, DIAD, PPh_3 , DMAP y un alcohol adecuado, a los correspondientes derivados éter del componente esencial **III** ($R_5 =$ por ejemplo, alquilo, cicloalquilo).

Esquema 10



Condiciones: ($A_{12} = N$): i) $BuLi$, hexafluoroacetona, tolueno; ii) NH_4OH , Cu_2O , NMP, $80^\circ C$, microondas; iii) DIAD, PPh_3 , DMAP, R_5OH .

El esquema 10 representa un método general para la preparación de derivados (5-aminopiridin-2-il)metanol del componente esencial **III** ($A_{12} = N$), en donde R_5 , R_{15} , R_{16} , A_{11} , A_{13} y A_{14} tienen el significado previamente descrito.

La fracción alcohol $R_{15}-R_{16}$ se puede introducir tratando derivados dibromopiridina adecuados **23** con n-butil litio para formar el correspondiente intermedio litiado, que después se puede convertir por tratamiento con la cetona correspondiente, por ejemplo, gas 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona, acetona anhidra o similar, a los correspondientes derivados (5-bromopiridin-2-il)metanol **24**. La aminación catalizada con cobre, usando Cu_2O en presencia de

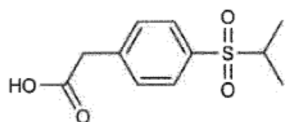
amoniaco, produce la formación de derivados (5-aminopiridin-2-il)metanol del componente esencial III ($A_{12} = N$, $R_5 = H$). Estos derivados alcoholes del componente esencial III se pueden, por ejemplo, convertir en condiciones de Mitsunobu, usando, por ejemplo, DIAD, PPh_3 , DMAP y un alcohol adecuado, a los correspondientes derivados éter del componente esencial III ($A_{12} = N$, $R_5 =$ por ejemplo, alquilo, cicloalquilo).

5

Síntesis de componentes esenciales II

Componentes esenciales II-1-II-6

10 **II-1:** ácido 2-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)acético.



15 i) A una solución de ácido 2-(4-mercaptofenil)acético (10,0 g) en etanol (120 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite restante se neutralizó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo en acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y después de filtración, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en SiO_2 usando acetato de etilo al 10% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-mercaptofenil)acetato de etilo (10,2 g) como un líquido incoloro.

20

25 ii) A una suspensión del producto obtenido en la etapa previa (5,0 g) y carbonato de potasio (8,6 g) en acetonitrilo (50 ml) se añadió 2-bromopropano (2,8 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en SiO_2 usando acetato de etilo al 10% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-(isopropiltio)fenil)acetato de etilo (5,34 g) como un líquido incoloro.

25

30 iii) A una solución enfriada (0°C) del producto obtenido en la etapa previa (5,3 g) en CH_2Cl_2 (50 ml), se añadió en porciones mCPBA (11,5 g). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en SiO_2 usando acetato de etilo al 10% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)acetato de etilo (4,4 g) como un aceite transparente.

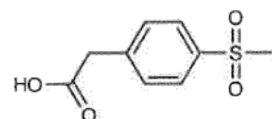
30

35 iv) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (4,4 g) en etanol (50 ml), se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se eliminó etanol a presión reducida y se añadieron 100 ml de agua. La solución acuosa se lavó con CH_2Cl_2 acidificado a pH = 1 con una solución acuosa de HCl 6 N y el producto se extrajo después en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título ácido 2-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)acético (3,6 g) como un sólido blanco. MS(ES^+) m/z 243,2 $[M+H]^+$.

35

40 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **II-1**, usando un reactivo alquilante adecuado (etapa ii), se prepararon los siguientes compuestos.

II-2: ácido 2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acético.

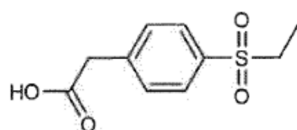


45

MS(ES^+) m/z 215,2 $[M+H]^+$.

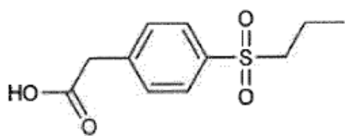
II-3: ácido 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acético.

50



MS(ES^+) m/z 229,1 $[M+H]^+$.

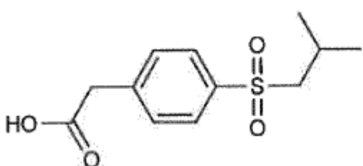
II-4: ácido 2-(4-(propilsulfonil)fenil)acético.



5

MS(ES⁺) *m/z* 243,2 [M+H]⁺.

II-5: ácido 2-(4-(isobutilsulfonil)fenil)acético.

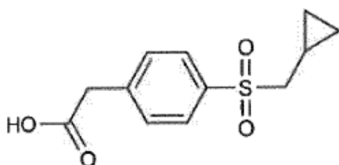


10

MS(ES⁺) *m/z* 257,2 [M+H]⁺.

II-6: ácido 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)acético.

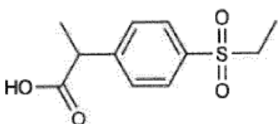
15



MS(ES⁺) *m/z* 255,2 [M+H]⁺.

20 **Componentes esenciales II-7 y II-8**

II-7: ácido 2-(4-(etilsulfonil)fenil)propanoico.



25

i) Siguiendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-1**, etapa i, el ácido 2-fenilpropanoico (5,0 g) se convirtió a 2-fenilpropanoato de etilo (4,4 g).

30

ii) Una solución del producto obtenido en la etapa previa (4,4 g) en CH₂Cl₂ (30 ml), se añadió gota a gota a 0°C a ácido clorosulfónico (21,7 ml). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió echándola cuidadosamente sobre hielo picado. El producto se extrajo en acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, el solvente se eliminó a presión reducida para dar 2-(4-(clorosulfonil)fenil)propanoato de etilo (5,3 g) como un sólido marrón. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación.

35

iii) A una suspensión del producto obtenido en la etapa previa (5,3 g) y polvo de estaño (12,0 g) en etanol (50 ml), se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (27 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió echándola sobre hielo picado. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂ usando acetato de etilo al 10% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-mercaptofenil)propanoato de etilo (2,8 g) como un líquido incoloro.

40

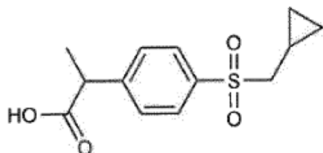
iv) Siguiendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-1**, etapa ii a iv, el producto obtenido en la etapa previa (1,0 g), usando yodoetano (0,46 ml) como el reactivo alquilante, se convirtió al compuesto del título ácido 2-(4-(etilsulfonil)fenil)propanoico (0,82 g). MS(ES⁺) *m/z* 243,2 [M+H]⁺.

45

Seguendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **II-7**, usando un reactivo alquilante adecuado (etapa iv), se preparó el siguiente compuesto.

II-8: ácido 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)propanoico.

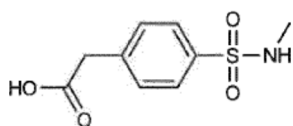
5



MS(ES⁺) *m/z* 268,1 [M+H]⁺.

10 **Componentes esenciales II-9-II-17**

II-9: ácido 2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acético.



15

i) Seguendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-7**, etapa ii, el 2-fenilacetato de etilo (1,87 g) se convirtió a 2-(4-(clorosulfonyl)fenil)acetato de etilo.

20

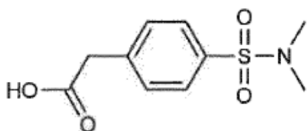
ii) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (1 g) en CH₂Cl₂ se añadió clorhidrato de metilamina (0,31 g mmol). Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂ usando acetato de etilo del 10% al 20% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acetato de etilo como un sólido (0,41 g).

25

iii) Seguendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-1**, etapa iv, el producto obtenido en la etapa previa (0,41 g) se convirtió al compuesto del título ácido 2-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)acético (0,35 g). MS(ES⁺) *m/z* 230,2 [M+H]⁺.

Seguendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **II-9**, se prepararon los siguientes compuestos.

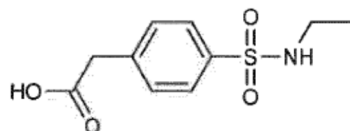
30 **II-10:** ácido 2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)acético.



MS(ES⁺) *m/z* 244,1 [M+H]⁺.

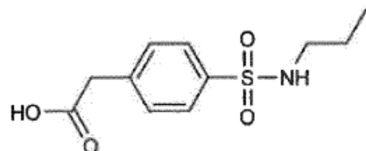
35

II-11: ácido 2-(4-(N-etilsulfamoil)fenil)acético.



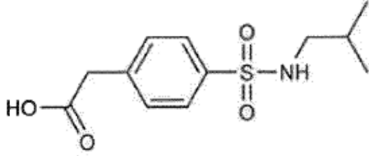
40 MS(ES⁺) *m/z* 244,1 [M+H]⁺.

II-12: ácido 2-(4-(N-propilsulfamoil)fenil)acético.



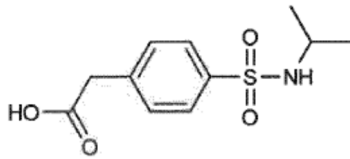
MS(ES⁺) *m/z* 258,2 [M+H]⁺.

5 **II-13:** ácido 2-(4-(N-isobutilsulfamoil)fenil)acético.



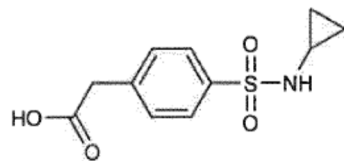
MS(ES⁺) *m/z* 272,2 [M+H]⁺.

10 **II-14:** ácido 2-(4-(N-isopropilsulfamoil)fenil)acético.



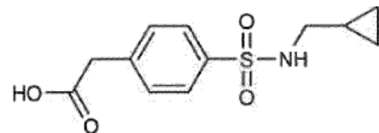
MS(ES⁺) *m/z* 258,2 [M+H]⁺.

15 **II-15:** ácido 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acético.



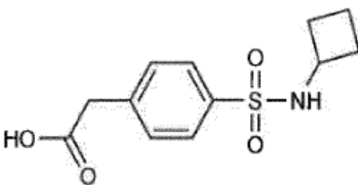
20 MS(ES⁺) *m/z* 256,2 [M+H]⁺.

II-16: ácido 2-(4-(N-(ciclopropilmetil)sulfamoil)fenil)acético.



25 MS(ES⁺) *m/z* 270,2 [M+H]⁺.

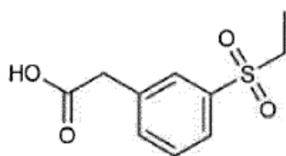
II-17: ácido 2-(4-(N-ciclobutilsulfamoil)fenil)acético.



30 MS(ES⁺) *m/z* 270,1 [M+H]⁺.

Componentes esenciales II-18-II-22

35 **II-18:** ácido 2-(3-(etilsulfonil)fenil)acético.



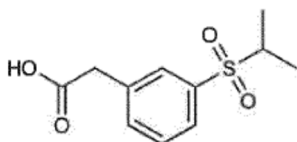
5 i) Una solución de nitrato de sodio (0,196 g) en 20 ml de agua se añadió gota a gota a una suspensión de ácido 2-(3-aminofenil)acético (2 g) en 20 ml de agua y 2,7 ml de ácido clorhídrico concentrado enfriado a 0°C. Después de que la adición fuera completa, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos más. Esta solución de sal de diazonio fría se añadió después gota a gota a una mezcla de O-etilcarbonoditioato de potasio (2,456 g), 20 ml de agua y 10 ml de una solución de Na₂CO₃ 2 N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45°C hasta que el desprendimiento de gas se detuvo. La mezcla se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 1 con HCl concentrado. El producto oleaginoso se extrajo en éter dietílico y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar ácido 2-(3-((etoxicarbonotioil)tio)fenil)acético (4,8 g) como un líquido rojo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 ii) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (4,8 g) en etanol (50 ml) se añadió una solución acuosa de KOH (1,05 g). la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y la fase acuosa restante se enfrió con hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto se extrajo en éter dietílico y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el ácido 2-(3-mercaptofenil)acético (3,3 g) como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20 iii) Siguiendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-1**, etapa i a iv, el producto obtenido en la etapa previa (0,97 g), usando yodoetano (0,42 ml) como el reactivo alquilante, se convirtió al compuesto del título ácido 2-(3-(etilsulfonil)fenil)acético. MS(ES⁺) *m/z* 229,2 [M+H]⁺.

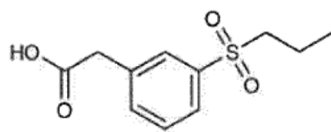
25 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **II-18**, se prepararon los siguientes compuestos.

II-19: ácido 2-(3-(isopropilsulfonil)fenil)acético.



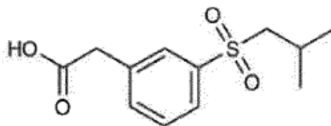
30 MS(ES⁺) *m/z* 243,2 [M+H]⁺.

II-20: ácido 2-(3-(propilsulfonil)fenil)acético.



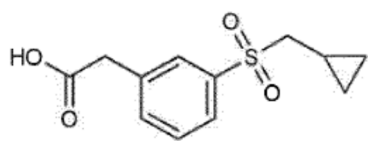
35 MS(ES⁺) *m/z* 243,2 [M+H]⁺.

II-21: ácido 2-(3-(isobutilsulfonil)fenil)acético.



40 MS(ES⁺) *m/z* 257,2 [M+H]⁺.

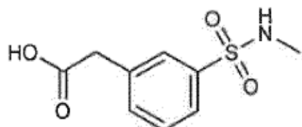
45 **II-22**: ácido 2-(3-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)acético.



MS(ES⁺) *m/z* 255,2 [M+H]⁺.

5 **Componentes esenciales II-23-II-29**

II-23: ácido 2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)acético.

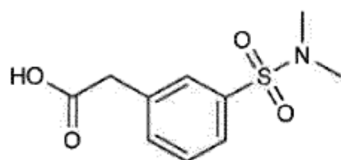


10 i) Una mezcla de 2-(3-mercaptofenil)acetato de etilo (compuesto **II-18**, etapa ii, 0,1 g), H₂O₂ al 30% en agua (155 ul) y SOCl₂ (61 ul) se agitó en CH₃CN a 25°C durante 10 minutos. Después de la terminación indicada por TLC, una solución de clorhidrato de metilamina (0,04 g) en piridina (0,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N, y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)acetato de etilo (0,21 g) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 ii) Siguiendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-1**, etapa iv, el producto obtenido en la etapa previa (0,2 g) se convirtió al compuesto del título ácido 2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)acético (0,083 g). MS(ES⁺) *m/z* 230,2 [M+H]⁺.

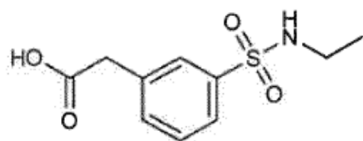
20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **II-23**, se prepararon los siguientes compuestos.

25 **II-24:** ácido 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)acético.



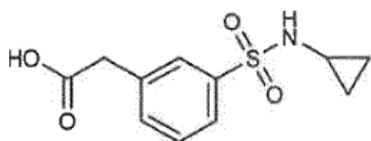
MS(ES⁺) *m/z* 244,2 [M+H]⁺.

30 **II-25:** ácido 2-(3-(N-etilsulfamoil)fenil)acético.



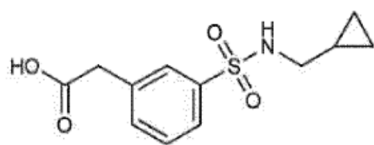
MS(ES⁺) *m/z* 244,2 [M+H]⁺.

35 **II-26:** ácido 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acético.



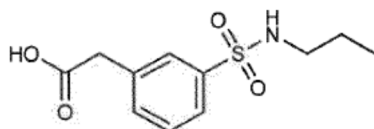
40 MS(ES⁺) *m/z* 256,1 [M+H]⁺.

II-27: ácido 2-(3-(N-(ciclopropilmetil)sulfamoil)fenil)acético.



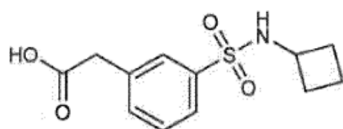
MS(ES⁺) *m/z* 270,1 [M+H]⁺.

5 **II-28:** ácido 2-(3-(N-propilsulfamoil)fenil)acético.



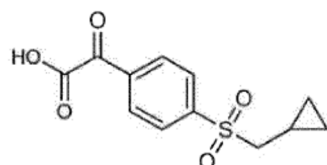
MS(ES⁺) *m/z* 258,1 [M+H]⁺.

10 **II-29:** ácido 2-(3-(N-ciclobutilsulfamoil)fenil)acético.



15 MS(ES⁺) *m/z* 270,2 [M+H]⁺.

II-30: ácido 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-2-oxoacético.



20 i) Siguiendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-1**, etapa ii, se convirtió benzotriol (4,0 g) a (ciclopropilmetil)(fenil)sulfano (5,68 g).

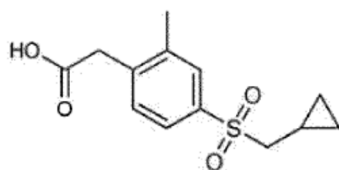
25 ii) A una suspensión fría (0°C) de AlCl₃ (6,44 g) en CH₂Cl₂ se añadió gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, cloruro de etiloxalilo (4,25 ml). Después de agitar 30 minutos a 0°C, el producto obtenido en la etapa previa (5,68 g) se añadió gota a gota. La solución púrpura se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante otras 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió echándola sobre agua hielo. Se añadió CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó dos veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂, usando acetato de etilo al 100% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-((ciclopropilmetil)tio)fenil)-2-oxoacetato de etilo (5,57 g) como un aceite amarillo.

35 iii) A una solución fría (0°C) del producto obtenido en la etapa previa (1,0 g) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió en porciones mCPBA (1,95 g). Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂, usando acetato de etilo del 0% al 90% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-2-oxoacetato de etilo (0,3 g).

40 iv) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (0,3 g) en etanol (10 ml) se añadió una solución de NaOH 2 N acuosa (1,80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua (100 ml). La solución acuosa se lavó con CH₂Cl₂ y después se acidificó con una solución acuosa de HCl 6 N a pH = 1. Esta fase acuosa se lavó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título ácido 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-2-oxoacético (0,25 g) como un aceite transparente.

45 MS(ES⁺) *m/z* 268,2 [M+H]⁺.

II-31: ácido 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-2-metilfenil)acético.



5 i) Se añadió (bromoetil)ciclopropano (170 μ l) a una mezcla de 4-bromo-3-metilbencenotiol (300 mg) y K_2CO_3 (511 mg) en CH_3CN (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en SiO_2 , usando acetato de etilo al 5% en heptano como el eluyente para dar 4-bromo-3-metilfenil(ciclopropilmetil)sulfano (95 mg).

10 ii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa previa (95 mg), malonato de dietilo (390 mg), K_3PO_4 (220 mg) y 18-corona-6 (49 mg) en un tubo de microondas se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron $Pd(dba)_2$ (1 mg) y $P(tBu)_3 \cdot xHBF_4$ (1 mg) y la reacción se calentó, en un tubo sellado, en un microondas durante 3 horas a $160^\circ C$. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con agua y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en SiO_2 , usando acetato de etilo al 10% en heptano como el eluyente para dar 2-(4-((ciclopropilmetil)tio-2-metilfenil)acetato de etilo (60 mg).

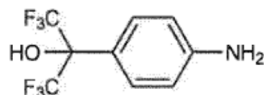
15 iv) Siguiendo un procedimiento descrito para el compuesto **II-1**, etapa iii a iv, el producto obtenido en la etapa previa (60 mg) se convirtió en el compuesto del título ácido 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-2-metilfenil)acético (28 mg) como un sólido blanco. MS(ES^+) m/z 296,4 $[M+H]^+$.

20

Síntesis de componentes esenciales III

Componentes esenciales III-1-III-8

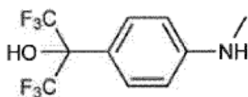
25 **III-1:** 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



30 i) Una mezcla de anilina (392 μ l) y hexafluoroacetona trihidrato (600 μ l) se calentaron, en un tubo sellado, en un microondas a $150^\circ C$ durante 2 horas. El producto crudo se cristalizó de heptano con acetato de etilo al 20% para dar el compuesto del título 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (490 mg) como un sólido blanco. MS(ES^+) m/z 260,2 $[M+H]^+$.

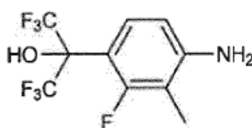
35 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **III-1**, se prepararon los siguientes compuestos.

III-2: 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(4-(metilamino)fenil)propan-2-ol.



40 MS(ES^+) m/z 274,2 $[M+H]^+$.

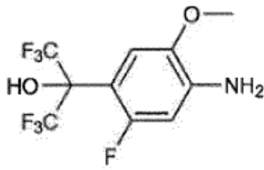
III-3: 2-(4-amino-2-fluoro-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



45

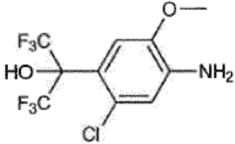
MS(ES^+) m/z 292,1 $[M+H]^+$.

III-4: 2-(4-amino-2-fluoro-5-metoxifenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



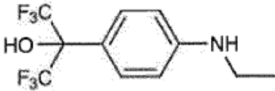
MS(ES⁺) *m/z* 308,2 [M+H]⁺.

5 **III-5:** 2-(4-amino-2-cloro-5-metoxifenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



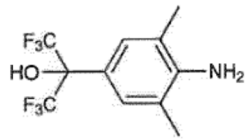
MS(ES⁺) *m/z* 324,6 [M+H]⁺.

10 **III-6:** 2-(4-(etilamino)fenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



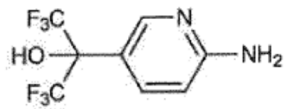
15 MS(ES⁺) *m/z* 288,2 [M+H]⁺.

III-7: 2-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



20 MS(ES⁺) *m/z* 288,2 [M+H]⁺.

III-8: 2-(6-aminopiridin-3-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

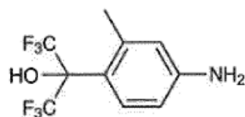


25 MS(ES⁺) *m/z* 261,2 [M+H]⁺.

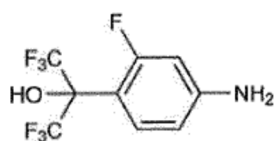
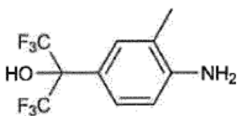
Componentes esenciales III-9-III-12

30 Los siguientes compuestos se compraron de Parkway Scientific:

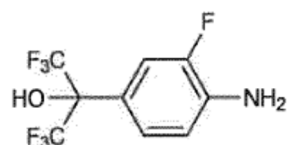
III-9: 2-(4-amino-2-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.



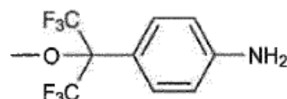
35 **III-10:** 2-(4-amino-2-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

**III-11:** 2-(4-amino-3-metilfenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

5

III-12: 2-(4-amino-3-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

10

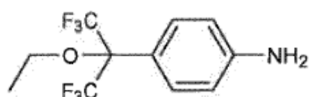
Componentes esenciales III-13-III-19**III-13:** 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)anilina.

15

i) Una solución de DIAD (141 ul) en THF (1 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (**III-1**) (100 mg), PPh₃ (152 mg) y metanol (32 ul) en THF (1 ml) a 0°C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, el solvente se eliminó a presión reducida y el aceite amarillo restante se purificó en una HPLC preparativa usando CH₃CN del 5 al 90% en agua como el eluyente para dar el compuesto del título 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)anilina (50 mg) como un sólido blanco. MS(ES⁺) *m/z* 274,1 [M+H]⁺.

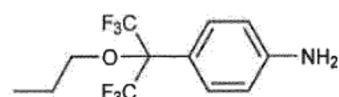
20

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **III-13**, se prepararon los siguientes compuestos.

III-14: 4-(2-etoxi-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)anilina.

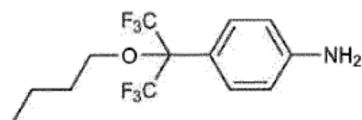
30

MS(ES⁺) *m/z* 288,1 [M+H]⁺.

III-15: 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxipropan-2-il)anilina.

35

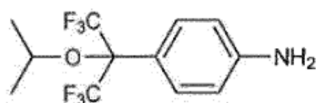
MS(ES⁺) *m/z* 302,1 [M+H]⁺.

III-16: 4-(2-butoxi-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)anilina.

40

MS(ES⁺) *m/z* 316,2 [M+H]⁺.

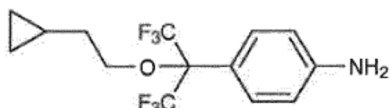
III-17: 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropoxipropan-2-il)anilina.



5

MS(ES⁺) *m/z* 302,1 [M+H]⁺.

III-18: 4-(2-(2-ciclopropiletoxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)anilina.

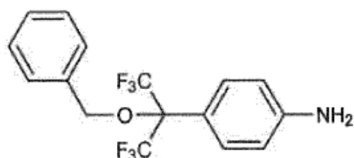


10

MS(ES⁺) *m/z* 328,1 [M+H]⁺.

III-19: 4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)anilina.

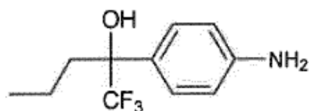
15



MS(ES⁺) *m/z* 350,1 [M+H]⁺.

20 Componentes esenciales III-20-III-32

III-20: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoropentan-2-ol.



25

i) A una suspensión de AlCl₃ (4,06 g) en bromobenceno (2,72 ml) se añadió gota a gota cloruro de butirilo (2,66 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió echándola sobre agua hielo y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂, usando acetato de etilo del 0% al 20% en heptano como el eluyente para dar 1-(4-bromofenil)butan-1-ona (5,6 g) como un sólido.

30

ii) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (1,0 g) en una mezcla de tolueno y CH₂Cl₂ (2 ml, 9:10) se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (0,65 ml). A esta suspensión se añadió CsF (67 mg). Después de unos pocos minutos empezó una reacción exotérmica y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos hasta la terminación. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂, usando acetato de etilo del 0% al 40% en heptano como el eluyente para dar ((2-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluoropentan-2-il)oxi)trimetilsilano (1,5 g) como un sólido.

35

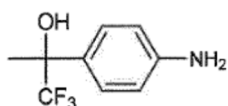
40

iii) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (1,5 g) en NMP (4 ml) se añadieron Cu₂O (30 mg) y una solución acuosa de NH₄OH (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 80°C en un microondas. La mezcla de reacción azul se echó en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoropentan-2-ol como un aceite marrón. El producto crudo se usó sin purificación adicional. MS(ES⁺) *m/z* 234,1 [M+H]⁺.

45

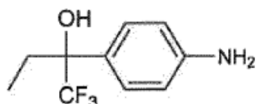
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **III-20**, se prepararon los siguientes compuestos.

50 **III-21:** 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.



MS(ES⁺) *m/z* 206,1 [M+H]⁺.

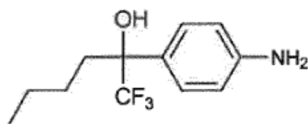
5 **III-22:** 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol.



MS(ES⁺) *m/z* 2120,1 [M+H]⁺.

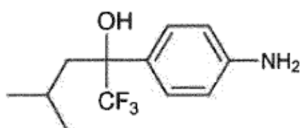
10

III-23: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluorohexan-2-ol.



15 MS(ES⁺) *m/z* 248,1 [M+H]⁺.

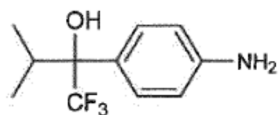
III-24: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol.



20

MS(ES⁺) *m/z* 248,1 [M+H]⁺.

III-25: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ol.

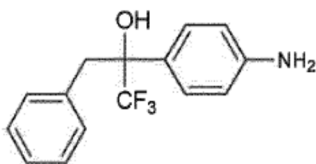


25

MS(ES⁺) *m/z* 234,1 [M+H]⁺.

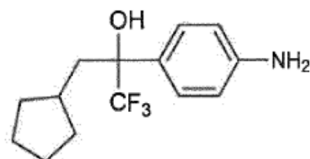
III-26: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-3-fenilpropan-2-ol.

30



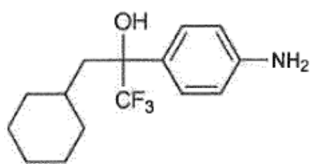
MS(ES⁺) *m/z* 282,1 [M+H]⁺.

35 **III-27:** 2-(4-aminofenil)-3-ciclopentil-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.



MS(ES⁺) *m/z* 274,1 [M+H]⁺.

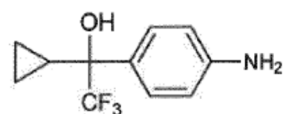
III-28: 2-(4-aminofenil)-3-ciclohexil-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.



5

MS(ES⁺) *m/z* 288,1 [M+H]⁺.

III-29: 1-(4-aminofenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanol.

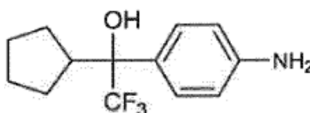


10

MS(ES⁺) *m/z* 232,1 [M+H]⁺.

III-30: 1-(4-aminofenil)-1-ciclopentil-2,2,2-trifluoroetanol.

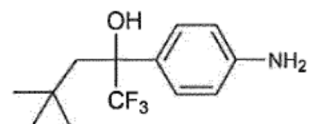
15



MS(ES⁺) *m/z* 260,1 [M+H]⁺.

III-31: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-4,4-dimetilpentan-2-ol.

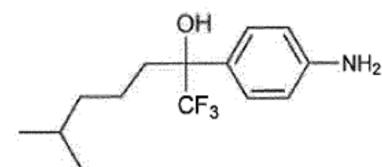
20



25

MS(ES⁺) *m/z* 262,1 [M+H]⁺.

III-32: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-6-metilheptan-2-ol.



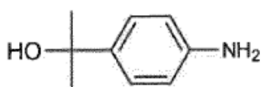
30

MS(ES⁺) *m/z* 262,1 [M+H]⁺.

Componentes esenciales III-33 y III-34

III-33: 2-(4-aminofenil)propan-2-ol.

35



40

i) Una solución de 4-bromoanilina (12,46 g) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (18,97 g) en THF (500 ml) se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó a presión reducida y el sólido restante se transfirió a un filtro y se lavó con heptano. El filtrado se concentró a presión reducida y los sólidos restantes se lavaron con heptanos una vez más. Los sólidos combinados se secaron a presión reducida a 40°C para dar (4-bromofenil)carbamato de *tert*-butilo (16,73 g) como un sólido blanco.

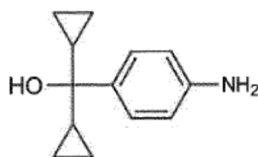
ii) El producto obtenido en la etapa previa (1 g) se disolvió en THF anhidro (20 ml) en un matraz de 3 cuellos seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió BuLi (5,7 ml, 2,5 N en heptano) gota a gota. Después de agitar durante 1,5 horas a -78°C , se añadió acetona anhidra (296 μl) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 17 horas. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl . El producto se extrajo en acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en SiO_2 , usando acetato de etilo del 0% al 40% en heptano como el eluyente para dar 4-(2-hidroxiopropan-il)fenil)carbamato de tert-butilo (210 mg).

iii) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (124 mg) en THF (2,5 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución 1 M de TBAF en THF (987 μl). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en SiO_2 , usando acetato de etilo del 0% al 45% en heptano como el eluyente para dar el compuesto del título 2-(4-aminofenil)propan-2-ol (44 mg). MS(ES^+) m/z 134,1 [(M-18)+ H] $^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,12-7,05 (m, 2H), 6,52-6,44 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 1,35 (s, 6H).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **III-33**, se preparó el siguiente compuesto.

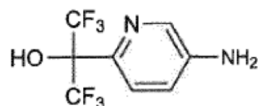
III-34: (4-aminofenil)diciclopropilmetanol.



MS(ES^+) m/z 186,1 [(M-18)+ H] $^+$.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,34 (m, 2H), 6,67-6,62 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,26-1,11 (m, 2H), 0,57-0,45 (m, 4H), 0,39-0,32 (m, 4H).

III-35: 2-(5-aminopiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

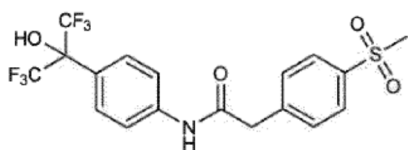


i) A una solución de 2,5-dibromopiridina (500 mg) en tolueno anhidro (11 ml) se añadió gota a gota a -78°C una solución de n-BuLi en hexano (1,45 ml, 1,6 M). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se burbujeó gas hexafluoroacetona durante aproximadamente 30 segundos y la mezcla de reacción se agitó durante otros 40 minutos a -78°C . Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de NH_4Cl al 5%, agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó a presión reducida para dar 2-(5-bromopiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol como un aceite amarillo (532 mg).

ii) A una solución del producto obtenido en la etapa previa (532 mg) en NMP (2 ml) se añadió una solución acuosa de NH_4OH al 28% (2 ml) y Cu_2O (12 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 80°C en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción azul se echó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título 2-(5-aminopiridin-2-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (95 mg) como un sólido marrón. MS(ES^+) m/z 261,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplos 1-27:

1: N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetamida

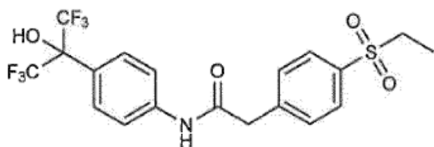


i) A una solución del ácido **II-2** (47 mg) y HATU (84 mg) en DMF (2 ml), se añadieron secuencialmente DIPEA (79 μ l) y la anilina **III-1** (57 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂, usando metanol del 1% al 10% en diclorometano como el eluyente para dar el compuesto del título *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acetamida (70 mg) como un sólido blanco. MS(ES⁺) *m/z* 243,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,17 (s, 3H).

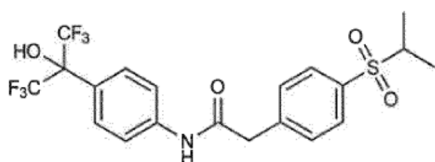
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo **1**, usando los componentes esenciales **II** y **III** apropiados, se prepararon los siguientes compuestos.

2: 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



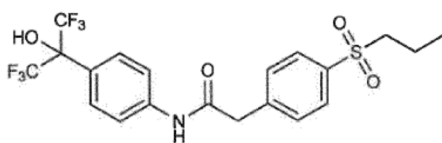
MS(ES⁺) *m/z* 470,2 [M+H]⁺.

3: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)acetamida.



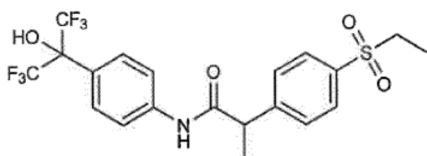
MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

4: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(propilsulfonyl)fenil)acetamida.



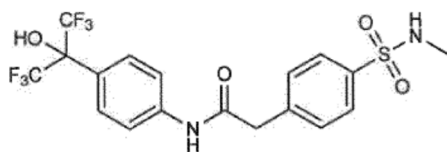
MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

5: 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)propanamida.



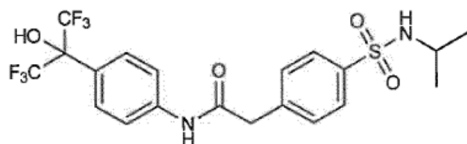
MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

6: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(*N*-metilsulfamoil)fenil)acetamida.



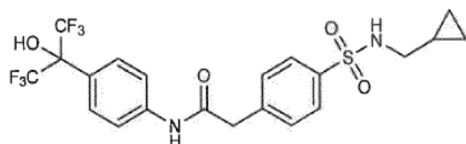
MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

5 **7:** *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(*N*-isopropilsulfamoil)fenil)acetamida.



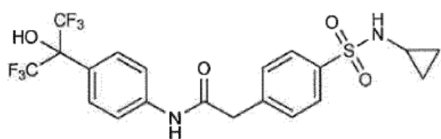
MS(ES⁺) *m/z* 499,2 [M+H]⁺.

10 **8:** 2-(4-(*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



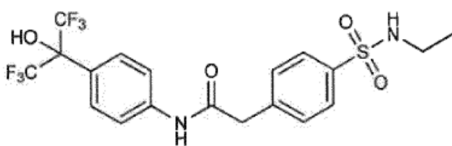
MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

15 **9:** 2-(4-(*N*-(ciclopropilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



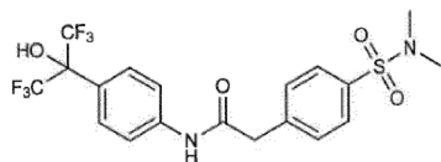
20 MS(ES⁺) *m/z* 497,2 [M+H]⁺.

10: 2-(4-(*N*-etilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



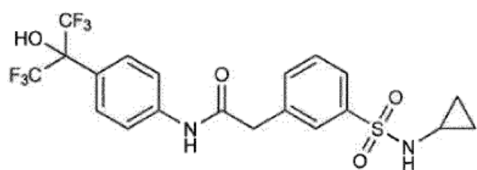
25 MS(ES⁺) *m/z* 485,1 [M+H]⁺.

11: 2-(4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



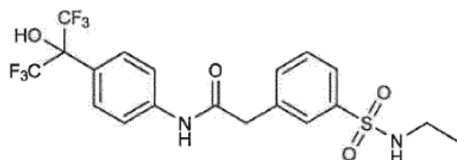
30 MS(ES⁺) *m/z* 485,1 [M+H]⁺.

35 **12:** 2-(3-(*N*-(ciclopropilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



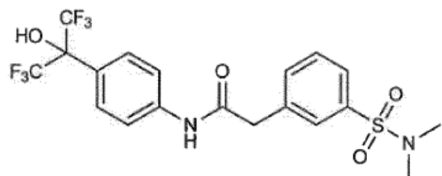
MS(ES⁺) *m/z* 497,2 [M+H]⁺.

- 5 **13:** 2-(3-(N-ethylsulfamoyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



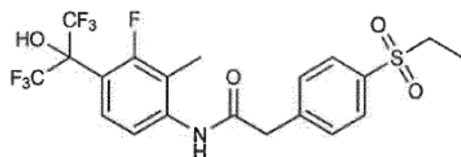
MS(ES⁺) *m/z* 485,2 [M+H]⁺.

- 10 **14:** 2-(3-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



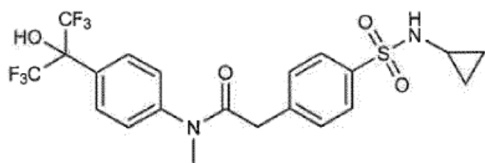
15 MS(ES⁺) *m/z* 485,2 [M+H]⁺.

- 15:** 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)acetamida.



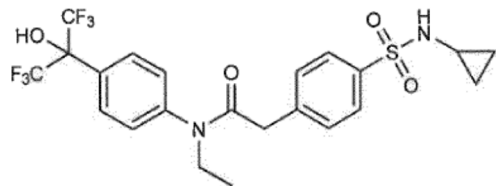
20 MS(ES⁺) *m/z* 502,2 [M+H]⁺.

- 16:** 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)-N-metilacetamida.



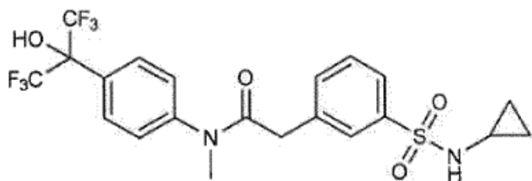
25 MS(ES⁺) *m/z* 511,1 [M+H]⁺.

- 30 **17:** 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoyl)fenil)-N-etil-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



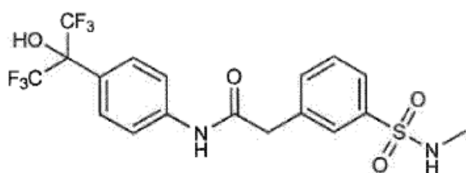
MS(ES⁺) *m/z* 525,2 [M+H]⁺.

18: 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)-N-metilacetamida.



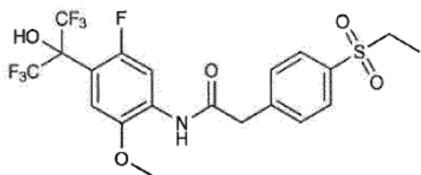
5 MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

19: N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)-2-(3-(N-metilsulfamoil)fenil)acetamida.



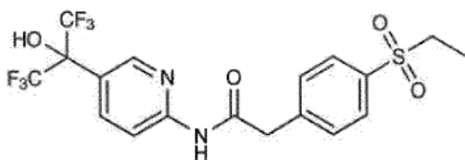
10 MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

20: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(5-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil)acetamida.



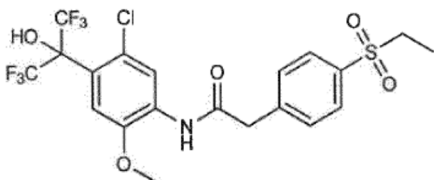
15 MS(ES⁺) *m/z* 518,2 [M+H]⁺.

21: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)piridin-2-il)acetamida.



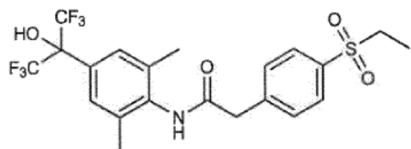
20 MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

22: N-(5-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil)-2-(4-etilsulfonil)fenil)acetamida.



25 MS(ES⁺) *m/z* 534,2 [M+H]⁺.

23: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)-2,6-dimetilfenil)acetamida.

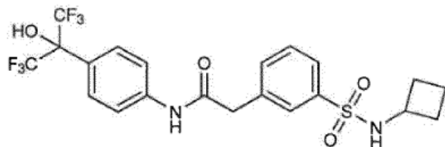


30

MS(ES⁺) *m/z* 488,2 [M+H]⁺.

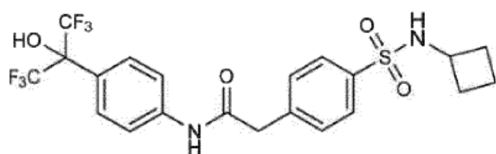
24: 2-(3-(N-ciclobutilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.

5



MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

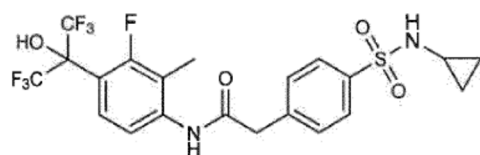
10 **25:** 2-(4-(N-ciclobutilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 511,1 [M+H]⁺.

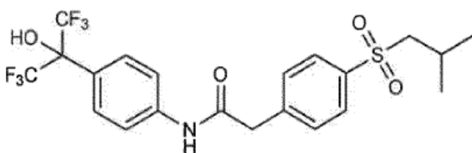
15

26: 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)acetamida



20 MS(ES⁺) *m/z* 529,2 [M+H]⁺.

27: N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(isobutilsulfonil)fenil)acetamida.

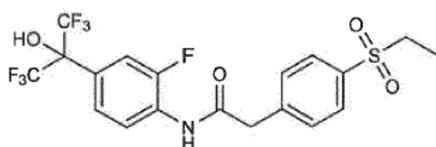


25

MS(ES⁺) *m/z* 498,1 [M+H]⁺.

Ejemplos 28-41:

30 **28:** 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



35 A una solución de 2-(4-amino-3-fluorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (**III-12**, 50 mg), ácido 2-(4-(etanosulfonil)fenil)acético, **II-3** (41,7 mg) y DMAP (4,9 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió gota a gota a 0°C una solución de DCC (45,4 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml). Después de agitar durante 17 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂, usando acetato de etilo al 20% en heptano como el eluyente, para dar el compuesto del título 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida (62 mg) como un sólido blanco. MS(ES⁺) *m/z* 488 [M+H]⁺.

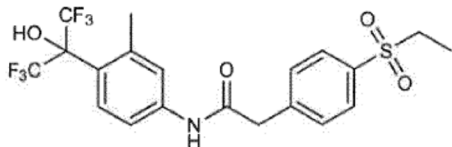
40

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,86 (d 2H), 7,62 (d, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,11 (t, 3H).

Seguendo un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo **28**, se prepararon los siguientes compuestos.

29: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-metilfenil)acetamida.

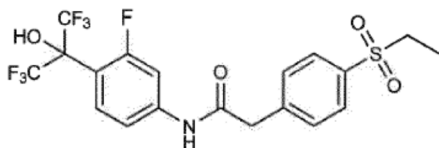
5



MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

30: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.

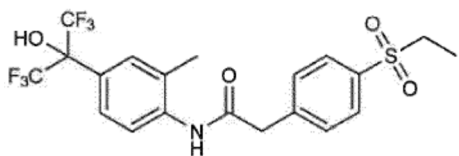
10



MS(ES⁺) *m/z* 488,2 [M+H]⁺.

15

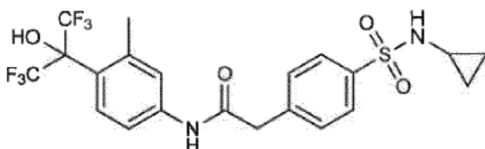
31: 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

20

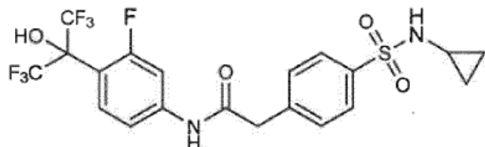
32: 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-metilfenil)acetamida.



25

MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

33: 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.

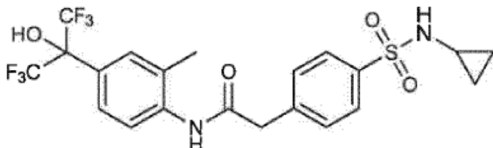


30

MS(ES⁺) *m/z* 515,2 [M+H]⁺.

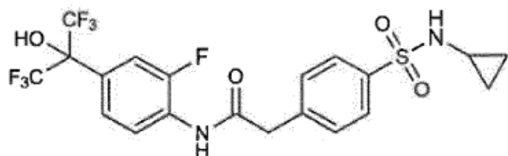
34: 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)acetamida.

35



MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

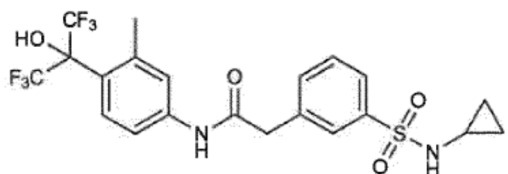
35: 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



5

MS(ES⁺) *m/z* 515,2 [M+H]⁺.

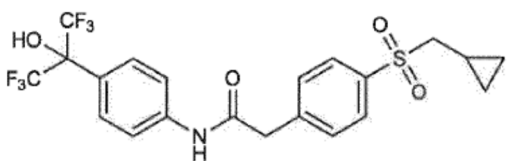
36: 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)-3-etilfenil)acetamida.



10

MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

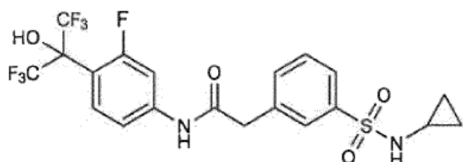
37: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



15

MS(ES⁺) *m/z* 496,2 [M+H]⁺.

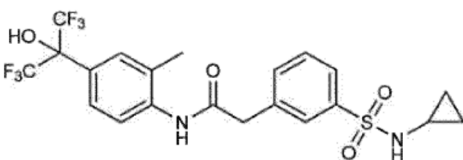
38: 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



20

MS(ES⁺) *m/z* 515,2 [M+H]⁺.

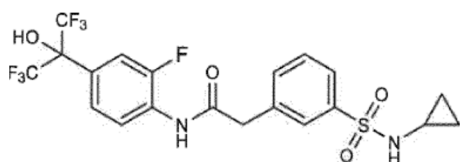
39: 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)acetamida.



25

MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

40: 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.

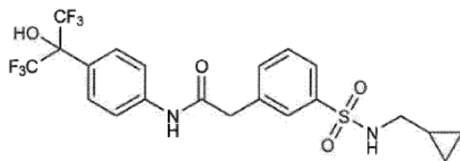


30

35

MS(ES⁺) *m/z* 515,2 [M+H]⁺.

41: 2-(3-(N-(ciclopropilmetil)sulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.

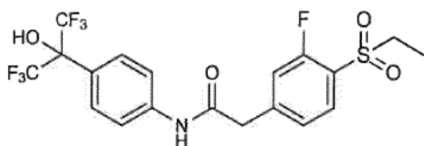


MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

10 **Ejemplos 42-111:**

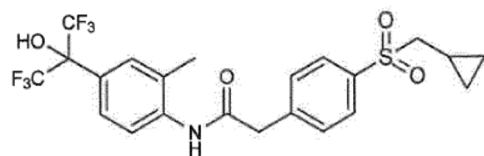
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo **28**, usando EDCI en lugar de DCC, se prepararon los siguientes compuestos.

15 **42:** 2-(4-(etilsulfonil)-3-fluorofenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



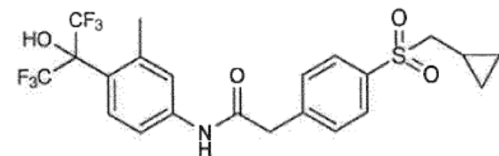
MS(ES⁺) *m/z* 488,2 [M+H]⁺.

20 **43:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilfenil)acetamida.



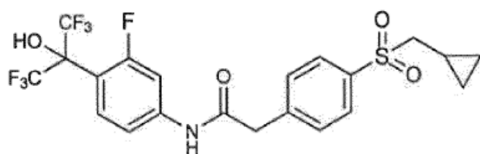
25 MS(ES⁺) *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

44: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-3-metilfenil)acetamida.



30 MS(ES⁺) *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

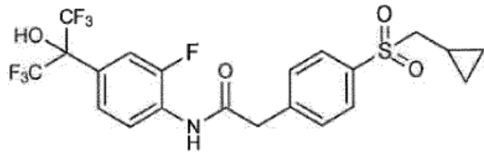
45: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(3-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



35 MS(ES⁺) *m/z* 514,2 [M+H]⁺.

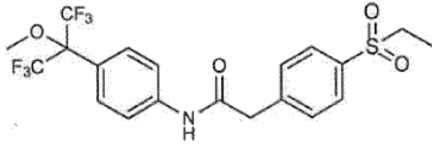
46: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.

40



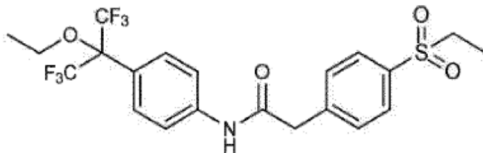
MS(ES⁺) *m/z* 514,2 [M+H]⁺.

- 5 **47:** 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)acetamida.



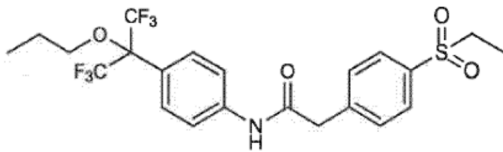
MS(ES⁺) *m/z* 484,1 [M+H]⁺.

- 10 **48:** N-(4-(2-etoxi-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida.



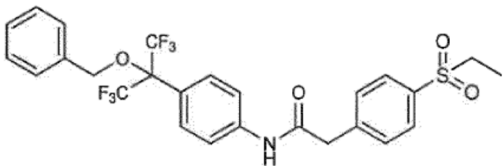
15 MS(ES⁺) *m/z* 498,2 [M+H]⁺.

- 49:** 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxipropan-2-il)fenil)acetamida.



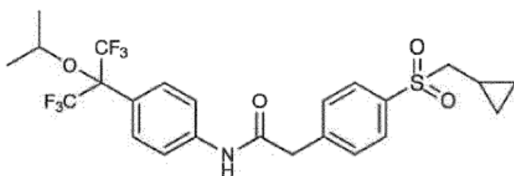
20 MS(ES⁺) *m/z* 512,2 [M+H]⁺.

- 50:** N-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida.



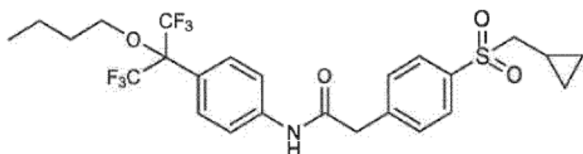
25 MS(ES⁺) *m/z* 560,2 [M+H]⁺.

- 30 **51:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-isopropoxipropan-2-il)fenil)acetamida.



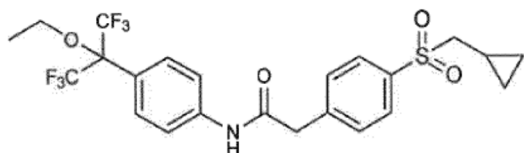
MS(ES⁺) *m/z* 538,2 [M+H]⁺.

- 35 **52:** N-(4-(2-butoxi-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.



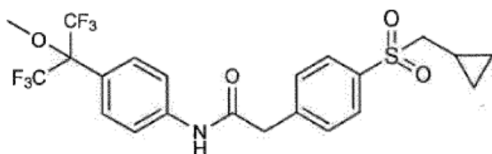
MS(ES⁺) *m/z* 552,2 [M+H]⁺.

- 5 **53:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(2-etoxi-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)acetamida.



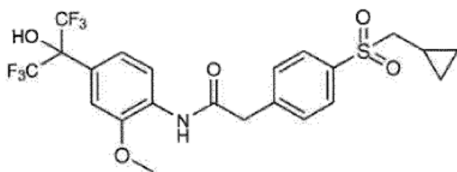
MS(ES⁺) *m/z* 524,2 [M+H]⁺.

- 10 **54:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropan-2-il)fenil)acetamida.



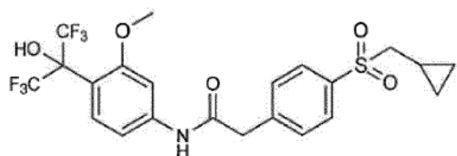
15 MS(ES⁺) *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

- 55:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-2-metoxifenil)acetamida.



20 MS(ES⁺) *m/z* 526,2 [M+H]⁺.

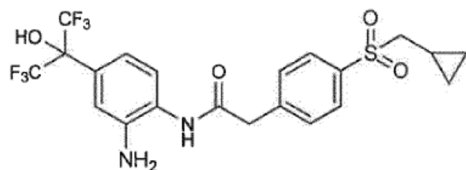
- 56:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)-3-metoxifenil)acetamida.



25 MS(ES⁺) *m/z* 526,2 [M+H]⁺.

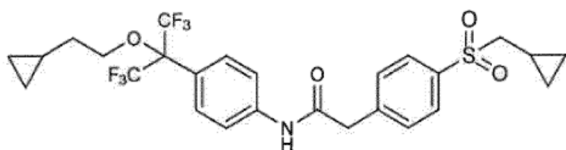
- 57:** N-(2-amino-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.

30



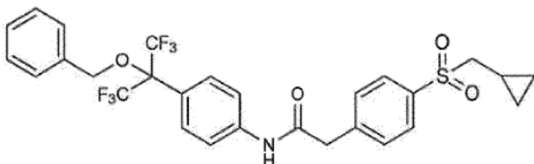
MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

- 35 **58:** N-(4-(2-(2-ciclopropiletoxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.



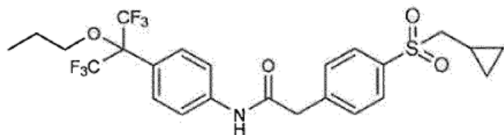
5 MS(ES⁺) *m/z* 564,2 [M+H]⁺.

59: N-(4-(2-(benciloxi)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.



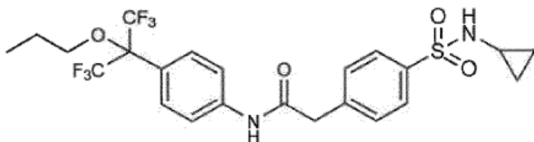
10 MS(ES⁺) *m/z* 586,2 [M+H]⁺.

60: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxipropan-2-il)fenil)acetamida.



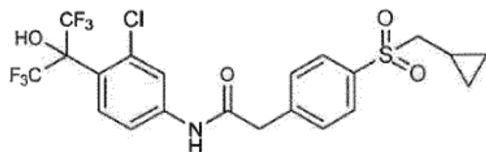
15 MS(ES⁺) *m/z* 538,2 [M+H]⁺.

61: 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxipropan-2-il)fenil)acetamida.



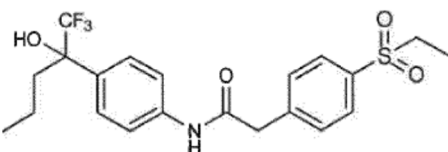
20 MS(ES⁺) *m/z* 539,2 [M+H]⁺.

62: N-(3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.



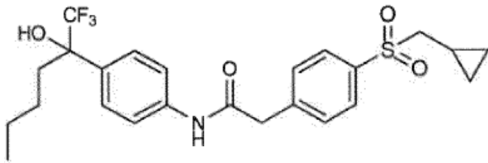
25 MS(ES⁺) *m/z* 530,2 [M+H]⁺.

63: 2-(4(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipentan-2-il)fenil)acetamida.



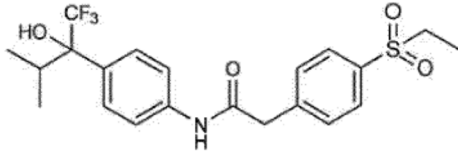
35 MS(ES⁺) *m/z* 444,2 [M+H]⁺.

64: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxihexan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

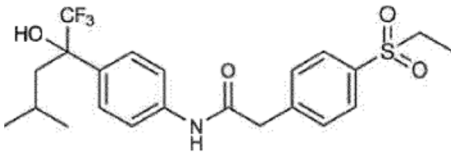
5 **65:** 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-idroksi-3-metilbutan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 444,2 [M+H]⁺.

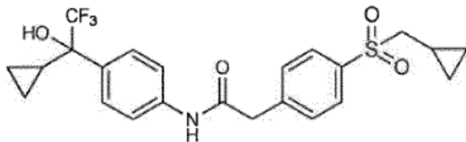
10

66: 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-idroksi-4-metilpentan-2-il)fenil)acetamida.



15 MS(ES⁺) *m/z* 458,2 [M+H]⁺.

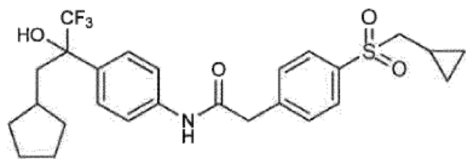
67: N-(4-(1-ciclopil-2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil)fenil)-2-(4-((ciclopilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.



20

MS(ES⁺) *m/z* 468,2 [M+H]⁺.

68: N-(4-(3-ciclopentil-1,1,1-trifluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.

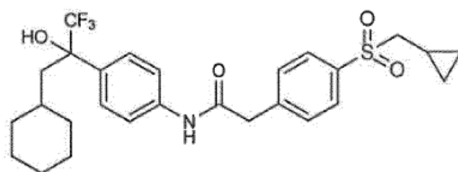


25

MS(ES⁺) *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

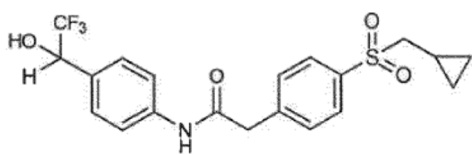
69: N-(4-(3-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.

30



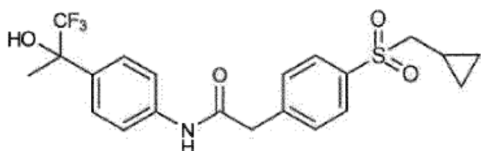
MS(ES⁺) *m/z* 524,2 [M+H]⁺.

35 **70:** 2-(4-((ciclopilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil)fenil)acetamida.



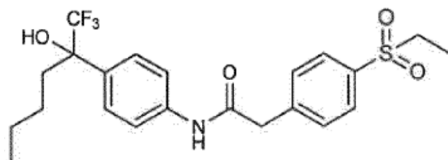
MS(ES⁺) *m/z* 428,2 [M+H]⁺.

- 5 **71:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



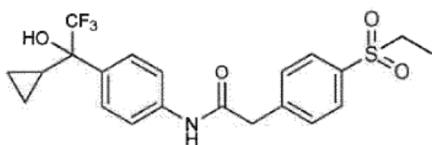
MS(ES⁺) *m/z* 473,2 [M+H]⁺.

- 10 **72:** 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-idroxiheksan-2-il)fenil)acetamida.



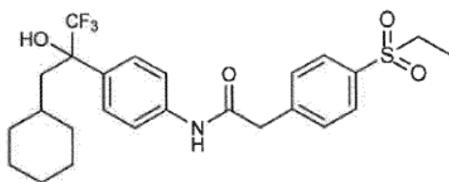
15 MS(ES⁺) *m/z* 458,2 [M+H]⁺.

- 73:** N-(4-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)fenil)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida.



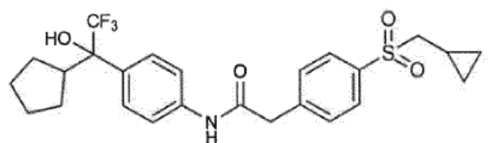
20 MS(ES⁺) *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

- 74:** N-(4-(3-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-2-idroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida.



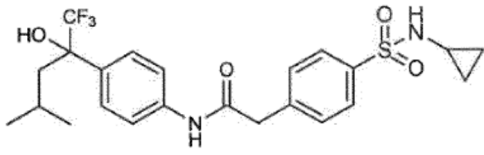
25 MS(ES⁺) *m/z* 498,2 [M+H]⁺.

- 30 **75:** N-(4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-idroxietil)fenil)-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.



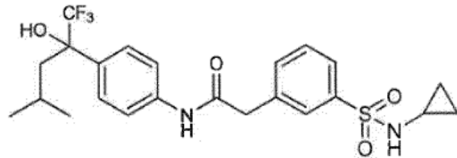
MS(ES⁺) *m/z* 496,2 [M+H]⁺.

- 35 **76:** 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoi)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-idroxi-4-metilpentan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 485,2 [M+H]⁺.

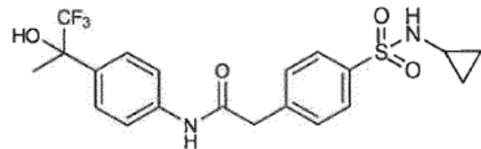
- 5 **77**: 2-(3-(N-ciclopil sulfamoi)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-metilpentan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 485,2 [M+H]⁺.

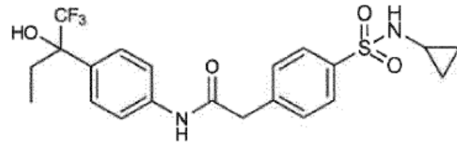
10

- 78**: 2-(4-(N-ciclopil sulfamoi)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



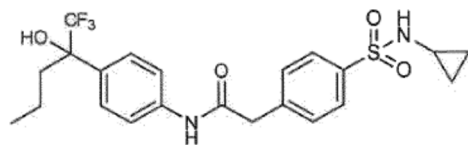
15 MS(ES⁺) *m/z* 443,2 [M+H]⁺.

- 79**: 2-(4-(N-ciclopil sulfamoi)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi butan-2-il)fenil)acetamida.



20 MS(ES⁺) *m/z* 457,2 [M+H]⁺.

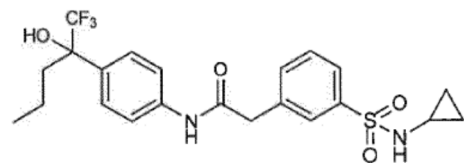
- 80**: 2-(4-(N-ciclopil sulfamoi)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi pentan-2-il)fenil)acetamida.



25 MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

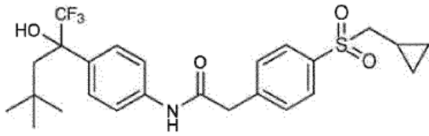
- 81**: 2-(3-(N-ciclopil sulfamoi)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi pentan-2-il)fenil)acetamida.

30



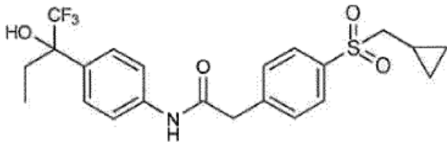
MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

- 35 **82**: 2-(4-(ciclopil metil) sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 498,2 [M+H]⁺.

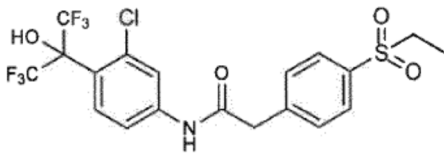
- 5 **83:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-idrossibutan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 456,2 [M+H]⁺.

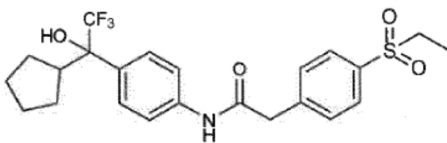
10

- 84:** N-(3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-esafluoro-2-idrossipropoan-2-il)fenil)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida.



15 MS(ES⁺) *m/z* 504,2 [M+H]⁺.

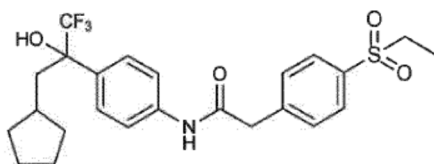
- 85:** N-(4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-idrossietil)fenil)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida.



20

MS(ES⁺) *m/z* 470,2 [M+H]⁺.

- 86:** N-(4-(3-ciclopentil-1,1,1-trifluoro-2-idrossipropoan-2-il)fenil)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida.

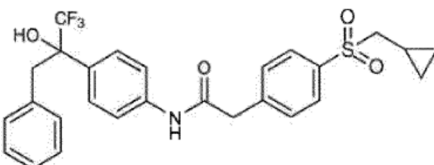


25

MS(ES⁺) *m/z* 484,2 [M+H]⁺.

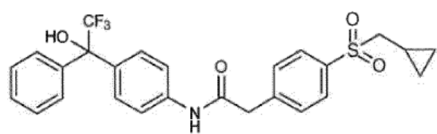
- 87:** 2-(4-ciclopilmetanosulfonyl)fenil)-N-[4-(1,1,1-trifluoro-2-idrossi-3-fenilpropan-2-il)fenil]acetamida.

30



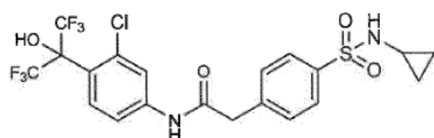
MS(ES⁺) *m/z* 518,2 [M+H]⁺.

- 35 **88:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-idrossi-1-feniletil)fenil)acetamida.



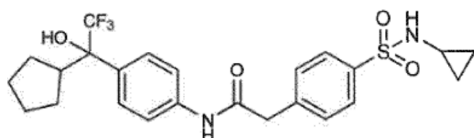
MS(ES⁺) *m/z* 504,2 [M+H]⁺.

- 5 **89:** N-(3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida.



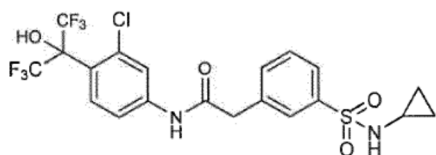
MS(ES⁺) *m/z* 531,2 [M+H]⁺.

- 10 **90:** N-(4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida.



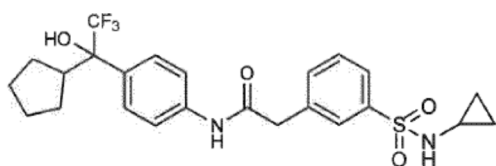
15 MS(ES⁺) *m/z* 597,2 [M+H]⁺.

- 91:** N-(3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida.



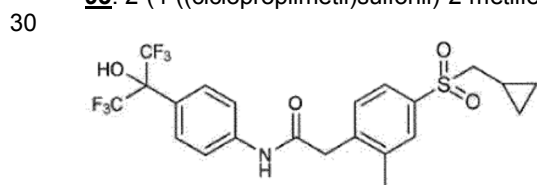
20 MS(ES⁺) *m/z* 531,2 [M+H]⁺.

- 92:** N-(4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil)-2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida.



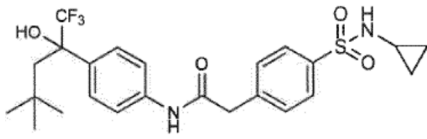
25 MS(ES⁺) *m/z* 497,2 [M+H]⁺.

- 93:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)-2-metilfenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



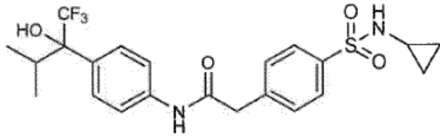
MS(ES⁺) *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

- 35 **94:** 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 499,2 [M+H]⁺.

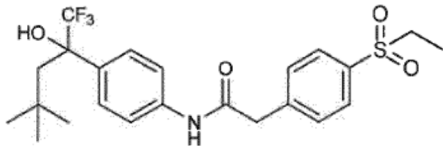
- 5 **95:** 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-metilbutan-2-il)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

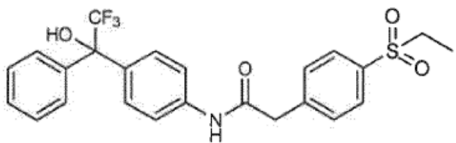
10

- 96:** 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)fenil)acetamida.



15 MS(ES⁺) *m/z* 472,2 [M+H]⁺.

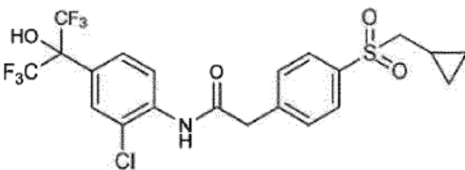
- 97:** 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)acetamida.



20

MS(ES⁺) *m/z* 478,2 [M+H]⁺.

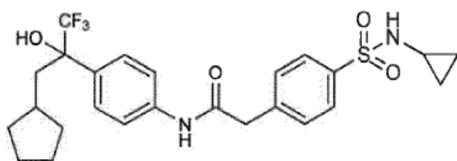
- 98:** N-(2-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)acetamida.



25

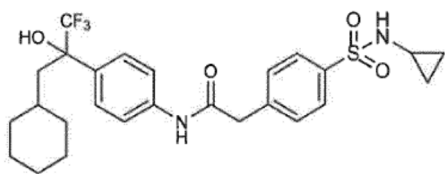
MS(ES⁺) *m/z* 530,2 [M+H]⁺.

- 30 **99:** N-(4-(3-ciclopentil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida.



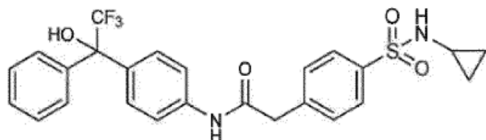
MS(ES⁺) *m/z* 511,2 [M+H]⁺.

- 35 **100:** N-(4-(3-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida.



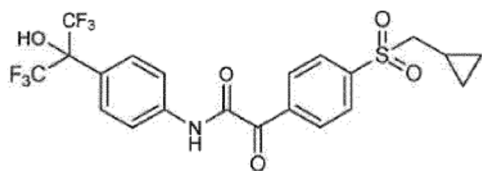
MS(ES⁺) *m/z* 525,3 [M+H]⁺.

- 5 **101:** 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenilettil)fenil)acetamida.



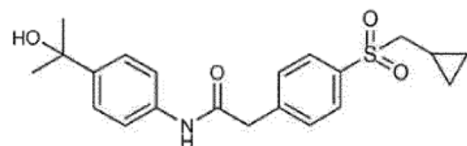
MS(ES⁺) *m/z* 505,2 [M+H]⁺.

- 10 **102:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxoacetamida.



15 MS(ES⁺) *m/z* 510,1 [M+H]⁺.

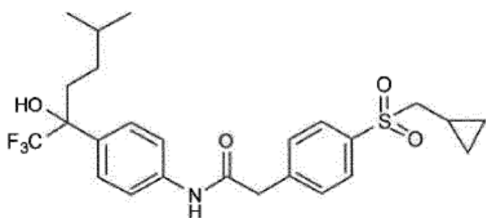
- 103:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.



20 MS(ES⁺) *m/z* 370,2 [M+H]⁺.

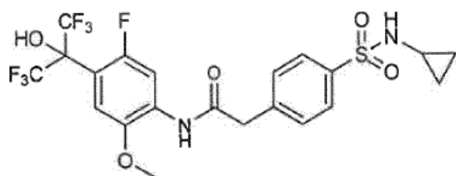
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,18 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,24 (d, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,86-0,78 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 2H), 0,14-0,08 (m, 2H).

- 25 **104:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-5-metilhexan-2-il)fenil)acetamida.



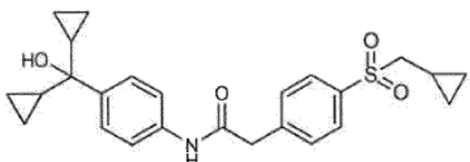
30 MS(ES⁺) *m/z* 498,3 [M+H]⁺.

- 105:** 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(5-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metoxifenil)acetamida



MS(ES⁺) *m/z* 545,1 [M+H]⁺.

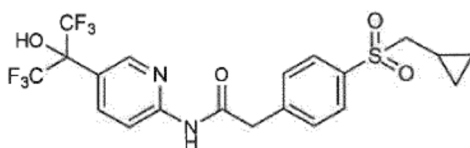
- 5 **106:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(dicropropil(hidroxi)metil)fenil)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 422,2 [M+H]⁺.

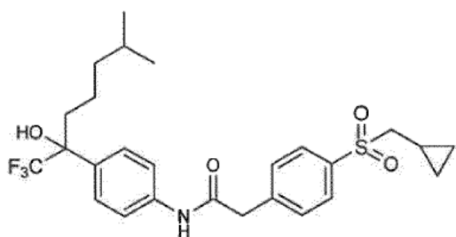
- 10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,18 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,24 (d, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,86-0,78 (m, 1H), 0,55-0,47 (m, 2H), 0,46-0,41 (m, 2H), 0,38-0,30 (m, 2H), 0,29-0,21 (m, 2H), 0,20-0,14 (m, 2H), 0,13-0,09 (m, 2H).

- 15 **107:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)acetamida.



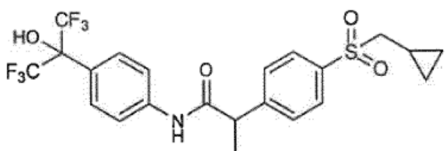
MS(ES⁺) *m/z* 497,2 [M+H]⁺.

- 20 **108:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-6-metilheptan-2-il)fenil)acetamida.



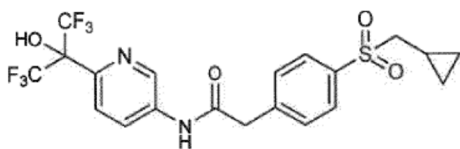
25 MS(ES⁺) *m/z* 512,3 [M+H]⁺.

- 109:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)propanamida,.



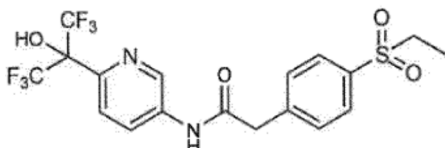
30 MS(ES⁺) *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

- 110:** 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)acetamida.



MS(ES⁺) *m/z* 497,2 [M+H]⁺.

5 **111**: 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)acetamida.

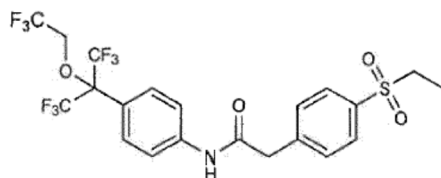


MS(ES⁺) *m/z* 471,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplos **112** y **113**:

112: 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)fenil)acetamida.



15

A una suspensión de 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida (ejemplo **2**) (20 mg) y K₂CO₃ (9 mg) en CH₃CN (1 ml) se añadió a temperatura ambiente metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetiltrifluoro (10 mg). Después de agitar 17 horas a 80°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en SiO₂, usando acetato de etilo al 20% en heptano como el eluyente, para dar el compuesto del título 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)fenil)acetamida (11 mg) como un sólido blanco. MS(ES⁺) *m/z* 552,2 [M+H]⁺.

20

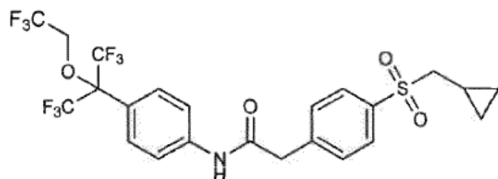
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,62 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,10 (t, 3H).

25

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo **112**, se preparó el siguiente compuesto.

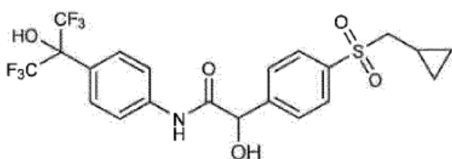
113: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)fenil)acetamida

30



MS(ES⁺) *m/z* 578,2 [M+H]⁺.

35 **114**: 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-hidroxiacetamida.



A una solución de 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxoacetamida (ejemplo **101**) (25 mg) en metanol (2 ml) se añadió NaBH₄ (4 mg). Después de agitar durante 1 hora

40

a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa de HCl 1 N y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en HPLC semipreparativa de fase inversa, usando CH₃CN al 20% al 80% en agua, como el eluyente, para dar el compuesto del título 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (6 mg) como un sólido blanco. MS(ES⁺) *m/z* 512,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 115

10 Ensayo de gen indicador RORy GAL4

Se ensayó la capacidad de los inhibidores de ejemplos 1-114 para inhibir la actividad RORy en un ensayo de gen indicador RORy GAL4. El procedimiento y los resultados del ensayo se describen a continuación.

15 *Descripción del ensayo de gen indicador RORy GAL4*

Se estableció un sistema indicador de un híbrido GAL4 empleando lectura de luciferasa para determinar la inhibición de RORy en células 293FT. El dominio de unión a ligando (LBD) de RORy se fusionó al dominio de unión a ADN (DBD) de GAL4 de levadura y se colocó bajo el control del promotor inmediato temprano del citomegalovirus (CMV) humano, usando el vector de expresión pFN26A (Promega) y métodos de clonación de ADN recombinante estándar. Para servir como control en el ensayo, se generó un vector similar en el que el DBD de GAL4 se fusionó a la proteína 16 del virus del herpes simple (VP16), un activador transcripcional constitutivo.

Para seguir el efecto inhibitor de los compuestos sobre RORy, se usó una construcción indicadora transcripcional. El vector pGL4.35 (Promega) contiene nueve copias de la secuencia activadora anterior (UAS) de GAL4. Esta secuencia dirige la transcripción del gen indicador de luciferasa *luc2P* en respuesta a la unión de una proteína de fusión que contiene el dominio de unión a ADN de GAL4, como, por ejemplo, el expresado por los vectores de expresión GAL4-RORy-LBD y GAL-VP16 descritos anteriormente. Para permitir que una proteína de fusión de GAL4 dirija la expresión del indicador de luciferasa, el vector de expresión pGL4.35 y el vector de expresión de la proteína de fusión de GAL4 apropiada se transfectaron en masa en las células 293FT usando técnicas de transfección estándar.

El día después de la transfección, las células se sembraron en placas de 96 pocillos, se añadió compuesto de prueba y las placas se incubaron durante la noche. Posteriormente, la actividad de la luciferasa de luciérnaga se cuantificó usando reactivo de detección de luciferasa y lectura de luminiscencia.

35 *Descripción detallada del ensayo*

Se transfectaron células 293FT (Invitrogen) con un vector de expresión de proteína de fusión de GAL4 (como se ha descrito anteriormente) y la construcción indicadora transcripcional (pGL4.35, Promega). Se añadieron gota a gota 60 µl de reactivo de transfección TransIT-293 (Mirus Bio) a 1500 µl de medio reducido en suero Opti-MEM I (Invitrogen) y se incubó a temperatura ambiente (RT) durante 5 a 20 minutos. Se añadieron 1500 µl de esta mezcla de reactivos a 5 µg de vector de expresión de proteína de fusión de GAL4 y 5 µg de la construcción indicadora transcripcional, y se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Para recoger las células 293FT de una botella T75, primero se quitó el medio de cultivo de las células. Posteriormente, las células se lavaron con solución salina tamponada en fosfato (PBS) (Lonza), después de la cual se retiró el PBS. Para disociar las células, se añadió 1 ml de TrypLE Express (Invitrogen) a la botella, seguido por incubación a temperatura ambiente hasta que las células visualmente empezaron a desprenderse. Las células se recogieron en 5 ml de medio de ensayo (medio de cultivo DMEM (Lonza), SBF dializado al 10% (Invitrogen) y Pen/Strep (Lonza)) para alcanzar una suspensión de células individuales. Se centrifugaron 10x10⁶ células y se resuspendieron en 10 ml de medio de ensayo. Posteriormente, la suspensión celular se añadió al tubo de mezcla de transfección, y después se transfirió como un todo a una botella T75 (Greiner), seguido por incubación durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO₂ al 5%.

Para el cribado de compuestos, las células se recogieron (como se ha descrito anteriormente) y se contaron. Se centrifugaron 13x10⁶ células, el sobrenadante se aspiró y las células se resuspendieron en 17,3 ml de medio de ensayo para obtener una suspensión celular de 0,75x10⁶ células/ml. Se sembraron 80 µl de la suspensión celular (60.000 células) por pocillo en placas de cribado de 96 pocillos, tratadas para cultivo de tejido, con fondo plano, blanco (Greiner).

Los compuestos de prueba se diluyeron, empezando de una solución madre en dimetilsulfóxido (DMSO) 10 mM, a diluciones en serie en DMSO a 500x la concentración de prueba final. Posteriormente, estas soluciones se diluyeron a 5x la concentración de prueba final en dos etapas de dilución de 10 veces en medio de ensayo. La concentración final de DMSO de la solución del compuesto de prueba 5x fue el 1%. Se añadieron 20 µl de la solución del compuesto de prueba 5x a cada pocillo de prueba de la placa de 96 pocillos previamente sembrada con 80 µl de suspensión celular, dando la concentración de prueba final con DMSO al 0,2%.

Las placas se incubaron durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO₂ al 5%.

5 Para la lectura de luciferasa, el reactivo de luciferasa (Britelite Plus, Perkin Elmer) se llevó a temperatura ambiente. A cada pocillo de prueba de las placas de cribado, se añadieron 100 µl de reactivo Britelite Plus diluido 2,5 veces, seguido por incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La señal de luminiscencia de luciferasa se midió usando un lector de microplacas Wallac Victor (Perkin Elmer).

10 Se calcularon los valores de la concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀) para los compuestos de prueba a partir de la señal de luciferasa usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software).

Se encontró que todos los compuestos ejemplificados de fórmula I (ejemplos **1-114**) tienen valores de pCI₅₀ medios por encima de 5.

15 Se encontró que los ejemplos **2, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 15, 19, 21, 22, 23, 26, 28, 29, 31-38, 40, 42-76, 78-80, 82-90, 93-99, 102, 104, 106-110, y 112-114** tenían valores de pCI₅₀ medios por encima de o iguales a 6.

20 Se encontró que los ejemplos **2, 9, 29, 32, 33, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 59, 60, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 71, 75, 76, 82, 83, 87, 88, 93, 94, 96, 98, 104, 106, 107, 108, 109, 113, 114** tenían valores de pCI₅₀ medios por encima de o iguales a 7.

Se encontró que los ejemplos **37, 44, 45, 46, 60, 64, 75, 82, 83** tenían valores de pCI₅₀ medios por encima de o iguales a 8.

25 **Ejemplo 116**

Ensayo de IL-17 en células mononucleares de sangre periférica (CMSP)

30 Se ensayó la capacidad de los inhibidores del ejemplo **2, 9, 32, 33, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 51, 53, 54, 59, 60, 67, 71, 83, 107, 113, 114** para inhibir la producción de IL-17A en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) estimuladas con anti-CD3/anti-CD28 aisladas de sangre humana. El procedimiento del ensayo y los resultados se describen a continuación.

35 *Descripción del ensayo de IL-17 en CMSP*

Este ensayo se diseña para medir los niveles de IL-17A secretados de CMSP estimuladas con anti-CD3/anti-CD28 con el fin de medir la inhibición de la producción de IL-17A mediada por ROR γ .

40 El medio del ensayo consiste en RPMI 1640 al 90% (Lonza), suero bovino fetal (SBF, Lonza) inactivado con calor al 10% y solución de penicilina/estreptomina 100 U/ml.

Descripción del ensayo

45 El anticuerpo anti-CD3 (BD Pharmingen) se diluyó a 10 µg/ml en PBS (Lonza). Se añadieron 30 µl de solución anti-CD3 10 µg/ml a los 60 pocillos interiores, excluyendo cualquier pocillo de control negativo, de una placa con fondo en U tratada para cultivo celular de 96 pocillos (Greiner). Las placas se incubaron durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO₂ al 5%.

50 Las células mononucleares de sangre periférica se separaron de las capas leucocíticas (Sanquin) usando medio de separación Ficoll-Paque PREMIUM (GE Healthcare Life Science) según el protocolo del fabricante y se resuspendieron en medio de ensayo a 37°C.

55 Los compuestos de prueba se diluyeron, empezando de una solución madre en dimetilsulfóxido (DMSO) 10 mM, a diluciones en serie en DMSO a 200x la concentración de prueba final. Posteriormente, estas soluciones se diluyeron en dos etapas de dilución en medio de ensayo a 10x la concentración de prueba final. La concentración de DMSO de la solución del compuesto de prueba 10x fue el 5%.

60 El anticuerpo anti-CD28 (BD Pharmingen) se diluyó a 20 µg/ml en PBS. Las CMSP se diluyeron a una concentración de 2,5x10⁶ células/ml en medio de ensayo a 37°C.

65 Para el cribado de los compuestos, las placas recubiertas con anti-CD3 se lavaron tres veces con PBS, los pocillos se aspiraron posteriormente usando vacío. A cada pocillo de cribado, se añadieron 80 µl de la suspensión de CMSP, 10 µl de la solución de anti-CD28 y 10 µl de la solución de compuesto de prueba 10x, dando una concentración de prueba final con DMSO al 0,5%. Todos los pocillos exteriores se llenaron con medio de ensayo para prevenir evaporación. Las placas se incubaron durante 5 días a 37°C y CO₂ al 5%.

Después de la incubación las placas se centrifugaron a 1500 rpm durante 4 minutos y el sobrenadante se recogió. Posteriormente, los niveles de IL-17A en el sobrenadante se determinaron usando un kit de ELISA de IL-17 (human IL-17 DuoSet, R&D systems) según el protocolo del fabricante.

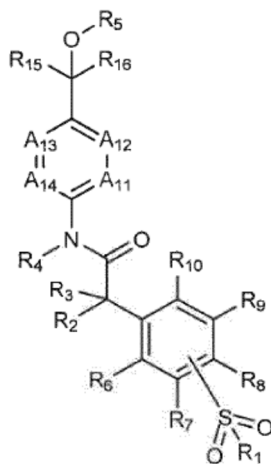
- 5 Se calcularon los valores de la concentración inhibidora semimáxima (CI_{50}) para los compuestos de prueba a partir de la señal de IL-17A usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software).

Se encontró que todos los ejemplos ensayados 2, 9, 32, 33, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 51, 53, 54, 59, 60, 67, 71, 83, 107, 113, 114 tenían valores de pCI_{50} medios por encima de o iguales a 6.

- 10 Se encontró que los ejemplos 9, 32, 37, 43, 44, 45, 46, 51, 53, 54, 59, 60, 67, 71, 83, 113, 114 tenían valores de pCI_{50} medios por encima de o iguales a 7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



Meta o para
(Fórmula I)

- 5
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde
- A₁₁-A₁₄ son N o CR₁₁, CR₁₂, CR₁₃, CR₁₄, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cuatro posiciones A puedan ser simultáneamente N;
- 15 R₁ es alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), (di)alquilamino de C(1-6), en donde (di)alquilamino de C(1-6) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) alquilo de C(1-6) y, cuando los grupos (di)alquilamino de C(1-6) contienen dos grupos alquilo de C(1-6), uno de los grupos alquilo de C(1-6) se puede sustituir con un grupo cicloalquilo de C(3-6), (di)cicloalquilamino de C(3-6) en donde (di)cicloalquilamino de C(3-6) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) cicloalquilamino de C(3-6) y cuando los grupos (di)cicloalquilamino de C(3-6) contienen dos grupos cicloalquilo de C(3-6), uno de los grupos cicloalquilo de C(3-6) se puede sustituir por un grupo alquilo de C(1-6), o (di)(cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3))amino, en donde (di)(cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3))amino como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
- 20
- 25
- 30 R₂ y R₃ son independientemente H, F, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o R₂ y R₃ juntos es carbonilo, todos los grupos alquilo, si están presentes, están opcionalmente sustituidos con uno o más F;
- R₄ es H o alquilo de C(1-6);
- 35 R₅ es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo de C(1-6), arilo de C(6-10), arilo de C(6-10)alquilo de C(1-3), heteroarilo de C(1-9), heteroarilo de C(1-9)alquilo de C(1-3), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), heterocicloalquilo de C(2-5) o heterocicloalquilo de C(2-5)alquilo de C(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, alquilo de C(1-2), alcoxi de C(1-2) o ciano;
- 40 el grupo sulfonilo con R₁ está representado por uno de R₇, R₈ o R₉;
- los restantes R₆-R₁₄ son independientemente H, halógeno, alcoxi de C(1-3), (di)alquilamino de C(1-3), en donde (di)alquilamino de C(1-3) como se usa en el presente documento significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido independientemente con H o grupo(s) alquilo de C(1-3), o alquilo de C(1-6), todos los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más F; y
- 45 R₁₅ y R₁₆ son independientemente H, alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6), cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3), arilo de C(6-10), arilo de C(6-10)alquilo de C(1-3), heteroarilo de C(1-9), heteroarilo de C(1-9)alquilo de C(1-3), heterocicloalquilo de C(2-5) o heterocicloalquilo de C(2-5)alquilo de C(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, Cl, alquilo de C(1-2), alcoxi de C(1-2) o ciano

2. El compuesto según la reivindicación 1 en donde R₁ es alquilo de C(1-2), ciclopropilo, cicloalquilo de C(3-4)alquilo de C(1-3), metilamino o cicloalquilamino de C(3-4).
- 5 3. El compuesto según la reivindicación 2 en donde R₁ etilo, ciclopropilamino o ciclopropilmetilo.
4. El compuesto según la reivindicación 3 en donde R₁ es ciclopropilamino o ciclopropilmetilo.
5. El compuesto según la reivindicación 4 en donde R₁ es ciclopropilmetilo.
- 10 6. El compuesto según las reivindicaciones 1-5 en donde R₂ y R₃ son independientemente H, metilo o hidroxilo.
7. El compuesto según la reivindicación 6 en donde R₂ y R₃ son independientemente H o metilo.
- 15 8. El compuesto según las reivindicaciones 1-7 en donde R₄ es H o alquilo de C(1-2).
9. El compuesto según las reivindicaciones 1-8 en donde R₅ es H, hidroxietilo, metoxietilo o alquilo de C(1-6), todos los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más F.
- 20 10. El compuesto según la reivindicación 9 en donde R₅ es H o alquilo de C(1-3).
11. El compuesto según las reivindicaciones 1-8 en donde R₅ es arilo de C(6)alquilo de C(1-3) o cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3).
- 25 12. El compuesto según la reivindicación 11 en donde R₅ es bencilo.
13. El compuesto según las reivindicaciones 1-12 en donde R₆-R₁₀ son H con la condición de que uno de los grupos R₇, R₈ o R₉ sea el grupo sulfonilo con R₁.
- 30 14. El compuesto según la reivindicación 13 en donde R₈ es el grupo sulfonilo con R₁.
15. El compuesto según las reivindicaciones 1-12 en donde R₈ es el grupo sulfonilo con R₁, y en donde R₁₀ es metilo y los restantes R₆, R₇ y R₉ son H.
- 35 16. El compuesto según las reivindicaciones 1-15 en donde todos de A₁₁-A₁₄ son carbono.
17. El compuesto según las reivindicaciones 1-15 en donde cualquiera de A₁₁ o A₁₂ es nitrógeno y los restantes A₁₁-A₁₄ son carbono.
- 40 18. El compuesto según las reivindicaciones 1-17 en donde R₁₁-R₁₄ son independientemente H, halógeno, metilo o metoxi.
19. El compuesto según la reivindicación 18 en donde R₁₁-R₁₄ es H.
- 45 20. El compuesto según las reivindicaciones 1-19 en donde R₁₅ es CF₃ y R₁₆ es H, alquilo de C(1-6), cicloalquilo de C(3-6) o cicloalquilo de C(3-6)alquilo de C(1-3).
21. El compuesto según la reivindicación 20 en donde R₁₅ es CF₃ y R₁₆ es CF₃, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilmetilo.
- 50 22. El compuesto según la reivindicación 21 en donde tanto R₁₅ como R₁₆ son CF₃.
23. El compuesto seleccionado de la reivindicación 1 que se selecciona del grupo de:
- 55 *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida;
 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(isopropilsulfonil)fenil)acetamida;
N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(propilsulfonil)fenil)acetamida;
 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)propanamida;
 60 *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(*N*-metilsulfamoil)fenil)acetamida;
N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(*N*-isopropilsulfamoil)fenil)acetamida;
 2-(4-(*N*-ciclopropilmetil)sulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(*N*-etilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
 65 2-(4-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(3-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;

- 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4-metilpentan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiбутан-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiпентан-2-il)fenil)acetamida;
 2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiпентан-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiбутан-2-il)fenil)acetamida;
 N-(3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamida;
 N-(4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiетил)fenil)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamida;
 N-(4-(3-ciclopentil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamida;
 2-(4-ciclopropilmetanosulfonil)fenil)-N-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)fenil]acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)acetamida;
 N-(3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida;
 N-(4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiетил)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida;
 N-(3-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida;
 N-(4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxiетил)fenil)-2-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)-2-metilfenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-metilbutan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-4,4-dimetilpentan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)acetamida;
 N-(2-cloro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)acetamida;
 N-(4-(3-ciclopentil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida;
 N-(4-(3-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)acetamida;
 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-oxoacetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-5-metilhexan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)-N-(5-fluoro-4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-
 metoxifenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(diciclopropil(hidroxi)metil)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-6-metilheptan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)propanamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)acetamida;
 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)acetamida;
 2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-2-
 il)fenil)acetamida y
 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2-hidroxiacetamida.
24. El compuesto según la reivindicación 23 que es 2-(4-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenil)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)fenil)acetamida.
25. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
26. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por ROR γ .
27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
28. Una composición farmacéutica según la reivindicación 27, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.