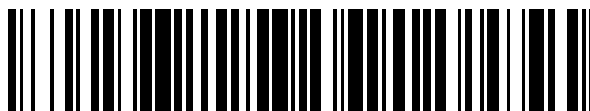


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 521**

51 Int. Cl.:

C07D 417/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 491/113 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 279/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2015 PCT/EP2015/050294**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15104356**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2015 E 15700116 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3092238**

54 Título: **Derivados de aril-sultamo como moduladores de RORc**

30 Prioridad:

10.01.2014 US 201461925845 P
12.12.2014 US 201462091063 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BODIL VAN NIEL, MONIQUE;
FAUBER, BENJAMIN;
GANCIA, EMANUELA;
GAINES, SIMON;
GOBBI, ALBERTO;
LADDYWAHETTY, TAMMY;
RENE, OLIVIER;
VESEY, DAVID;
WARD, STUART y
WINSHIP, PAUL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 760 521 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

Derivados de aril-sultamo como moduladores de RORc

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención concierne a compuestos que modulan la función del receptor huérfano relacionado RORc (RORy) con el receptor de retinoides y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

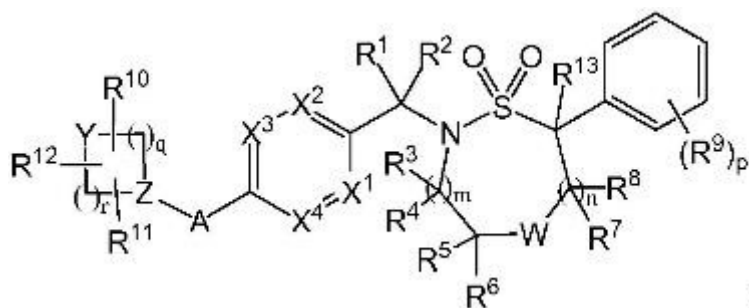
Los linfocitos T cooperadores 17 (Th17) son linfocitos T CD4+ secretores de interleucina (IL)-17 implicados en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, enfermedad del intestino irritable, psoriasis, artropatía psoriásica y espondiloartritis. El receptor huérfano y relacionado con el ácido retinoico (RORy o RORc) se reconoce como un factor de transcripción necesario para la diferenciación de linfocitos Th17. RORc es un miembro huérfano de la subfamilia de receptores de hormonas nucleares que incluye RORα (RORa) y RORβ (RORb). RORc controla la transcripción génica uniéndose al ADN como un monómero. La modulación selectiva de RORc se ha propuesto como una vía para el descubrimiento y el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias asociadas a linfocitos Th17.

Los documentos WO 2013/092941 A1 y WO 2012/064744 A2 divulgan derivados de sulfonamida como moduladores de RORc.

En consecuencia, existe la necesidad de compuestos que inhiban RORc para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, enfermedad del intestino irritable, psoriasis, artropatía psoriásica y espondiloartritis.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

30 La invención proporciona compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que:

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es de 0 a 3;

q es 0, 1 o 2;

r es de 1 a 3;

A es: un enlace; $-(CR_jR_k)_t-$; $-C(O)-(CR_jR_k)_t-$; $-(CR_jR_k)_t-C(O)-$; $-NR^a-(CR_jR_k)_t-$; $-(CR_jR_k)_t-NR^a-$; $-C(O)NR^a-(CR_jR_k)_t-$; $-(CR_jR_k)_t-NR^aC(O)-$; $-O-(CR_jR_k)_t-$; $-(CR_jR_k)_t-O-$; $-S-(CR_jR_k)_t-$; $-(CR_jR_k)_t-S-$; $-SO_2-(CR_jR_k)_t-$; o $-(CR_jR_k)_t-SO_2-$;

t es de 0 a 4;

W es: $-CR^bR^c-$; $-O-$; $-S-$; $-SO_2-$; o $-NR^d-$;

uno de X¹, X², X³ y X⁴ es N y los otros son CR^e; o dos de X¹, X², X³ y X⁴ son N y los otros son CR^e; o tres de X¹, X²,

X^3 y X^4 son N y el otro es CR^e ; o cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es CR^e ;

Y es: $-O-$; $-S-$; SO_2- ; $-CR^fR^g-$; o $-NR^h-$;

5 Z es: CH; o N en la que N se puede oxidar;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 es cada uno independientemente: hidrógeno; o alquilo C_{1-6} que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo;

10 o R^3 y R^4 conjuntamente con el átomo al que están unidos, pueden formar un grupo etileno;

o R^3 y R^4 conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-NR^a-$ o $-S-$, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con R^i ;

15 o R^5 y R^6 conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-NR^a-$ o $-S-$, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con R^i ;

20 o R^7 y R^8 conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-NR^a-$ o $-S-$, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con R^i ;

25 o uno de R^3 y R^4 conjuntamente con uno de R^5 y R^6 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-NR^a-$ o $-S-$, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con R^i ;

30 o uno de R^5 y R^6 conjuntamente con uno de R^7 y R^8 y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-NR^a-$ o $-S-$, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con R^i ;

35 cada R^9 es independientemente: alquilo C_{1-6} ; halo; alcoxi C_{1-6} ; o ciano; en la que los restos alquilo C_{1-6} pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces con halo;

40 R^{10} es: hidrógeno; carboxi; alquil C_{1-6} -carbonilo; alcoxi C_{1-6} -carbonilo; oxo; hidroxil; aminocarbonilo; N-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N,N-di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; ciano; hidroxialquilo C_{1-6} ; N-alcoxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N-hidroxialquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N-alcoxi C_{1-6} -aminocarbonilo; halo; o alquilo C_{1-6} que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo u oxo;

45 R^{11} es: hidrógeno; halo; carboxi; alquil C_{1-6} -carbonilo; alcoxi C_{1-6} -carbonilo; oxo; hidroxil; aminocarbonilo; N-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N,N-di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilamino; alquil C_{1-6} -sulfonilamino-alquilo C_{1-6} ; ciano; hidroxialquilo C_{1-6} ; N-alcoxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N-hidroxil C_{1-6} -alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N-alcoxi C_{1-6} -aminocarbonilo; o alquilo C_{1-6} que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo u oxo;

50 o R^{10} y R^{11} conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-NR^a-$ o $-S-$, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con R^i ;

o R^{10} y R^{11} conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un doble enlace;

55 R^{12} es: hidrógeno; halo; carboxi; alquil C_{1-6} -carbonilo; alcoxi C_{1-6} -carbonilo; oxo; hidroxil; aminocarbonilo; N-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N,N-di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; ciano; hidroxialquilo C_{1-6} ; N-alcoxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N-hidroxialquil C_{1-6} -aminocarbonilo; N-alcoxi C_{1-6} -aminocarbonilo; o alquilo C_{1-6} que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo u oxo;

60 R^{13} es: hidrógeno; o alquilo C_{1-6} que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo;

R^a , R^b , R^c y R^d es cada uno independiente: hidrógeno; o alquilo C_{1-6} que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo;

65 o R^b y R^c conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de $-O-$, $-NR^a-$ o $-S-$, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con R^i ;

o uno de R^b y R^c conjuntamente con uno de R⁷ y R⁸ y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -NR^a o -S-, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con Rⁱ;

o uno de R^b y R^c conjuntamente con uno de R⁵ y R⁶ y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -NR^a o -S-, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con Rⁱ;

cada R^e es independientemente: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; alcoxi C₁₋₆; o ciano; en el que los restos alquilo C₁₋₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces con halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

R^f es: hidrógeno; halo; o alquilo C₁₋₆ que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

R^g es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalqueno C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; halo; alquil C₁₋₆-carbonilo; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-carbonilo; ciano-alquil C₁₋₆-carbonilo; hidroxilo-alquil C₁₋₆-carbonilo; alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-carbonilo; carboxilo; N-ciano-aminocarbonilo; N-ciano-N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N,N'-di-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-ciano-N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-hidroxilo-acetimidamidilo; N'-alcoxi C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-hidroxilo-N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-alcoxi C₁₋₆-N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; 2-nitro-1-N-alquilamino C₁₋₆-vinilo; formilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-sulfonilo; alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; N-hidroxilo-aminocarbonilo; N-alcoxi C₁₋₆-aminocarbonilo; N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; N-alquil C₁₋₆-aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; N,N-di-alquil C₁₋₆-aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-carbonilo; N-hidroxilo-N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N-alcoxi C₁₋₆-N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N,N-di-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; aminosulfonilo; N-alquil C₁₋₆-aminosulfonilo; N,N-di-alquil C₁₋₆-aminosulfonilo; ciano; alcoxi C₁₋₆; alquil C₁₋₆-sulfonilamino; N-alquil C₁₋₆-sulfonilaminocarbonilo; N-(alquil C₁₋₆-sulfonil)-N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N-(alquil C₁₋₆-sulfonil)-amino-alquilo C₁₋₆; amino; N-alquil C₁₋₆-amino; N,N-di-alquil C₁₋₆-amino; halo-alquilo C₁₋₆; fenilo; heterociclilo; heteroarilo; alquil C₁₋₆-carbonilamino; carbonilamino; o hidroxilo; en el que los restos alquilo C₁₋₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces con halo; y en el que los restos fenilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces con Rⁱ;

o R^f y R^g conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo saturado o parcialmente saturado de cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de -O-, -NR^a o -S-, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con Rⁱ;

R^h es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalqueno C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-carbonilo; ciano-alquil C₁₋₆-carbonilo; hidroxilo-alquil C₁₋₆-carbonilo; alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-carbonilo; N-ciano-aminocarbonilo; N-ciano-N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N,N'-di-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-ciano-N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-hidroxilo-acetimidamidilo; N'-alcoxi C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-hidroxilo-N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; N'-alcoxi C₁₋₆-N-alquil C₁₋₆-acetimidamidilo; 2-nitro-1-N-alquilamino C₁₋₆-vinilo; formilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-sulfonilo; alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo; N-hidroxilo-aminocarbonilo; N-alcoxi C₁₋₆-aminocarbonilo; N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N-hidroxilo-N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N-alcoxi C₁₋₆-N-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N,N-di-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; aminosulfonilo; N-alquil C₁₋₆-aminosulfonilo; N,N-di-alquil C₁₋₆-aminosulfonilo; ciano; alquil C₁₋₆-sulfonilamino; alquil C₁₋₆-sulfonilamino-alquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆-sulfonil)aminocarbonilo; N-(alquil C₁₋₆-sulfonil)-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo; N-(alquil C₁₋₆-sulfonil)-amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; N-alquil C₁₋₆-aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; N,N-di-alquil C₁₋₆-aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-carbonilo; halo-alquilo C₁₋₆; fenilo; heterociclilo; o heteroarilo; en el que los restos alquilo C₁₋₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces con halo; y en el que los restos fenilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆ y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces con Rⁱ;

o R^h y uno de R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo parcialmente saturado o insaturado, aromático de cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de -O-, -NR^a o -S-, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con Rⁱ;

o uno de R^f y R^g y uno de R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo parcialmente saturado o insaturado, aromático de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que puede incluir opcionalmente uno heteroátomo adicional seleccionado de -O-, -NR^a o -S-, y que puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con Rⁱ;

Rⁱ es: alquilo C₁₋₆; halo; oxo; hidroxilo; acetilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino-carbonilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; ciano; heteroarilo; ciano-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; carboxilo; o alcoxi C₁₋₆; en el que los restos alquilo C₁₋₆ pueden estar no sustituidos o sustituidos una o más veces con halo; y

5 R^j y R^k es cada uno independiente: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ que puede estar no sustituido o sustituido una o más veces con halo;

en el que el compuesto se selecciona de:

- 10 {1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il}-metanol;
 {1-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il}-metanol;
- 15 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[2-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3,6-dimetil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 20 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4R)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1-((R)-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3-hidroximetil-piperacin-1-il)-etanona;
- 25 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4S)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 30 (4-[1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il]-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetonitrilo;
 éster metílico del ácido (3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico;
- 35 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 40 éster metílico del ácido (3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico;
- 45 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 50 (1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
 (1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 55 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,3-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 60 (1S,5R,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
 (1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 65

- (1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 5 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 10 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 15 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 20 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 25 éster 1-acetil-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-ílico del ácido carbámico;
- 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 30 (1R,3S,5S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3-[1,2,4]triazol-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- (1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- 35 (1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 40 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 45 (1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 50 {(3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol;
- 55 4-[4-((S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona;
- (1S,5R,6S)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano;
- 60 {(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol;
- éster metílico del ácido (2R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 65 (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-

- metanol;
- 5 (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol;
- éster metílico del ácido (2S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 10 ácido 4-{4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacina-1-il}-benzoico;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(1-oxi-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano;
- 15 1-{4-[2-hidroximetil-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacina-1-il}-etanona;
- {(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol;
- 20 {(3R,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol;
- {(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol;
- 25 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoro-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 30 {(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((R)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano
- 35 8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano;
- 9-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,5-dioxa-9-aza-espiro[5.5]undecano;
- 7-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano;
- 40 éster metílico del ácido (S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico;
- 45 4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-morfolino;
- éster metílico del ácido (R)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico;
- 50 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((S)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 55 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 60 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 65

1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

5 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

10 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

15 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

(4R)-1-(2,5-difluoro-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo;

20 1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-metoxi-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;

1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano

25 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;

1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano; y

30 8-(3-fluoro-4-(((3S,6R)-3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-3-metil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ona.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, procedimientos de uso de los compuestos y procedimientos de preparación de los compuestos.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

40 A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos usados en la presente solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Se debe tener en cuenta que, como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/ella" incluyen referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

45 "Alquilo" significa el resto hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

50 "Alquenilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo y similares.

55 "Alquinilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo y similares.

60 "Alquilenilo" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

"Alcoxi" y "alquiloxi", que se pueden usar de manera intercambiable, significan un resto de fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

65

"Alcoxi-alquilo" significa un resto de fórmula R^a-O-R^b-, donde R^a es alquilo y R^b es alquilenilo como se define en el

presente documento. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

- 5 "Alcoxialcoxi" significa un grupo de fórmula $-OR-R'$ en la que R es alquileo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- "Alquilcarbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-R$, en la que R es alquilo como se define en el presente documento.
- 10 "Alcoxicarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-R$ en la que R es alcoxi como se define en el presente documento.
- "Alquilcarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula $-R-C(O)-R$ en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- 15 "Alcoxialquilcarbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- "Alcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula $-R-C(O)-R$ en la que R es alquileo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 20 "Alcoxicarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-R'$ en la que R es alquileo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 25 "Hidroxicarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-OH$ en la que R es alquileo como se define en el presente documento.
- "Alquilaminocarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-NHR'$ en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- 30 "Dialquilaminocarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-NR'R''$ en la que R es alquileo y R' y R'' son alquilo como se define en el presente documento.
- "Alquilaminoalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-NHR'$ en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- 35 "Dialquilaminoalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-NR'R''$ en la que R es alquileo y R' y R'' son alquilo como se define en el presente documento.
- 40 "Alquilsulfonilo" significa un resto de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es alquilo como se define en el presente documento.
- "Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de fórmula $-R'-SO_2-R''$ donde R' es alquileo y R'' es alquilo como se define en el presente documento.
- 45 "Alquilsulfonilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-SO_2-R'$ en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- "Amino" significa un resto de fórmula $-NRR'$ en la que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento. "Amino" incluye por tanto "alquilamino" (donde uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino" (donde R y R' son ambos alquilo).
- 50 "Aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-R$ en la que R es amino como se define en el presente documento.
- 55 "N-hidroxi-aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NR-OH$ en la que R es hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.
- "N-alcoxi-aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NR-R'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 60 "N-alquil-aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NH-R$ en la que R es alquilo como se define en el presente documento.
- 65 "N-hidroxi-N-alquilaminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NRR'$ en la que R es alquilo como se define en el presente documento y R' es hidróxi.

"N-alcoxi-N-alquilaminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NRR'$ en la que R es alquilo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.

5 "N,N-di-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NRR'$ en la que R y R' son alquilo como se define en el presente documento.

"Aminosulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-NH_2$.

10 "N-alquilaminosulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-NHR$ en la que R es alquilo como se define en el presente documento.

"N,N-dialquilaminosulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-NRR'$ en la que R y R' son alquilo como se define en el presente documento.

15 "Alquilsulfonilamino" significa un grupo de fórmula $-NR'-SO_2-R$ en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.

20 "N-(alquilsulfonil)-aminoalquilo" significa un grupo de fórmula $-R-NH-SO_2-R'$ en la que R es alquileno y R' es alquilo como se define en el presente documento.

"N-(alquilsulfonil)aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NH-SO_2-R$ en la que en la que R es alquilo como se define en el presente documento.

25 "N-(alquilsulfonil)-N-alquilaminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NR-SO_2-R'$ en la que en la que R y R' son alquilo como se define en el presente documento.

"N-alcoxialquil-aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NR-R'-OR$ en la que R es hidrógeno o alquilo, R' es alquileno y R" es alquilo como se define en el presente documento.

30 "N-hidroxialquil-aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula $-C(O)-NR-R'-OH$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquileno como se define en el presente documento.

"Alcoxi-amino" significa un resto de fórmula $-NR-OR'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

35 "Alquilsulfanilo" significa un resto de fórmula $-SR$ en la que R es alquilo como se define en el presente documento.

"Aminoalquilo" significa un grupo $-R-R'$ en el que R' es amino y R es alquileno como se define en el presente documento.

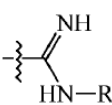
40 "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino de "aminoalquilo" se puede sustituir una o dos veces con alquilo para proporcionar "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo y similares.

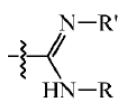
"Aminoalcoxi" significa un grupo $-OR-R'$ en el que R' es amino y R es alquileno como se define en el presente documento.

50 "Alquilsulfonilamido" significa un resto de fórmula $-NR'SO_2-R$ en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

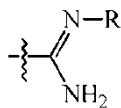
"Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de fórmula $-R-O-C(O)-NR'R$ en la que R es alquileno y R', R" cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.

55 "Alquinilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquileno y R' es alquinilo como se define en el presente documento.

60 "N-alquilacetimidamidilo" significa un grupo de fórmula  en la que R es alquilo como se define en el presente documento.

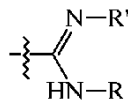
"N,N'-dialquilacetimidamidilo" significa un grupo de fórmula  en la que R y R' son ambos alquilo como se define en el presente documento.

define en el presente documento.



"N'-alcoxiacetimidamido" significa un grupo de fórmula en la que R es alcoxi como se define en el presente documento.

5



"N'-alcoxi-N-alkil-acetimidamido" significa un grupo de fórmula en la que R es alkilo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.

"Ariilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono, bi o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperacinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

"Ariilalquilo" y "aralquilo", que se pueden usar de manera intercambiable, significan un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo ariilo como se define en el presente documento; por ejemplo, fenilalquilos tales como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de ariilalquilo.

Ariilsulfonilo significa un grupo de fórmula $-SO_2-R$ en la que R es ariilo como se define en el presente documento.

"Ariiloxi" significa un grupo de fórmula $-OR$ en la que R es ariilo como se define en el presente documento.

"Aralquiloxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es ariilo como se define en el presente documento.

"Carboxi" o "hidroxicarbonilo", que se pueden usar de manera intercambiable, significa un grupo de fórmula $-C(O)-OH$.

"Cianoalquilo" significa un resto de fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo como se define en el presente documento y R'' es ciano o nitrilo.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono o bicíclicos. El cicloalquilo particular está no sustituido o sustituido con alquilo. El cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se define en el presente documento. A menos que se defina de otro modo, el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en los que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados (cicloalqueno) de los mismos.

"Cicloalqueno" significa un cicloalquilo como se define en el presente documento que incluye al menos un doble enlace o insaturación. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen ciclohexeno, ciclopenteno, ciclobuteno y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Cicloalquilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Cicloalquilcarbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-R$, en la que R es cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -carbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-R$, en la que R es cicloalquilalquilo como se define en el presente documento.

"Cianoalquilcarbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-R-R'$, en la que R es alquileo como se define en el presente documento y R' es ciano o nitrilo.

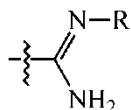
"N-ciano-aminocarbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-NHR$, en la que R es ciano o nitrilo.

60

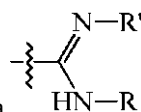
"N-ciano-N-alquil-aminocarbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-NRR'-R$, en la que R' es alquilo como se define en el presente documento y R es ciano o nitrilo.

5 "Cicloalquilsulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-R$ en la que R es cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Cicloalquilalquilsulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-R$ en la que R es cicloalquilalquilo como se define en el presente documento.



10 "N'-cianoacetimidamido" significa un grupo de fórmula en la que R es ciano o nitrilo.



"N'-ciano-N-alquilacetimidamido" significa un grupo de fórmula en la que R es alquilo como se define en el presente documento y R' es ciano o nitrilo.

15 "Formilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-H$.

"Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos de anillo restantes C, con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopirano, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirano, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínico, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínico, diazepínico, acridínico y similares, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

30 "Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa un grupo de fórmula $-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en el presente documento.

"Heteroarilsulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-R$ en la que R es heteroarilo como se define en el presente documento.

35 "Heteroariloxi" significa un grupo de fórmula $-O-R$ en la que R es heteroarilo como se define en el presente documento.

"Heteroaralquilo" significa un grupo de fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en el presente documento.

40 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que se pueden usar de manera intercambiable, se refieren a un sustituyente fluoro, cloro, bromo o yodo.

45 "Haloalquilo" significa alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado con el mismo o diferente halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$) y similares.

"Haloalcoxi" significa un resto de fórmula $-OR$, en la que R es un resto haloalquilo como se define en el presente documento. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.

50 "Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo de anillo es N, NH o N-alquilo y los átomos de anillo restantes forman un grupo alquileo.

55 "Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, que consiste en de uno a tres anillos, que incorporan uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (elegidos de nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperacínico, morfolínico, tiomorfolínico, azepínico, pirrolidinilo, azetidínico, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y similares. Dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

"Heterociclilalquilo" significa un resto de fórmula $-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

5 "Heterocicliloxi" significa un resto de fórmula $-OR$ en la que R es heterociclilo como se define en el presente documento.

"Heterociclilalcoxi" significa un resto de fórmula $-OR-R'$ en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

10 "Hidroxiclcoxi" significa un resto de fórmula $-OR$ en la que R es hidroxiclcoxi como se define en el presente documento.

"Hidroxiclquilamino" significa un resto de fórmula $-NR-R'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxiclcoxi como se define en el presente documento.

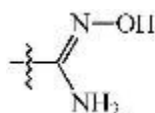
15 "Hidroxiclquilaminoalquilo" significa un resto de fórmula $-R-NR'-R''$ en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R'' es hidroxiclcoxi como se define en el presente documento.

20 "Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo de fórmula $-R-(CO)-OH$ donde R es alquileo como se define en el presente documento.

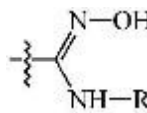
"Hidroxicarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-OH$ en la que R es alquileo como se define en el presente documento.

25 "Hidroxiclquilcarbonilo" significa un resto de fórmula $-C(O)-R-R'$, en la que R es alquileo como se define en el presente documento y R' es hidroxi.

"N'-hidroxiacetimidamidilo" significa un grupo de fórmula



30 "N'-hidroxi-N-alquil-acetimidamidilo" significa un grupo de fórmula

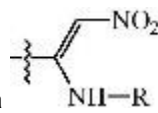


"Hidroxiclcoxicarbonilalquilo" o "hidroxiclcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula $-RC(O)-OR-OH$ en la que cada R es alquileo y puede ser el mismo o diferente.

35 "Hidroxiclcoxi" significa un resto alquilo como se define en el presente documento, sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxi, siempre que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxi. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

40 "Hidroxicicloalquilo" significa un resto cicloalquilo como se define en el presente documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han reemplazado con un sustituyente hidroxi. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3- o 4-hidroxiciclohexilo y similares.

45 "2-nitro-1-N-alquilamino-vinilo" significa un grupo de fórmula



50 "Oxo" significa un grupo de fórmula $=O$ (es decir, un oxígeno con un doble enlace). Por tanto, por ejemplo, un grupo 1-oxo-etilo es un grupo acetilo.

"Alcoxi-hidroxiclcoxi" e "hidroxiclcoxi-alcoxi", que se pueden usar de manera intercambiable, significa un alquilo como se define en el presente documento que está sustituido al menos una vez con hidroxi y al menos una vez con alcoxi. "Alcoxi-hidroxiclcoxi" e "hidroxiclcoxi-alcoxi" engloban por tanto, por ejemplo, 2-hidroxil-3-metoxi-propan-1-ilo y similares.

55 "Urea" o "ureido" significa un grupo de fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$ en la que R', R'' y R''' es cada uno

independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carbamato" significa un grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$ en la que R' y R'' es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carboxi" significa un grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$.

"Sulfonamido" significa un grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$ en la que R', R'' y R''' es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

"Opcionalmente sustituido" cuando se usa en asociación con un resto "arilo", fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclo" significa que dicho resto puede estar no sustituido (es decir, todas las valencias abiertas están ocupadas por un átomo de hidrógeno) o sustituido con grupos específicos como se expresa en el presente documento.

"Grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con él en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcano- o arilensulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

"Modulador" significa una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, agonista, antagonista y similares, como se define en el presente documento.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que se puede producir, pero no necesariamente, un acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos donde se produce el acontecimiento o circunstancia y casos en los que no.

"Enfermedad" y "estado de enfermedad" significa cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicio.

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con él, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metiletil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que, en general, es segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni de otro modo e incluye lo que es aceptable para su uso farmacéutico veterinario así como en seres humanos.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa que son farmacéuticamente aceptables, como se define en el presente documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

Se debe entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

"Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado con él en química sintética. Determinados procedimientos de la presente invención dependen de los grupos protectores para bloquear los átomos reactivos de nitrógeno y/u oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo de protección de amino" y "grupo de protección de nitrógeno" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a los grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos de protección de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbocencilo, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la técnica sabrá cómo elegir un grupo por la facilidad de eliminación y por la capacidad de resistir las siguientes reacciones.

"Solvatos" significa formas de adiciones de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o bien no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienden a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando por tanto un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, pudiendo formar dicha combinación uno o más hidratos.

"Artritis" significa una enfermedad o afección que provoca lesión a las articulaciones del cuerpo y dolor asociado con dicha lesión articular. La artritis incluye artritis reumatoide, artrosis, artropatía psoriásica, artritis séptica, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico y artritis juvenil, artrosis y otras afecciones artríticas.

5 El "trastorno respiratorio" se refiere, sin limitación, a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo y similares.

10 El "trastorno digestivo" ("trastorno GI") se refiere, sin limitación, al síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico nefrítico, SII con diarrea, dolor asociado con la distensión GI y similares.

15 "Dolor" incluye, sin limitación, dolor inflamatorio; dolor quirúrgico dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o cefaleas en brotes; lesión de los nervios; neuritis; neuralgias; intoxicación; lesión isquémica; cistitis intersticial; dolor oncológico; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

20 "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios superiores y monos; animales de granja, tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, y similares. El término "sujeto" no indica una edad o sexo particular.

25 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad que se trate, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del facultativo especialista o veterinario y otros factores.

30 La expresión "los/las definidos/definidas anteriormente" y "los/las definidos/definidas en el presente documento" cuando se refiere a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones particulares, si las hubiera.

35 "Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye, entre otros, inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos, y/o aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

40 Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar", cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede existir uno o más compuestos intermedios que se producen en la mezcla que finalmente dan lugar a la formación del producto indicado y/o deseado.

45 Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura y los nombres químicos usados en la presente solicitud se basan en ChemBioOffice™ de CambridgeSoft™. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a menos que se indique de otro modo. Cuando se muestra un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno, y variables tales como R^a, R^b o R^c se muestran en el anillo de heteroarilo, dichas variables se pueden enlazar o unir al nitrógeno de valencia abierta. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con el centro quiral están englobados por la estructura. Cuando una estructura mostrada en el presente documento puede existir en múltiples formas tautómeras, todos estos tautómeros están englobados por la estructura. Los átomos representados en las estructuras en el presente documento están destinados a englobar todos los isótopos naturales de dichos átomos. Por tanto, por ejemplo, se pretende que los átomos de hidrógeno representados en el presente documento incluyan deuterio y tritio, y se pretende que los átomos de carbono incluyan los isótopos ¹³C y ¹⁴C. Uno o más átomos de carbono de un compuesto de la invención se pueden reemplazar por un(os) átomo(s) de silicio, y se contempla que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la invención se pueden reemplazar por un(os) átomo(s) de azufre o selenio.

Compuestos de la invención

65 La invención proporciona un compuesto que se selecciona de:

- {1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il)-metanol;
 {1-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il)-metanol;
- 5 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[2-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3,6-dimetil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 10 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4R)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 15 1-((R)-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3-hidroximetil-piperacin-1-il)-etanona;
 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 20 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4S)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetronitrilo;
- 25 éster metílico del ácido (3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico;
 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 30 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- éster metílico del ácido (3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico;
- 35 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 40 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- (1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 45 (1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,3-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 50 (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 55 (1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 60 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 65 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;

- 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 5 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 10 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 15 éster 1-acetil-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-ílico del ácido carbámico;
- 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 20 (1R,3S,5S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3-[1,2,4]triazol-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- (1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- 25 (1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- 30 éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 35 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- (1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 40 (1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- {{(3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol};
- 45 4-[4-((S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona;
- (1S,5R,6S)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano;
- 50 {{(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il)-metanol};
- éster metílico del ácido (2R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 55 (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol;
- 60 (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol;
- éster metílico del ácido (2S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 65 ácido 4-{4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacin-1-il}-benzoico;

- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(1-oxi-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 5 8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano;
- 1-{4-[2-hidroxi-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacina-1-il}-etanona;
- 10 {(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- {(3R,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- 15 {(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[4-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-2-fluoro-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-pirano-4-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 20 {(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((R)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano
- 25 8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano;
- 9-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,5-dioxa-9-aza-espiro[5.5]undecano;
- 30 7-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano;
- éster metílico del ácido (S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico;
- 35 4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-morfolino;
- éster metílico del ácido (R)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico;
- 40 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((S)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 45 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 50 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 55 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 60 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 65 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 5 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- (4R)-1-(2,5-difluoro-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo;
- 10 1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-metoxi-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano
- 15 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano; y
- 20 8-(3-fluoro-4-(((3S,6R)-3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-3-metil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ona.
- En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:
- 25 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacin-1-il]benzoico;
- 30 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 8-[3-fluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1,3-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 35 1-[4-[3-fluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-hidroxi-metil]-1-piperidil]etanona;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3S,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 40 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3R,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3S,4R)-3-metoxi-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 45 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3R,4S)-3-metoxi-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 50 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3S,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 55 ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacin-1-il]-2-hidroxi-benzoico;
- ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacin-1-il]-2-hidroxi-benzoico;
- 60 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,4S,5S)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,4R,5R)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 65 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-fluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;

- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-(tetrahidropiran-4-ilidenometil)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 5 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo;
- (3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo;
- 10 (3R,4R)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol;
- (3S,4S)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de metilo;
- 15 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo;
- ácido (3R,4R)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxílico;
- (3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo;
- 20 (3R,4R)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo;
- 25 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3S,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3R,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano
- 30 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]etanol;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N-(3-hidroxiciclobutil)acetamida;
- 35 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetamida;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propan-1-ol;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propan-1-ol;
- 40 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propanodioato de dietilo;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propano-1,3-diol;
- 45 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de *tert*-butilo;
- 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanonitrilo;
- 50 1-[4-[4-[[[(6S)-5,5-dioxo-6-fenil-5¹{6}-tia-4-azaespiro[2.5]octan-4-il]metil]-3-fluoro-fenil]piperacin-1-il]etanona;
- 1-[4-[4-[[[(6R)-5,5-dioxo-6-fenil-5¹{6}-tia-4-azaespiro[2.5]octan-4-il]metil]-3-fluoro-fenil]piperacin-1-il]etanona;
- ácido 2-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]acético;
- 55 2-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]acetamida;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol;
- 60 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanonitrilo;
- 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanonitrilo;
- 65 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanamida;

- 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanamida;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-(oxetan-3-il)etanol;
- 5 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-(oxetan-3-il)etanol;
- 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol;
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-fenil-etanol;
- 10 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-fenil-etanol;
- (2S)-3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol;
- 15 (2R)-3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol;
- 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona;
- 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona;
- 20 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona;
- 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona;
- 25 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanamida;
- 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanamida;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 30 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 35 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-3-etil-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-6-fenil-tiazinano;
- 40 1,1-dióxido de (3S,6S)-3-etil-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-6-fenil-tiazinano;
- 45 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 50 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 55 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 60 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 65 ácido (3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxílico;

2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N-(3-hidroxiciclobutil)acetamida;

ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[[[(3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacin-1-il]benzoico; y

ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[[[(3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacin-1-il]-2-hidroxi-benzoico.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

- 10 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano
(1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-
bíciclo[3.1.0]hexano
- 15 (1S,5R,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-
bíciclo[3.1.0]hexano
- 20 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-
tiazinano
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-
tiazinano
- 25 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-
tiazinano
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-
tiazinano
- 30 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-
fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-
fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano
- 35 (4R)-1-(2,5-difluoro-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-3-
carboxilato de metilo
- 40 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-
tiazinano
- 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-
tiazinano
- 45 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,4S,5S)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-
metil-6-fenil-tiazinano
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,4R,5R)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabíciclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-
metil-6-fenil-tiazinano
- 50 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo
- (3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de
metilo
- 55 (3R,4R)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol
- (3S,4S)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol
- 60 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de metilo
- 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo
- 65 ácido (3R,4R)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxílico
- (3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de

metilo

- (3R,4R)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo
- 5 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3S,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano
- 10 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3R,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]etanol
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N-(3-hidroxiciclobutil)acetamida
- 15 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetamida
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propan-1-ol
- 20 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propan-1-ol
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propanodioato de dietilo
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propano-1,3-diol
- 25 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de *terc*-butilo
- 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanonitrilo
- 30 ácido 2-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]acético
- 2-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]acetamida
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol
- 35 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol
- 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanonitrilo
- 40 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanonitrilo
- 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanamida
- 3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanamida
- 45 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-(oxetan-3-il)etanol
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-(oxetan-3-il)etanol
- 50 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-fenil-etanol
- 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-fenil-etanol
- 55 (2S)-3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol
- (2R)-3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol
- 60 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona
- 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona
- 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona
- 65 3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona

- 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanamida
- 5 4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanamida
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano
- 10 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano
- 15 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano
- 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- 20 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- 25 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- 30 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- 35 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano
- ácido (3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxílico
- 40 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N-(3-hidroxiciclobutil)acetamida
- En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:
- 45 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 50 (1S,5R,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 55 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 60 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 65 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;

- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 5 (4R)-1-(2,5-difluoro-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo;
- 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 10 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,4S,5S)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 15 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,4R,5R)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- (3R,4R)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol];
- 20 (3S,4S)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol];
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3S,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 25 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3R,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 30 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 35 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de il]fenil]metil]-6-fenil-tiazinano;
- 40 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 45 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 50 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 55 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano; y
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano.
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 65 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-

tiazinano;

- 5 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 10 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- (4R)-1-(2,5-difluoro-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo;
- 15 (3R,4R)-1-[2,5-difluoro-4-(((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il)metil)fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol;
- (3S,4S)-1-[2,5-difluoro-4-(((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il)metil)fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol;
- 20 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-((3S,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-((3R,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 25 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 30 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano; y
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano.
- En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:
- 35 (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 40 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 45 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 50 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-((1S,4S,5S)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 55 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-((1R,4R,5R)-5-(1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-((1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 60 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-((1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano;
- 65 1,1-dióxido de (3S,6R)-3-etil-2-[[2-fluoro-4-((1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil]metil]-6-fenil-tiazinano;

- 1,1-dióxido de (3S,6S)-3-etil-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-6-fenil-tiazinano;
- 5 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 10 1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano;
- 15 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano; y
- 1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

- (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 25 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 30 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano; y
- 35 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano.

Procedimientos

40 La divulgación también proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o afección mediada por o de otro modo asociada con el receptor RORc, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La enfermedad puede ser artritis, tal como artritis reumatoide u artrosis.

45 La enfermedad puede ser asma o EPOC.

La enfermedad puede ser psoriasis, lupus (lupus eritematoso), síndrome de Sjögren, enfermedad del intestino irritable o fibrosis pulmonar idiopática.

50 La enfermedad puede ser esclerosis muscular.

Los compuestos representativos de acuerdo con los procedimientos de la invención se muestran en los ejemplos experimentales a continuación.

Síntesis

55 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por una variedad de procedimientos representados en los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

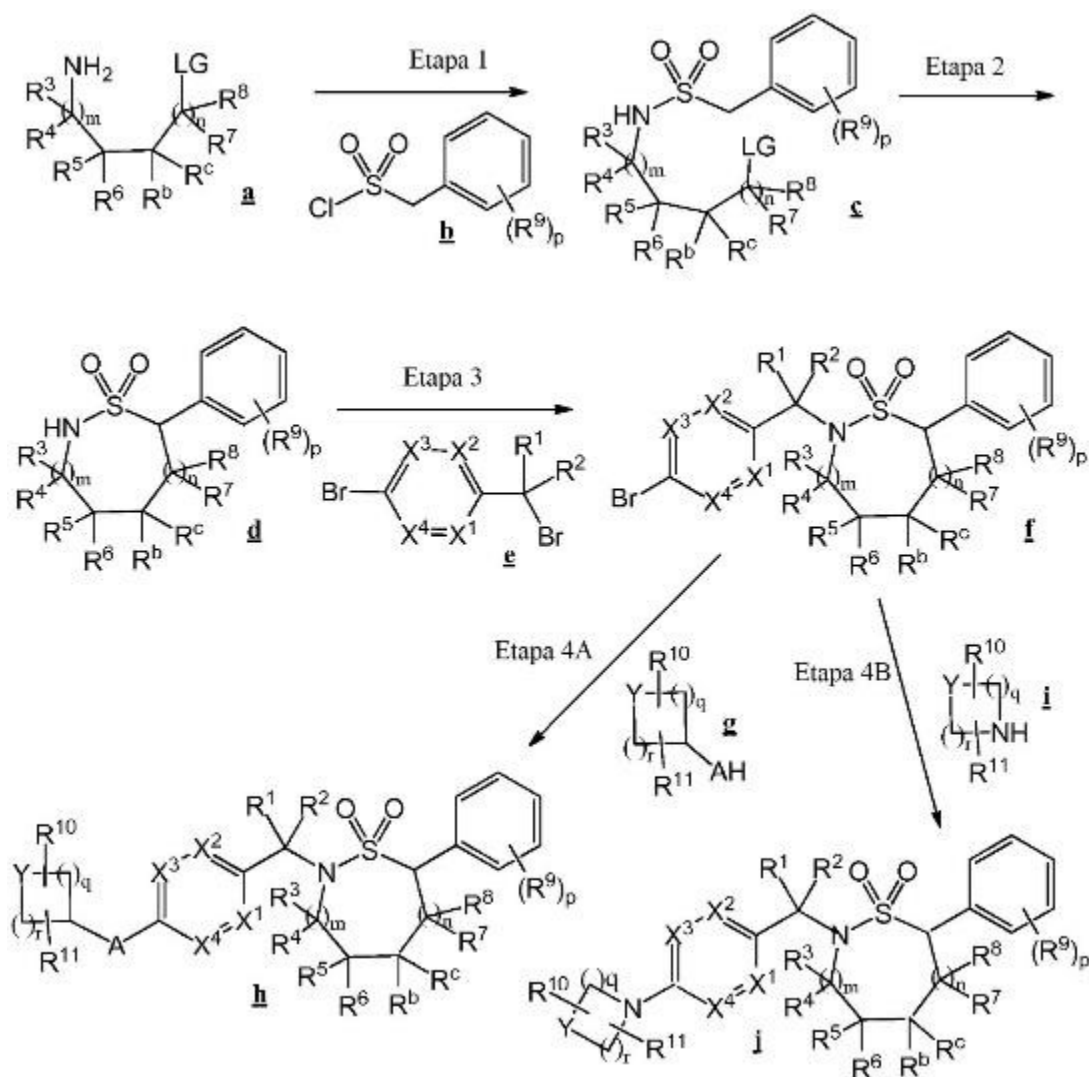
60 Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos en general están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o bien se preparan por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementarios; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, **1991**, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos procedimientos por los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintética y se le sugerirá a un experto en la técnica que se

haya referido a la divulgación contenida en la presente solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacción sintética se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se pueden llevar a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de reacción de desde aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, o convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

El esquema A a continuación ilustra un procedimiento sintético que se puede usar para preparar compuestos específicos de fórmula I, en la que LG es un grupo saliente tal como halo, sulfonato o similares, y m, n, p, q, A, X¹, X², X³, X⁴, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^b y R^c son como se define en el presente documento.



ESQUEMA A

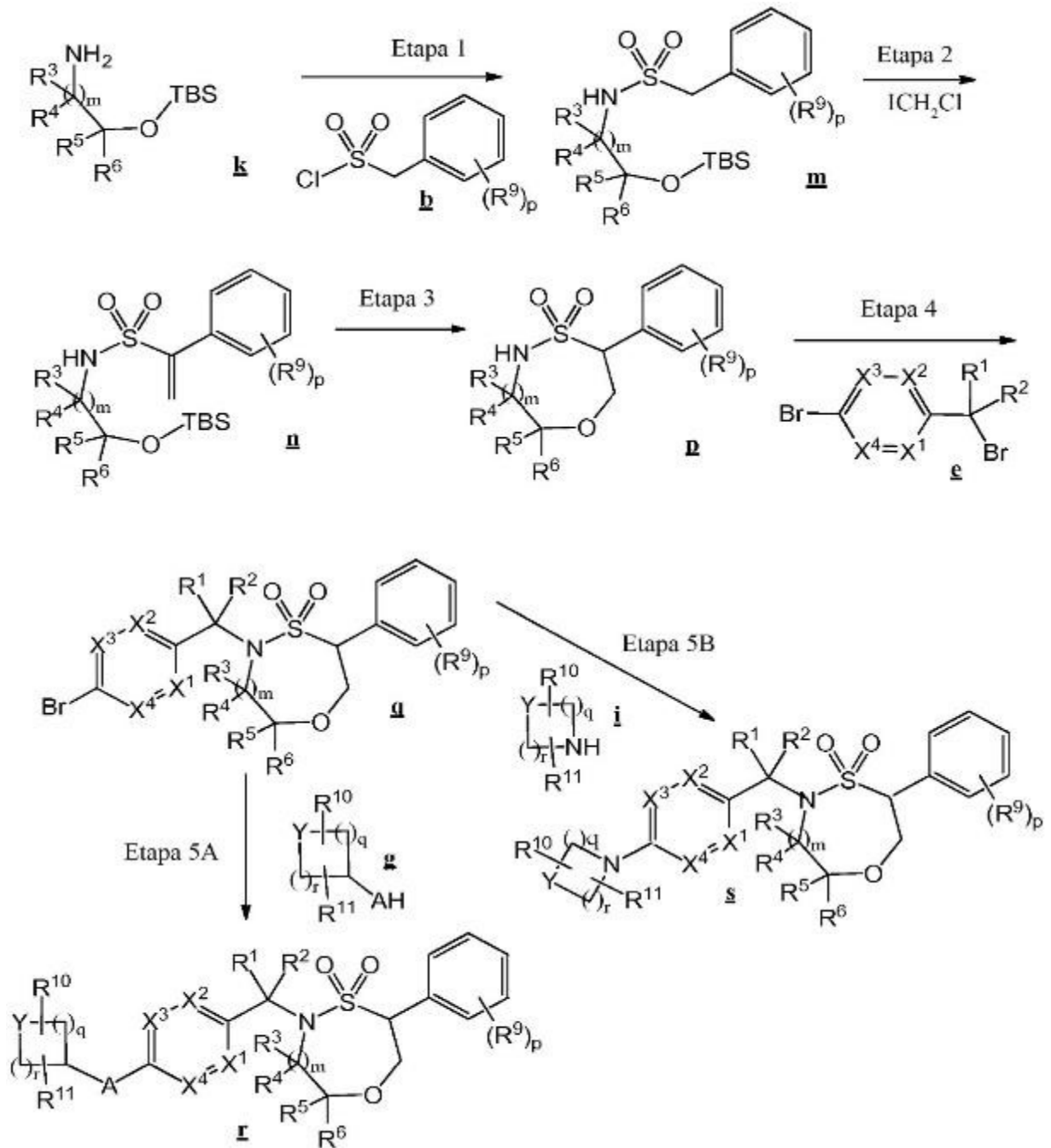
En la etapa 1 del esquema A, la alquilamina **a** se hace reaccionar con cloruro de bencilsulfonilo **b** para formar el compuesto de sulfonamida **c**. La reacción de la etapa 1 se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar tal como THF o cloruro de metileno, y en presencia de una base de amina terciaria o una base débil tal como carbonato de potasio. El grupo saliente del compuesto **a** puede ser bromo en determinados modos de realización. De forma similar, el grupo cloro del compuesto **b** se puede reemplazar en determinados modos de realización por otro halo o grupo saliente. Se lleva a cabo una reacción de ciclación en la etapa 2 para dar el compuesto de tiazinano **d**. La ciclación se puede lograr en presencia de una base fuerte tal como un reactivo de alquil-litio, usando disolvente aprótico polar en condiciones anhidras.

5 En la etapa 3, el compuesto de tiazinano c se hace reaccionar con el compuesto de haluro de aralquilo e para proporcionar el aralquil tiazinano f. La reacción de la etapa 3 se puede llevar a cabo en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio en condiciones de disolvente aprótico polar anhidro. Los grupos bromo del compuesto e se pueden reemplazar por otros grupos salientes adecuados usados en la técnica.

10 El compuesto de tiazinano f se puede tratar con el reactivo g en la etapa 4A para proporcionar el compuesto de sultamo h, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. En modos de realización en los que A es oxígeno tal que el reactivo g es un alcohol cíclico, la reacción de la etapa 4A puede utilizar un catalizador de cobre con disolvente hidrófobo, en presencia de carbonato de cesio o una base similar.

15 De forma alternativa, se puede llevar a cabo la etapa 4B en la que el compuesto de tiazinano f experimenta aminación por reacción con la amina cíclica i para dar el compuesto de sultamo j, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. La reacción de la etapa puede utilizar un catalizador de paladio adecuado en condiciones de reacción de Buchwald.

20 El esquema B a continuación muestra otro procedimiento sintético que se puede usar para preparar los compuestos específicos de fórmula I, en la que TBS es tri-(*terc*-butil)-sililo, y m, n, p, q, A, X¹, X², X³, X⁴, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ son como se define en el presente documento.



ESQUEMA B

- 5 En la etapa 1 del esquema B, se hace reaccionar tri-(*tert*-butil)-silililoxiamina **k** con cloruro de bencilsulfonylo **b**, como se describe anteriormente con referencia al esquema A, para formar el compuesto de sulfonamida **m**. En determinados modos de realización, el grupo tri-(*tert*-butil)-silililoxi se puede reemplazar con otros grupos salientes.
- 10 En la etapa 2, se hace reaccionar el compuesto de sulfonamida **m** con yodoclorometano para proporcionar un compuesto de alquensulfonamida **n**. Esta reacción se puede lograr en presencia de una base fuerte tal como un reactivo de alquil-litio, usando disolvente aprótico polar tal como THF en condiciones anhidras. En determinados modos de realización, el yodoclorometano se puede reemplazar con otros reactivos de metileno.
- 15 En la etapa 3, se efectúa una reacción de ciclación para proporcionar el compuesto de oxatiazepano **p**. La ciclación se puede llevar a cabo en presencia de una base de amina en condiciones de disolvente aprótico polar.
- En la etapa 4, se hace reaccionar el compuesto de oxatiazepano **p** con el compuesto de haluro de aralquilo **e** para proporcionar el compuesto de aralquil oxatiazepano **q**, de la manera descrita anteriormente con referencia al esquema

A.

A continuación, se pueden llevar a cabo las etapas 5A o 5B mediante la reacción del compuesto de oxatiazepano q con los reactivos g e i respectivamente, de la manera descrita anteriormente con referencia al esquema A, para dar los compuestos sultamo r y s respectivamente, que son compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención.

Son posibles muchas variaciones en los procedimientos del esquema A y el esquema B y se sugerirán por sí mismos a los expertos en la técnica. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se describen en los ejemplos a continuación.

Administración y composición farmacéutica

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, conjuntamente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Los intervalos de dosificación adecuados son típicamente 1-500 mg diarios, por ejemplo 1-100 mg diarios, y lo más preferentemente 1-30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la que se dirige la administración y las preferencias y experiencia del facultativo implicado. Un experto en la técnica del tratamiento de dichas enfermedades podrá averiguar, sin experimentación excesiva y en función de su conocimiento personal y la divulgación de la presente solicitud, una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada. Los compuestos de la invención se pueden administrar como formulaciones farmacéuticas que incluyen las adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación. Una manera particular de administración es en general oral usando una pauta posológica diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción.

Un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, vehículos o diluyentes convencionales, se pueden disponer en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendido que se va a emplear. Se pueden emplear las composiciones farmacéuticas como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación mantenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, en consecuencia, son formas farmacéuticas unitarias representativas adecuadas. Los compuestos de la invención se pueden formular en una amplia variedad de formas farmacéuticas de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En polvos, el vehículo en general es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo en general se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de aglutinación necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la conformación y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener de aproximadamente uno (1) a aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con él. Del mismo modo, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas, obleas y pastillas para chupar pueden estar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse poco antes de su uso en preparaciones en forma líquida. Se pueden preparar emulsiones en soluciones,

por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuosas o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica. Se pueden preparar soluciones acuosas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Se pueden preparar suspensiones acuosas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

5
10 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección intravenosa rápida o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos oleosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos.

15
20 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Se pueden formular pomadas y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Se pueden formular lociones con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden agentes activos en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

25
30 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración como supositorios. En primer lugar, se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo, por agitación. A continuación, se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

35
40 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración vaginal. Los óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo dichos vehículos son conocidos en la técnica por ser apropiados.

45 Los compuestos objeto se pueden formular para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto se puede lograr por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de una bomba pulverizadora atomizadora de dosificación.

50 Los compuestos de la invención se pueden formular para administración por aerosol, en particular a las vías respiratorias e incluyendo administración intranasal. El compuesto en general tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Se puede obtener un tamaño de partícula de este tipo por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar por una válvula dosificadora. De forma alternativa, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases alveolados a partir de los que se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

55
60 Cuando se desee, se pueden preparar formulaciones con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación mantenida o prolongada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de administración de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria la liberación mantenida del compuesto y cuando es fundamental el cumplimiento por parte del paciente de una pauta de tratamiento. Los compuestos en los sistemas de administración

transdérmica se fijan con frecuentemente a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación mantenida se insertan por vía subcutánea en el plano subcutáneo por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, poli(ácido láctico).

Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en formas farmacéuticas unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades separadas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en una forma envasada.

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19.^a edición, Easton, Pensilvania. A continuación, se describen las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

Utilidad

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos inmunitarios en general. Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de la artritis, incluyendo artritis reumatoide, artrosis, artropatía psoriásica, artritis séptica, espondiloartropatías, artritis gotosa, lupus eritematoso sistémico y artritis juvenil, artrosis y otras afecciones artríticas.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo y similares.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento del trastorno digestivo ("trastorno GI"), tal como síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico nefrítico, SII con diarrea, dolor asociado con la distensión GI y similares.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de afecciones del dolor tales como dolor inflamatorio; dolor artrítico, dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o cefaleas en brotes; lesión de los nervios; neuritis; neuralgias; intoxicación; lesión isquémica; cistitis intersticial; dolor oncológico; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir a los expertos en la técnica que entiendan y practiquen más claramente la presente invención. No se deben considerar como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

A menos que se establezca de otro modo, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF) están en grados Celsius (°C). Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede existir uno o más compuestos intermedios que se producen en la mezcla que finalmente dan lugar a la formación del producto indicado y/o deseado. Las siguientes abreviaturas se pueden usar en las preparaciones y ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOH Ácido acético

AIBN 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)

Atm. Atmósfera

(BOC)₂O dicarbonato de di-*terc*-butilo

DCM Diclorometano/cloruro de metileno

DIAD Azodicarboxilato de diisopropilo

DIPEA Diisopropiletilamina

	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
10	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOH	Etanol/alcohol etílico
15	EtOAc	Acetato de etilo
	HATU	Hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
20	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
25	RP HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión en fase inversa
	<i>i</i> -PrOH	Isopropanol/alcohol isopropílico
	CLEM	Cromatógrafo de líquidos/Espectroscopía de masas
30	MeOH	Metanol/alcohol metílico
	MW	Microondas
35	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	PSI	Libra por pulgada cuadrada
40	t.a.	Temperatura ambiente
	TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
45	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa fina

EXPERIMENTACIÓN GENERAL

Procedimientos de CLEM

55 Se realizaron experimentos de cromatografía de líquidos de alta presión – espectrometría de masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (TR) y los iones de masa asociados usando uno de los siguientes procedimientos:

Procedimiento A: Se analizaron los compuestos usando las siguientes condiciones: Se realizaron los experimentos en un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters ZMD conectado a un sistema CL Hewlett Packard HP1100 con detector de matriz de diodos UV y muestreador automático de 100 posiciones. El espectrómetro tiene una fuente de electropulverización que funciona en modo de ion positivo y negativo. Este sistema usa una columna Phenomenex Luna de 3 µm C18(2) de 30 x 4,6 mm a temperatura ambiente y un caudal de 2,0 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial era un 95 % de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y un 5 % de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante los primeros 0,5 minutos seguido de un gradiente de hasta un 5 % de disolvente A y un 95 % de disolvente B durante los próximos 4 minutos. Esto se mantuvo durante 1 minuto antes de volver a un 95 % de disolvente A y un 5 % de disolvente B durante los siguientes 0,5 minutos. El tiempo de desarrollo

total fue de 6 minutos.

Procedimiento B: Se analizaron los compuestos usando las siguientes condiciones: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Waters Micromass ZQ2000 conectado a un sistema Waters Acquity UPLC con un detector PDA UV. El espectrómetro tiene una fuente de electropulverización que funciona en modo de ion positivo y negativo. Este sistema usa una columna Acquity BEH C18 de 1,7 μm de 100 x 2,1 mm, mantenida a 40 °C o una columna Acquity BEH Shield RP18 de 1,7 μm de 100 x 2,1 mm, mantenida a 40 °C y un caudal de 0,4 ml/minuto. El sistema de disolvente inicial era un 95 % de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y un 5 % de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante los primeros 0,4 minutos seguido de un gradiente de hasta un 5 % de disolvente A y un 95 % de disolvente B durante los próximos 5,6 minutos. Esto se mantuvo durante 0,8 minutos antes de volver a un 95 % de disolvente A y un 5 % de disolvente B durante los siguientes 1,2 minutos. El tiempo de desarrollo total fue de 8 minutos.

Procedimientos de RMN

Los espectros de RMN de ^1H se registraron a temperatura ambiente o a 80 °C donde se indica usando una de las siguientes máquinas: Espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia, espectrómetro Bruker Avance DRX 400 (400 MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia, un Bruker Avance DPX 300 (300 MHz) equipado con una sonda estándar de doble frecuencia de 5 mm para detección de ^1H y ^{13}C , sistema Bruker Fourier de 300 MHz equipado con una sonda estándar de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm, un Bruker AVIII (400 MHz) usando una sonda de 5 mm BBI banda ancha inversa o un Bruker AVIII (500 MHz) usando una sonda de 5 mm QNP (detección de núcleo cuádruple). Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación con un patrón interno, tetrametilsilano (ppm = 0,00). Se han usado las siguientes abreviaturas: a. = señal amplia, s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, td = triplete doblete, dddd = doblete doblete doblete doblete, c = cuartete, m = multiplete, o cualquier combinación de.

Reactor de microondas:

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo usando un Biotage® Initiator® en viales apropiados para la escala de la reacción y a la temperatura y el tiempo descritos en los detalles experimentales.

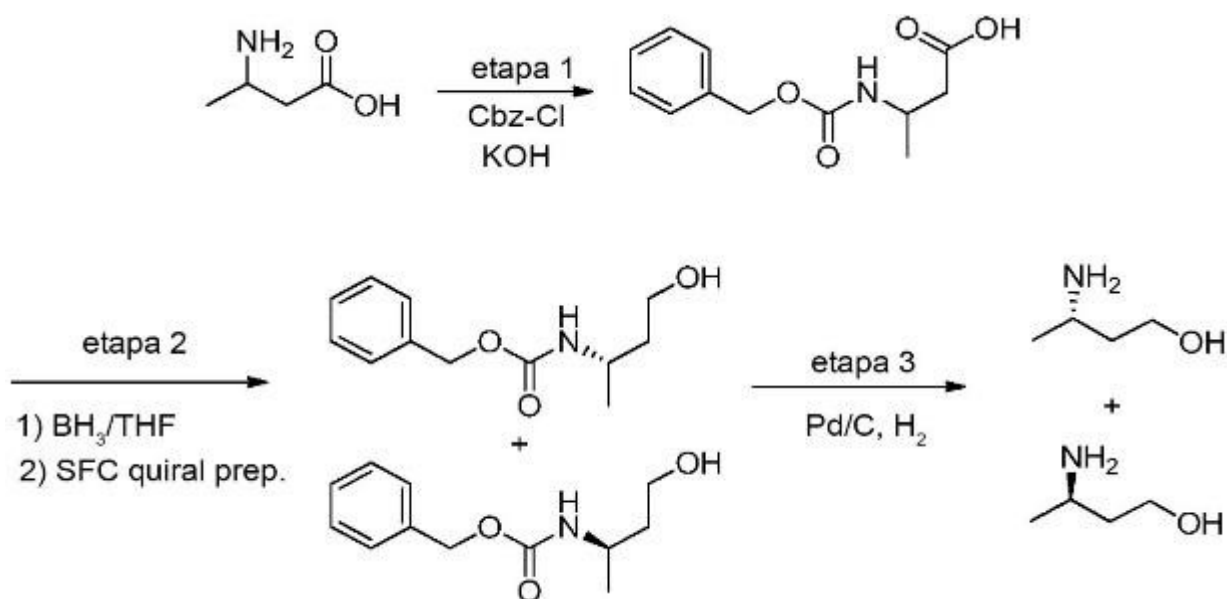
Equipo de purificación:

Las purificaciones se llevaron a cabo usando cartuchos de gel de sílice preenvasados en un Teledyne ISCO CombiFlash® o Biotage® Isolera Four® o bien usando aire comprimido para aplicar presión externa. Se usaron disolventes y gradientes mostrados en los detalles experimentales.

Se usó cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) en fase inversa para purificar los compuestos donde se indicó. Separación usando elución de gradiente en una columna Phenomenex Gemini C18 (250 x 21,2 mm, 5 micrómetros) como fase estacionaria y usando la fase móvil indicada, funcionando a un caudal de 18 ml/min usando un detector de doble canal Gilson UV/Vis -155 y un manipulador automático de líquidos Gilson GX-271.

Los cartuchos separadores de fases se suministran por Biotage® como cartuchos separadores de fases Isolute®

45 Preparaciones 1 y 2: (3R)-3-aminobutan-1-ol y (3S)-3-aminobutan-1-ol



Etapa 1 ácido 3-[[benciloxi]carbonil]amino]butanoico

- 5 En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2000 ml se dispuso una solución de ácido 3-aminobutanoico (100 g, 969,75 mmol, 1,00 equiv) en agua (1000 ml), seguido de la adición de hidróxido de potasio (136 g, 2,42 mol, 2,50 equiv) en varios lotes. A esto se le añadió clorocarbato de bencilo (247 g, 1,45 mol, 1,50 equiv) gota a gota con agitación a 0-5 °C. Se agitó la solución resultante a 25 °C durante 5 h. Se comprobó el progreso de la reacción por CLEM. Se extrajo la solución resultante con diclorometano y se combinaron las capas acuosas. Se ajustó el valor de
- 10 pH de la fase acuosa a 3 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Se recogieron los precipitados por filtración y se secaron para dar 102 g (44 %) de ácido 3-[[benciloxi]carbonil]amino]butanoico como un sólido blanco.

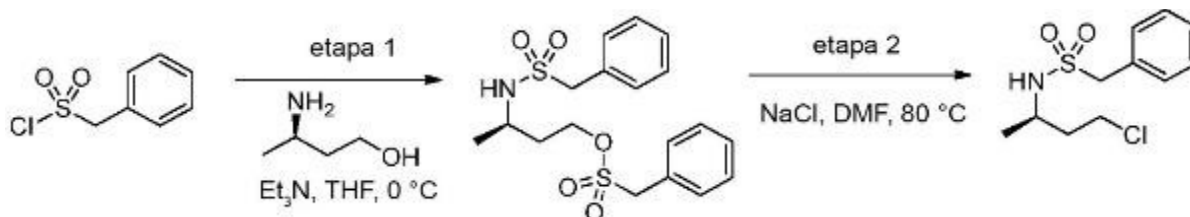
Etapa 2: N-[(2S)-4-hidroxiбутан-2-il]carbамato de bencilo y N-[(2R)-4-hidroxiбутан-2-il]carbамato de bencilo

- 15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se dispuso una solución de ácido 3-[[benciloxi]carbonil]amino]butanoico (102 g, 429,92 mmol, 1,00 equiv) en THF (300 ml), seguido de la adición de BH_3/THF (1 N) (645 ml, 1,50 equiv) gota a gota con agitación a 0-5 °C. Se agitó la solución resultante a 40 °C durante 2 h, se desactivó mediante la adición de 200 ml de metanol y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2). Se purificó
- 20 el producto bruto (70 g) por SFC prep. con las siguientes condiciones (SFC prep.): columna, Phenomenex Lux 5 u Cellulose-4, 2,12*25,5 um; fase móvil, CO_2 (85 %), etanol (15 %); detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 30 g (31,5 %) de N-[(2R)-4-hidroxiбутан-2-il]carbамato de bencilo como un sólido blanquecino y 30 g (31,5 %) de N-[(2S)-4-hidroxiбутан-2-il]carbамato de bencilo como un sólido blanquecino.

Etapa 3: (3R)-3-aminobutan-1-ol y (3S)-3-aminobutan-1-ol

- 25 En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se dispuso una solución de N-[(2S)-4-hidroxiбутан-2-il]carbамato de bencilo (30 g, 134,4 mmol, 1,00 equiv) en metanol (500 ml) y paladio-carbono (3 g, 0,10 equiv). Se agitó la solución resultante a 25 °C durante 12 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado a vacío para dar 11,7 g (92 %) de (3S)-3-aminobutan-1-ol como un aceite. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 4,48 (3H, s), 3,47 (2H, s), 2,96 (1H, s), 1,47-1,41 (2H, c), 1,02-0,99 (3H, d); CLEM (ESI), m/z, 90 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20,2}$ medida +11,65° (C=1,22 g/100 ml en EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ lit. +16,3° (c=4,5 en EtOH) (*J. Org. Chem.* 1996, 61, 2293-2304). Usando el procedimiento anterior, se aislaron 12,0 g (94 %) de (3R)-3-aminobutan-1-ol como un aceite. RMN de ^1H
- 30 (300 MHz, DMSO, ppm): δ 4,48 (3H, s), 3,47 (2H, s), 2,96 (1H, s), 1,47-1,41 (2H, c), 1,02-0,99 (3H, d); CLEM (ESI), m/z, 90 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20,2}$ medida -11,1° (C=0,32 g/100 ml en EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ lit. -25° (c=1,25 en EtOH) (*Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 2213-2224).
- 35

Preparación 3: (R)-N-(4-clorobutan-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida

5 Etapa 1: fenilmetanosulfonato de (R)-3-(fenilmetilsulfonamido)butilo

A una solución de (3R)-3-aminobutan-1-ol (1,0 g, 11,2 mmol) y trietilamina (3,3 ml, 23,6 mmol) en tetrahidrofurano (37 ml) a 0 °C se le añadió lentamente cloruro de fenilmetanosulfonylo (4,49 g, 23,6 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió MTBE (100 ml) y se retiró la sal Et₃N·HCl por filtración. A continuación, se concentró el filtrado para dar fenilmetanosulfonato de (R)-3-(fenilmetilsulfonamido)butilo bruto que se usó sin purificación. CLEM (ESI), m/z, 398 [M+H]⁺.

15 Etapa 2: (R)-N-(4-clorobutan-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida

Al fenilmetanosulfonato de (R)-3-(fenilmetilsulfonamido)butilo bruto (23,6 mmol) se le añadió cloruro de sodio (984 mg, 16,8 mmol) y dimetilformamida (37 ml) y se agitó la reacción a 80 °C durante 16 horas. A continuación, se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua (x2) y salmuera, se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0-50 % de acetona en heptano, 216 nM) para dar (R)-N-(4-clorobutan-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida (1,71 g, 6,53 mmol, 58 % de rendimiento en 2 etapas). CLEM (ESI), m/z 261 [M+H]⁺.

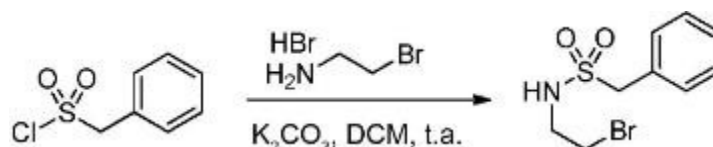
Los compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

	Estructura	Denominación	CLEM (ESI), m/z, [M+H] ⁺
4		(S)-N-(4-clorobutan-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida	261
5		N-(4-cloro-2-metilbutan-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida	275
6		N-(4-clorobutil)-1-fenilmetanosulfonamida	261

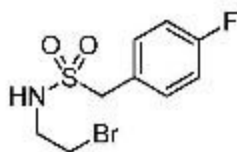
25

Preparación 7: N-(2-bromoetil)(fenil)metanosulfonamida

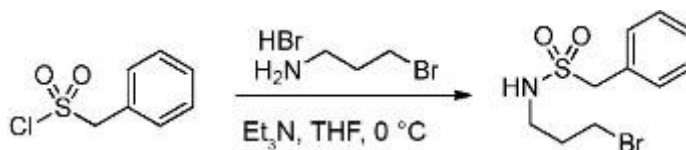


30 Se añadió K₂CO₃ (8,7 g, 62 mmol) en una mezcla de cloruro de fenilmetanosulfonylo (6 g, 31 mmol) y bromhidrato de 2-bromoetanamina (6,4 g, 31 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante 4 horas y se dejó reposar durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua (100 ml) y se separó la fase de DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a vacío para proporcionar un producto bruto que se separó por cromatografía en columna (gel de sílice con malla 200 - 300, de 0 a 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto N-(2-bromoetil)(fenil)metanosulfonamida (7,0 g, 80 %) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 5H), 4,58 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 4H). CLEM (ESI), 300, 302 [M+Na]⁺, patrón Br encontrado.

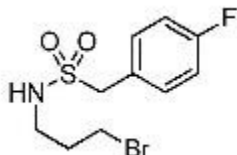
35

Preparación 8 N-(2-bromoetil)(4-fluorofenil)metanosulfonamida

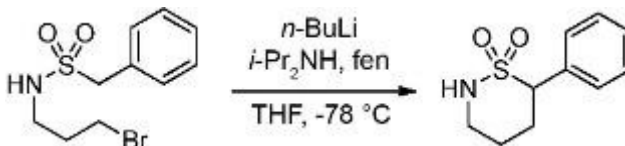
5 Se preparó también *N*-(2-bromoetil)(4-fluorofenil)metanosulfonamida usando el procedimiento anterior, reemplazando cloruro de fenilmetanosulfonilo con cloruro de 4-fluoro-fenilmetanosulfonilo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,62 (s. a., 1H) 4,26 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 4H).

10 Preparación 9: N-(3-bromopropil)(fenil)metanosulfonamida

15 Se añadió una solución de cloruro de fenilmetanosulfonilo (2,19 g, 10 mmol) en una suspensión de bromhidrato de 3-bromopropan-1-amina (2,19 g, 10 mmol) y Et_3N (2,02 g, 20 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 min. La TLC confirmó la finalización de la reacción. Se filtró el sólido con succión, y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto *N*-(3-bromopropil)(fenil)metanosulfonamida (2,7 g, cuant.) como un sólido amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (m, 5H), 4,48 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,16 (c, 2H), 2,01 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z , 314 y 316 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, patrón Br encontrado.

Preparación 10: N-(3-bromopropil)(4-fluorofenil)metanosulfonamida

25 Se preparó *N*-(3-bromopropil)(4-fluorofenil)metanosulfonamida usando el procedimiento anterior. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,37 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H).

30 Preparación 11: 1,1-dióxido de 6-fenil-1,2-tiazinano

35 A una solución de *N*-(3-bromopropil)-1-fenilmetanosulfonamida (2,3 g, 7,9 mmol), diisopropilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y 1,10-fenantrolina (3,6 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (26 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (6,8 ml, 2,5 M en hexanos) gota a gota y se agitó la reacción durante 16 horas. A continuación, se añadió NH_4Cl saturado y se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO_4 , se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/heptano) a 1,1-dióxido de 6-fenil-1,2-tiazinano (1,3 g, 80 % de rendimiento). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40-7,35 (m, 5H), 6,98 (m, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H). CLEM (ESI), m/z , 234 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. (Referencia: D. Askin, *et al. Org. Lett.* **2003**, 4175).

Los compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior se muestran en la tabla 2.

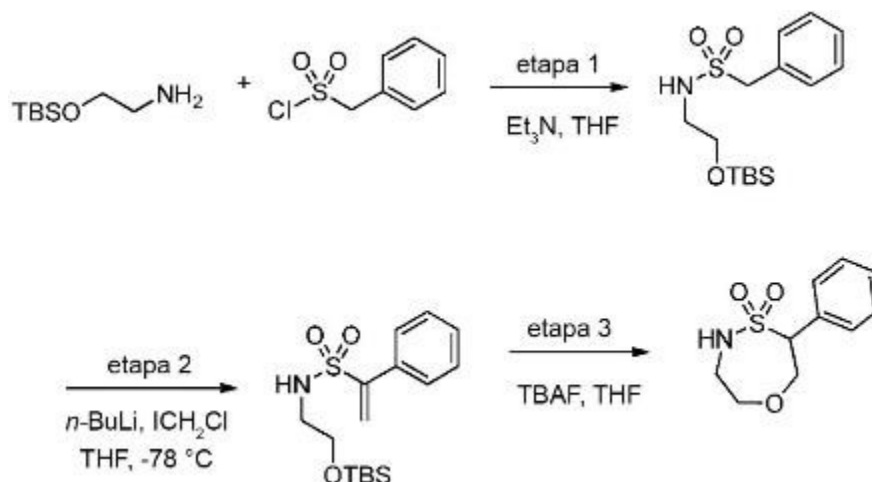
45

Tabla 2

	Estructura	Denominación	CLEM (ESI), m/z, [M+H] ⁺
12		1,1-dióxido de 6-(4-fluorofenil)-1,2-tiazinano	230
13		1,1-dióxido de 5-fenilisotiazolidina	198
14		1,1-dióxido de 5-(4-fluorofenil)isotiazolidina	216
15		1,1-dióxido de (3R)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	226
16		1,1-dióxido de (3S)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	226
17		1,1-dióxido de 3,3-dimetil-6-fenil-1,2-tiazinano	240
18		1,1-dióxido de 7-fenil-1,2-tiazepano	226

Preparación 19: 4,4-dióxido de 3-fenil-1,4,5-oxatiazepano

5

Etapa 1: *N*-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1-fenilmetanosulfonamida

10 A una solución de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanamina (11,7 g, 66,6 mmol) y trietilamina (11,2 ml, 79,9 mmol) en tetrahidrofurano (222 ml) a 0 °C se le añadió lentamente cloruro de fenilmetanosulfonilo (12,7 g, 66,6 mmol) en porciones y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió MTBE y se retiró

la sal Et₃N·HCl por filtración. A continuación, se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetona al 0-30 % en heptano, 216 nM) a *N*-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1-fenilmetanosulfonamida (17,8 g, 81 % de rendimiento). CLEM (ESI), m/z, 330. [M+H]⁺.

5 Etapa 2: *N*-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1-feniletenosulfonamida

10 A una solución de *N*-[2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-1-fenil-metanosulfonamida (33 g, 100,2 mmol) en tetrahidrofurano (334 ml) a -78 °C se añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (100 ml, 250 mmol) por medio de una cánula y la reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió lentamente cloroyodometano (8,3 ml, 110 mmol) y se agitó la reacción a -78 °C durante una hora, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y permanecer durante 16 horas. A continuación, se desactivó la reacción con NH₄Cl saturado y se extrajo con diclorometano, se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en heptano) para dar *N*-[2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-1-fenil-etenosulfonamida (24 g, 70 % de rendimiento). CLEM (ESI), m/z, 342. [M+H]⁺.

15

Etapa 3: 4,4-dióxido de 3-fenil-1,4,5-oxatiazepano

20 A una solución de *N*-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1-fenilenosulfonamida (717 mg, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) a 0 °C se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF) (2,2 ml, 2,2 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadió NH₄Cl saturado y se extrajo el producto con diclorometano (x2), se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en heptano) para dar 4,4-dióxido de 3-fenil-1,4,5-oxatiazepano (401 mg, 84 % de rendimiento). (24 g, 70 % de rendimiento). CLEM (ESI), m/z, 228. [M+H]⁺. (Referencia: P. Hansen, *et al. Org. Lett.* **2008**, 2951).

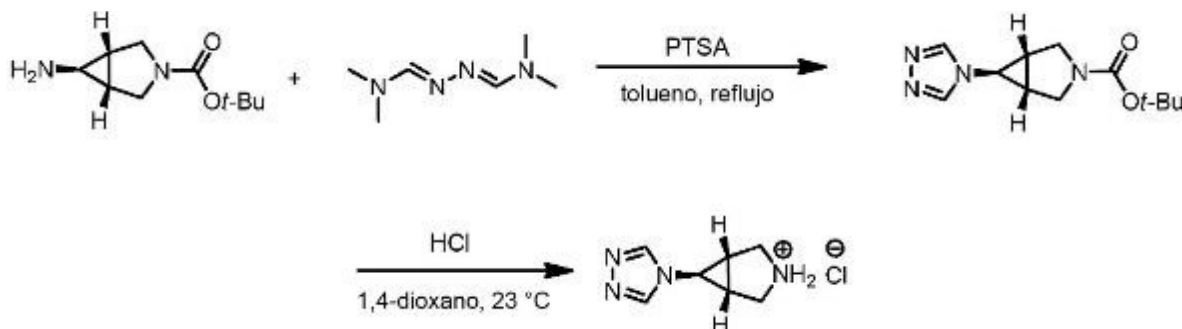
25 Los compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

	Estructura	Denominación	CLEM (ESI), m/z, [M+H] ⁺
20		4,4-dióxido de (6 <i>R</i>)-6-metil-3-fenil-1,4,5-oxatiazepano	242
21		4,4-dióxido de (6 <i>S</i>)-6-metil-3-fenil-1,4,5-oxatiazepano	242
22		4,4-dióxido de (7 <i>S</i>)-7-metil-3-fenil-1,4,5-oxatiazepano	242
23		4,4-dióxido de (7 <i>R</i>)-7-metil-3-fenil-1,4,5-oxatiazepano	242

30

Preparación 24 clorhidrato de (1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



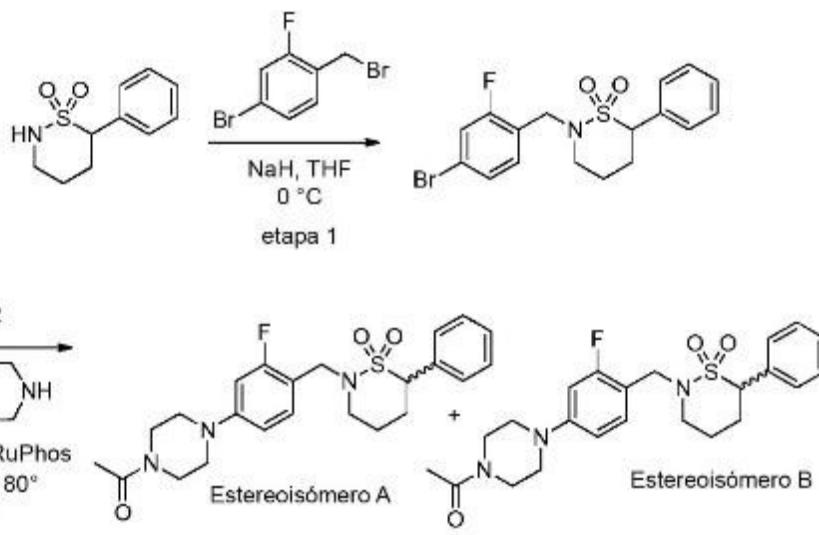
5 Etapa 1 (1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 litro con (1R,5S)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (9 g, 45,4 mmol), *N,N'*-bis(dimetilaminometileno)hidracina (32,3 g, 227 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (790 mg, 4,54 mmol) y se purgó el matraz con nitrógeno. A continuación, se añadió tolueno (225 ml) y se calentó la reacción a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas. A continuación, se diluyó la reacción con acetato de etilo (500 ml) y se lavó el reactivo de hidracina con ácido cítrico al 5 % en agua (2 X 100 ml). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 X 100 ml) y se combinaron todos los extractos orgánicos (CH₂Cl₂ + EtOAc), se secaron con MgSO₄, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH al 0-10 % en CH₂Cl) para dar (1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 40 mmol, 88 % de rendimiento). CLEM ES⁺ *m/z* = 251.

Etapa 2 clorhidrato de (1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

A (1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 40 mmol) se le añadió ácido clorhídrico (250 ml, 4 M en 1,4-dioxano) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se añadió éter metil-*tert*-butílico (250 ml) y se recogió el sólido por filtración y se secó a vacío durante 16 horas para dar clorhidrato de (1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0] hexano (6,9 g, 37 mmol, 81 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) 10,19-9,96 (s. a., 2H), 9,46 (s, 2H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,58-3,36 (m, 4H), 2,66-2,58 (m, 2H); CLEM ES⁺ *m/z* = 151.

Ejemplos 1 y 2: (R)-1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona y (S)-1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona



Etapa 1: 1,1-dióxido de 2-(4-bromo-2-fluorobencil)-6-fenil-1,2-tiazinano

A una solución de 1,1-dióxido de 6-fenil-1,2-tiazinano (300 mg, 1,42 mmol) y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (456 mg, 1,7 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (68 mg, 1,85 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-60 %/heptano) para dar 1,1-dióxido de 2-(4-bromo-2-fluorobencil)-6-fenil-

1,2-tiazinano (396 mg, 70 % de rendimiento). CLEM (ESI), m/z, 398 [M+H]⁺.

Etapas 2: (R)-1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona y (S)-1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona

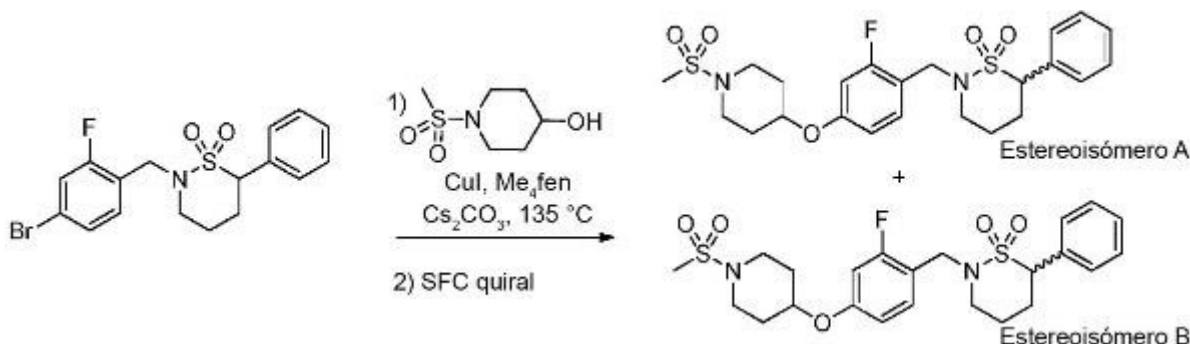
5 Se pesaron 1,1-dióxido de 2-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-6-fenil-tiazinano (208 mg, 0,52 mmol), Pd(OAc)₂ (5,8 mg, 0,026 mmol), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-di-iso-propoxi-1,1'-bifenilo (24,8 mg, 0,052 mmol) y carbonato de cesio (254 mg, 0,78 mmol) en un vial y se purgó el vial con nitrógeno. A continuación, se añadieron 1,4-dioxano (2,5 ml) y 1-piperacina-1-ietanona (100 mg, 0,78 mmol) y se agitó la reacción a 80 °C durante 2 horas. A continuación, se filtró la
10 reacción a través de tierra de diatomeas, se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para dar 1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona (210 mg, 89 % de rendimiento).

15 Se separó la mezcla racémica (150 mg) por SFC quiral para dar 1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona como estereoisómeros aislados en fracciones separadas: ISÓMERO A como primera fracción (50 mg, 33 % de rendimiento) y 1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona (ISÓMERO B) como segunda fracción (77 mg, 51 % de rendimiento):

20 1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona (estereoisómero A): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,49 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 12,6, 3,2 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 14,4 Hz, 2H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 3,46 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 3H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,72 - 1,49 (m, 1H). CLEM (ESI), m/z, 446,1 [M+H]⁺.

25 1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona (estereoisómero B): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,49 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 12,6, 3,2 Hz, 1H), 4,35 (c, J = 14,4 Hz, 2H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 3,46 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,19 - 3,04 (m, 3H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,72 - 1,49 (m, 1H). CLEM (ESI), m/z, 446,1 [M+H]⁺.

30 Ejemplos 3 y 4: 1,1-dióxido de (S)-2-(2-fluoro-4-((1-(metilsulfonil)piperidina-4-il)oxi)bencil)-6-fenil-1,2-tiazinano y 1,1-dióxido de (R)-2-(2-fluoro-4-((1-(metilsulfonil)piperidina-4-il)oxi)bencil)-6-fenil-1,2-tiazinano



35 Se pesaron 1,1-dióxido de 2-(4-bromo-2-fluorobencil)-6-fenil-1,2-tiazinano (100 mg, 0,25 mmol), 1-metilsulfonilpiperidina-4-ol (67,2 mg, 0,38 mmol), yoduro de cobre(I) (9,5 mg, 0,05 mmol), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (24 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (123 mg, 0,38 mmol) en un vial y se purgó el vial con nitrógeno. A continuación, se añadió *p*-xileno (1 ml) y se agitó la reacción a 135 °C durante 16 horas. A continuación, se filtró la
40 reacción a través de tierra de diatomeas, se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para dar 1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((1-(metilsulfonil)piperidina-4-il)oxi)bencil)-6-fenil-1,2-tiazinano (50,1 mg, 40 % de rendimiento).

45 Se separó la mezcla racémica (40 mg) por SFC quiral para dar 1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((1-(metilsulfonil)piperidina-4-il)oxi)bencil)-6-fenil-1,2-tiazinano como estereoisómeros aislados en fracciones separadas: ISÓMERO A como primera fracción (11,4 mg, 29 % de rendimiento) e ISÓMERO B como segunda fracción (11,6 mg, 29 % de rendimiento).

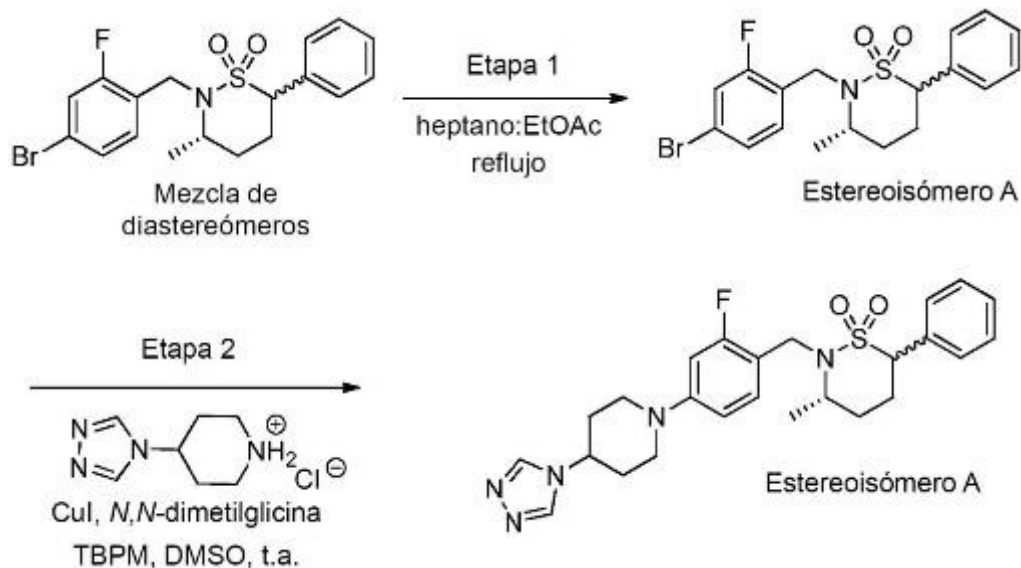
50 1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona (estereoisómero A): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,48 - 7,30 (m, 6H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H). CLEM (ESI), m/z, 497,1 [M+H]⁺.

55 1-(4-(4-((1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-3-fluorofenil)piperacina-1-il)etanona (estereoisómero B): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,48 - 7,30 (m, 6H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 4,68 - 4,56 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 3H), 2,91 (s, 3H),

2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H). CLEM (ESI), m/z, 497,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

5



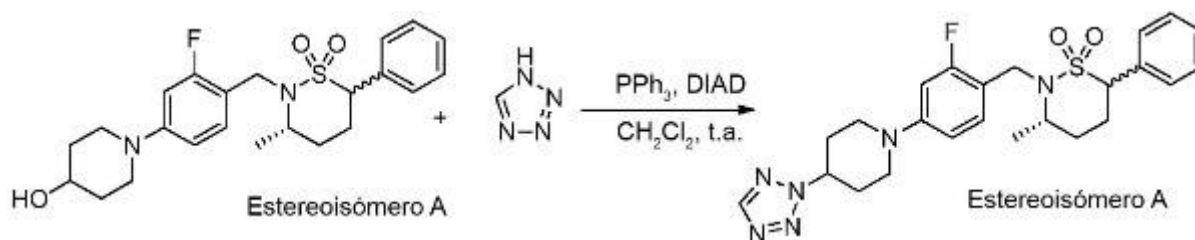
Etapa 1 1,1-dióxido de (3S)-2-[[4-bromo-2-fluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

10 Se suspendió 1,1-dióxido de (3S)-2-(4-bromo-2-fluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano (40 g, 97 mmol, mezcla de isómeros cis/trans 15:85, preparado como se describe en la etapa 1 del ejemplo 1) en heptano (750 ml) y se calentó la suspensión a reflujo. Se añadió lentamente acetato de etilo hasta que se produjo la disolución completa del material (250 ml). A continuación, se sometió la solución a filtración en caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se almacenó a 4 °C durante 16 horas. Se recogieron los cristales por filtración para dar 1,1-dióxido de (3S)-2-[[4-bromo-2-fluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano, estereoisómero A (30 g, 73 mmol, 72 % de rendimiento). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,55 - 7,31 (m, 8H), 4,61 - 4,43 (m, 2H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,23 - 4,00 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 1H), 1,12-1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H); CLEM [M+1]⁺= 412,1.

Etapa 2 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

20 Se cargó un vial con 1,1-dióxido de (3S)-2-[[4-bromo-2-fluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano (250 mg, 0,61 mmol), clorhidrato de 4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidina (172 mg, 0,91 mmol), yoduro cuproso (35 mg, 0,18 mmol), N,N-dimetilglicina (38 mg, 0,36 mmol) y malonato de tetrabutilfosfonio (1,3 g, 1,9 mmol) y se purgó el vial con nitrógeno durante. A continuación, se añadió dimetilsulfóxido (3 ml) y se purgó el vial con nitrógeno durante 2 minutos adicionales. A continuación, se sometió la mezcla de reacción a ultrasonido durante 5 minutos y se agitó a 45 °C durante 20 horas. A continuación, se purificó la solución de DMSO directamente por HPLC preparativa para dar 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano, estereoisómero A (109 mg, 0,23 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,66 - 8,62 (s, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 4,49 - 4,24 (m, 4H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 3H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,14 - 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H); CLEM [M+1]⁺ = 484,2.

Ejemplo 6 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(tetrazol-1-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

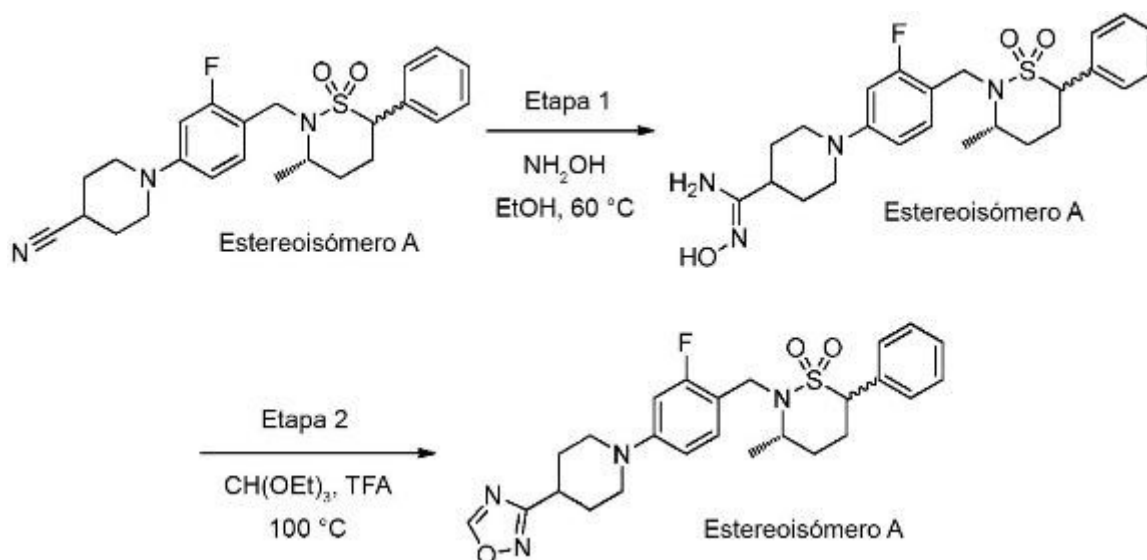


35

A una solución de 1-[3-fluoro-4-[[[(3S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinano-2-il]metil]fenil]piperidin-4-ol, estereoisómero A (200 mg, 0,46 mmol, preparado como se describe en el ejemplo 5), tetrazol (36 mg, 0,51 mmol) y trifetilfosfina (135 mg, 0,51 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (103 mg, 0,51 mmol) gota

a gota y se agitó la reacción a t.a. durante 16 horas. Se repartió la reacción entre agua y diclorometano y se concentró y purificó la capa orgánica por HPLC preparativa para dar 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(tetrazol-1-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano, estereoisómero A (57,4 mg, 0,12 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,99 - 8,96 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 4H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 5,18 - 5,07 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 3H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,13 - 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); CLEM $[\text{M}+1]^+ = 485,2$.

Ejemplo 7 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano



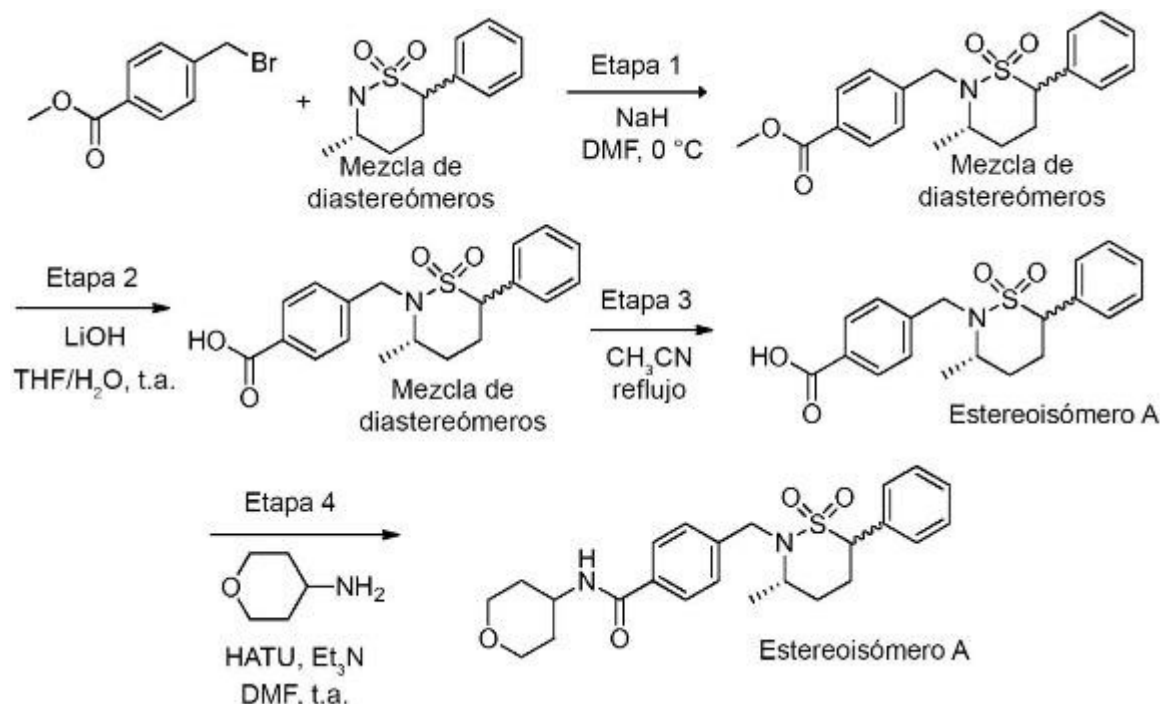
Etapa 1 1-[3-fluoro-4-[[[(3S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N'-hidroxi-piperidina-4-carboxamida

A una solución de 1-[3-fluoro-4-[[[(3S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-piperidina-4-carbonitrilo, estereoisómero A (1,37 g, 3,12 mmol, preparado como se describe en el ejemplo 5) en etanol (15 ml) se le añadió hidroxilamina (50 % en masa en agua, 0,29 ml, 9,4 mmol) y se agitó la reacción a 60°C durante 2 horas. Se concentró y purificó la solución por HPLC preparativa para dar 1-[3-fluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N'-hidroxi-piperidina-4-carboxamida, estereoisómero A (1,1 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 - 8,76 (s, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 5,36 - 5,26 (s, 2H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 3H), 1,73 - 1,57 (m, 3H), 1,12 - 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); CLEM $[\text{M}+1]^+ = 475,2$.

Etapa 2 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

Se calentó una solución de 1-[3-fluoro-4-[[[(3S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N'-hidroxi-piperidina-4-carboxamida, estereoisómero A (150 mg, 0,32 mmol) en ortoformiato de trietilo (2 ml) a 100°C durante 1 hora. A continuación, se añadieron 2 gotas de ácido trifluoroacético y se agitó la reacción a 100°C durante 1 hora. A continuación, se concentró la solución y se purificó por HPLC preparativa para dar 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2-fluoro-4-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano, estereoisómero A (31,8 mg, 21 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,53 - 9,49 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 3H), 1,89 - 1,70 (m, 3H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); CLEM $[\text{M}+1]^+ = 485,2$.

Ejemplo 8 4-(((3S)-3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

5 Etapa 1 (S)-metil 4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)benzoato de metilo

A una solución de 1,1-dióxido de (S)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano (20 g, 88,9 mmol) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (22,4 g, 97,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (295 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 4,6 g, 115 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió agua (500 ml) y se recogió el precipitado por filtración para dar (S)-metil 4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)benzoato de metilo bruto.

15 Etapa 2 ácido (S)-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)benzoico

A una solución de (S)-metil 4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)benzoato de metilo bruto en tetrahidrofurano (300 ml) y agua (100 ml) se le añadió hidróxido de litio (21,3 g, 890 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadieron hidróxido de sodio (1 N en agua, 100 ml) y agua (200 ml) a la reacción y se lavó la solución con acetato de etilo. A continuación, se acidificó la capa acuosa a pH=1 con ácido clorhídrico concentrado y se recogió el precipitado por filtración y se secó a vacío para dar 33 gramos de ácido (S)-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)benzoico bruto (mezcla de isómeros *trans:cis* 85:15).

20 Etapa 3 ácido 4-(((3S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il)metil)benzoico

Se disolvió la mezcla bruta de diastereómeros en acetonitrilo hirviendo (500 ml), se sometió a una filtración en caliente y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se almacenó a 4 °C durante 16 horas. Se recogieron los cristales por filtración para dar ácido 4-(((3S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il)metil)benzoico, estereoisómero A (6 g, 16,6 mmol, 19 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,99 - 12,69 (s, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 4H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,11 - 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H); CLEM [M+1]⁺ = 360,1.

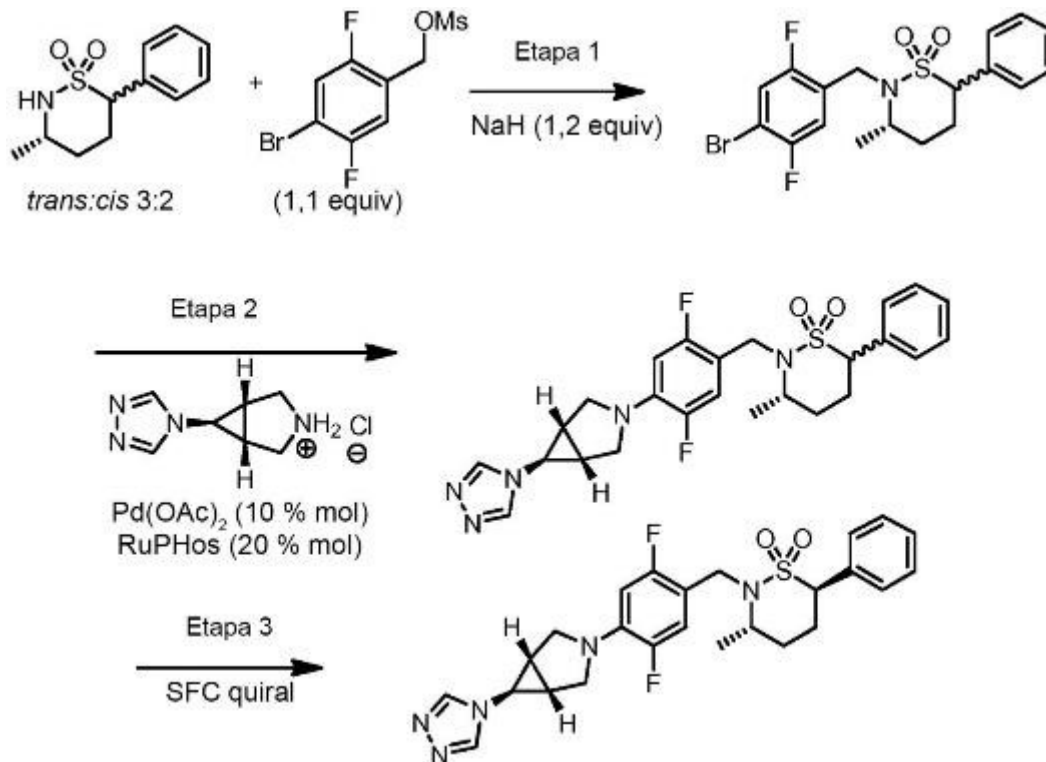
25 Etapa 4 4-(((3S)-3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

A una solución de ácido 4-(((3S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il)metil)benzoico, estereoisómero A (75 mg, 0,21 mmol), tetrahidropiran-4-amina (64 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,83 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (121 mg, 0,31 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se repartió la reacción entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado en agua. Se separó, concentró y purificó la capa orgánica por HPLC preparativa para dar 4-(((3S)-3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida, estereoisómero A (66,4 mg, 0,15 mmol, 72 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,27 - 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 4,06 - 3,93 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H),

1,92 - 1,69 (m, 3H), 1,70 - 1,50 (m, 3H), 1,11 - 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); CLEM $[M+1]^+ = 443,2$.

Ejemplo 9 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,5R)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

5



Etapa 1 1,1-dióxido de (3S)-2-[[4-bromo-2,5-difluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

10 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 1,1-dióxido de (3S)-3-metil-6-fenil-tiazinano (2,0 g, 8,9 mmol), metanosulfonato de (4-bromo-2,5-difluoro-fenil)metilo (2,9 g, 9,8 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (45 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió la solución a 0 °C. A continuación, se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (430 mg, 11 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la reacción a 0 °C durante 30 min, a continuación se calentó a temperatura ambiente. Se agitó la reacción adicionalmente a esa temperatura durante 2 horas hasta que observó su finalización por CLEM. Se desactivó la reacción mediante la adición de agua y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 100 ml) y 50 ml de salmuera, se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (columna HP de 40 g, EtOAc al 0-70 % en heptano) para dar 1,1-dióxido de (3S)-2-[[4-bromo-2,5-difluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano (3,28 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM ES⁺ $m/z = 430,28$ y $432,27$, patrón di-Br encontrado, tiempo de retención = 1,46 minutos.

20 Etapa 2 1,1-dióxido de (S)-2-(4-((1R,5S,6R)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano

25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 1,1-dióxido de (3S)-2-[[4-bromo-2,5-difluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano (2,8 g, 6,5 mmol), clorhidrato de (1S,5R)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,6 g, 8,4 mmol), acetato de paladio(II) (148 mg, 0,65 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (617 mg, 1,3 mmol) y carbonato de cesio (10,6 g, 32 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió 1,4-dioxano (32 ml) y se agitó la reacción a 100 °C durante 16 horas. A continuación, se enfrió la mezcla y se filtró a través de celite, enjuagando con diclorometano (3 x 25 ml). Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (columna HP de 40 g, EtOAc al 0-100 % en heptano, seguido de MeOH al 0-30 % en CH₂C₂) para dar 1,1-dióxido de (3S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,5R)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano (1,80 g, 56 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros *trans:cis* 3:2.

35 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,5R)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano

Se sometió la mezcla de producto diastereómero de la etapa 2 a cromatografía de fluidos supercríticos quiral (ver condiciones a continuación) para dar 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,5R)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano *trans* puro (564 mg, 17 % de rendimiento):

ES 2 760 521 T3

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (s, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 14,5, 7,0$ Hz, 1H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); CLEM ES $^+$ $m/z = 500,4$, tiempo de retención = 1,27 minutos.

Muestra:

Se solubilizaron 1,8 gramos usando 60 ml de MeOH y 40 ml de CH_2Cl_2 , con una concentración final de aproximadamente 18 mg/ml (concentración de muestra máx. probablemente mayor).

Columna:

Regis (S,S) WHELK-O1 5/100 Kromasil de 25 cm x 30,0 mm

Sistema:

Configuración de Thar / Waters SFC Prep 350 con dilución en línea

Procedimiento:

Caudal total - 150 g/min

Codisolvente - metanol al 50 % + 0,1 % (amoníaco acuoso al 33 %)

UV - 251

Tiempo de ciclo - 8 minutos

Procedimiento corto con Waters Acquity/SQ - desarrollo con ácido de 2 minutos

Waters Acquity UPLC

Fase móvil A H_2O con ácido fórmico al 0,1 %

Fase móvil B Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %

Columna Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μm , 2,1 x 30 mm

Temperatura de columna 40 grados C

Gradiente de CL B al 5-95 % en 1,4 min, 95 % en 0,3 min

Caudal de CL 700 $\mu\text{l}/\text{min}$

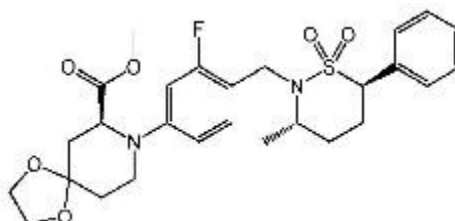
Longitud de onda UV 220 nm y 254 nm

Espec. de masas - Detector Waters SQ

Ionización ESI+

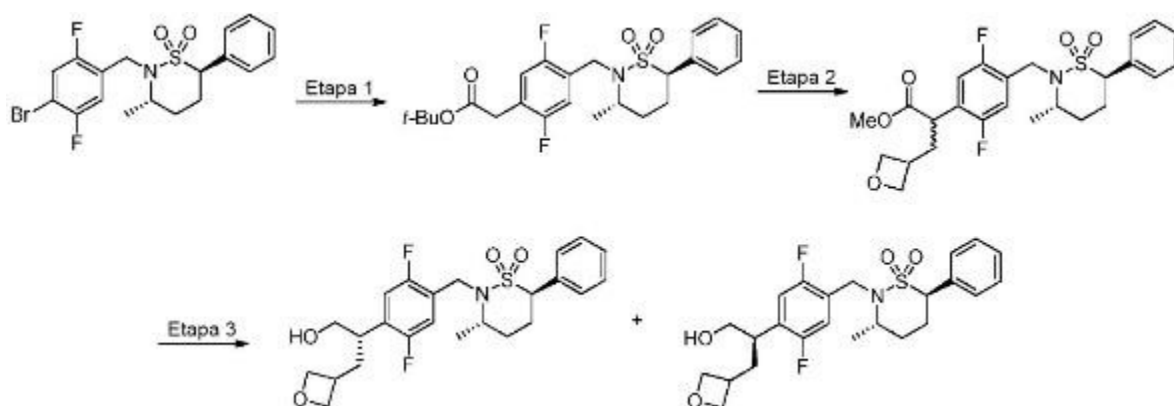
Intervalo de barrido 100-800 uma

Ejemplo 10: éster metílico del ácido (S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico



Se combinaron 1,1-dióxido de (3*S*,6*R*)-2-(4-bromo-2-fluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano (0,200 g, 0,49 mmol), conjuntamente con acetal etilénico del ácido (S)-4-oxopípecólico (0,100 g, 0,53 mmol), K₂CO₃ (0,101 g, 0,74 mmol, 1,5 eq) y CuI (0,093 g, 0,49 mmol, 1,0 eq.) con DMA (3 ml), se desgasificó la solución y se calentó a 140 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua y se acidificó la solución resultante a pH 1 con HCl (1 M). Se extrajo el producto en EtOAc y se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. TR CLEM 4,01 min, m/x 519 [M+1]⁺. Se disolvió el aceite obtenido en MeOH (10 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con trimetilsilil diazometano (0,16 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió ácido acético (5 gotas) y se diluyó la reacción con agua. Se extrajo el producto en EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 5-60 % en ciclohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,075 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,43-7,44 (5 H, m), 7,26 (1 H, t, J = 8,97 Hz), 6,70-6,71 (2 H, m), 4,84 (1 H, d, J = 5,95 Hz), 4,34-4,46 (2 H, m), 4,25 (1 H, d, J = 16,90 Hz), 4,10 (1 H, m), 3,83-3,97 (3 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,65 (1H, m), 3,57 (4H, s), 2,42 (1H, m), 2,33 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,9 (2H, m), 1,8 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,08 (3 H, d, J = 6,90 Hz). TR CLEM 5,14 min, m/z 533 [M+1].

Ejemplos 11 y 12 1,1-dióxido de (3*S*,6*R*)-2-(2,5-difluoro-4-(1-hidroxi-3-(oxetan-3-il)propan-2-il)encil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano



Etapa 1: 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de *terc*-butilo

Se cargó un vial con 1,1-dióxido de (3*S*,6*R*)-2-[(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano (500 mg, 1,16 mmol), bis(dibencilideno)paladio (0,05 equiv., 0,058 mmol) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno (0,05 equiv., 0,058 mmol) y se purgó el vial con nitrógeno durante 2 minutos. A continuación, se añadieron tetrahidrofurano (2 ml) y cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilcinc (0,5 M en Et₂O, 3,0 ml, 1,51 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras su finalización, se desactivó la reacción con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (10 x 2 ml), se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (de 0 % a 60 % de acetona en heptano) para dar 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de *terc*-butilo (534 mg, 1,15 mmol, 99 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) 7,50 7,43 (m, 2H), 7,43 7,33 (m, 4H), 6,94 (dd, J = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,33 4,20 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,74 2,58 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,81 1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,14 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propanoato de *terc*-butilo

Se cargó un vial con 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de *terc*-butilo (150 mg, 0,32 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 18 mg, 0,45 mmol). Se agitó la solución a esa temperatura durante 15 minutos y posteriormente se añadió 3-(bromometil)oxetano (61 mg, 0,40 mmol). A continuación, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso (15 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (2 x 15 ml), se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (de 0 % a 100 % de acetona en heptano) para dar 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propanoato de *terc*-butilo (86 mg, 0,16 mmol, 50 % de rendimiento). CLEM (ESI), m/z, 536,5 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol

Se cargó un vial con 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propanoato de *terc*-butilo (86 mg, 0,16 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 0,20 ml, 0,40 mmol). Se agitó la reacción a esa temperatura durante 1 hora y a continuación se desactivó con tartrato de sodio y potasio (50 % en agua, 10 ml). Después de agitarse en la solución acuosa durante 2 minutos, se extrajo el producto con EtOAc (2 x 15 ml), se secó con MgSO₄, se concentró y purificó por HPLC de fase

inversa. Se separaron posteriormente los dos epímeros en el metiloxetano por cromatografía de fluidos supercríticos quiral para dar 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol, EPÍMERO A (6,7 mg, 0,014 mmol, 9 % de rendimiento) y 2-[2,5-difluoro-4-[[[(3*S*,6*R*)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol, EPÍMERO B (6,7 mg, 0,014 mmol, 9 % de rendimiento).

EPÍMERO A: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 4,75 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,59 - 4,45 (m, 3H), 4,41 (dd, $J = 7,8, 5,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,23 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 4,03 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

EPÍMERO B: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 4,75 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 3H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 4,02 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 1H), 3,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Los compuestos de la invención preparados por los procedimientos anteriores se muestran en la tabla 4 a continuación, conjuntamente con Cl_{50} (micromolar) de RORc y datos de RMN de protón para compuestos seleccionados.

Tabla 4

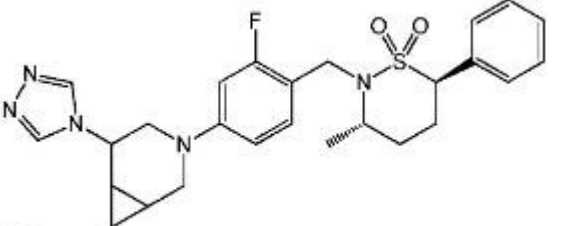
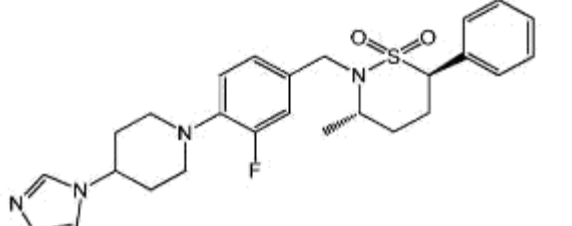
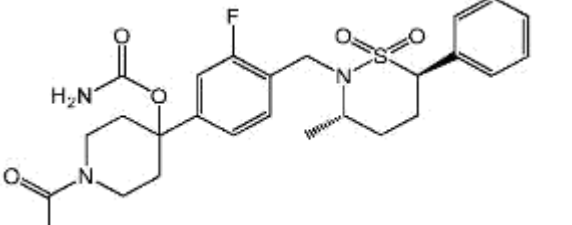
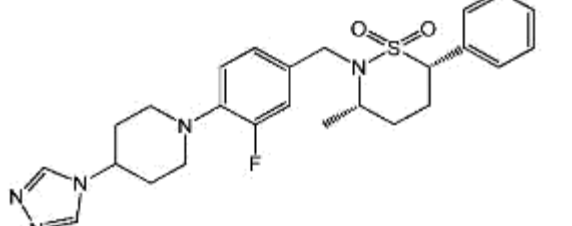
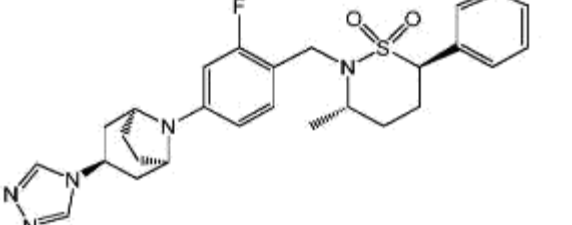
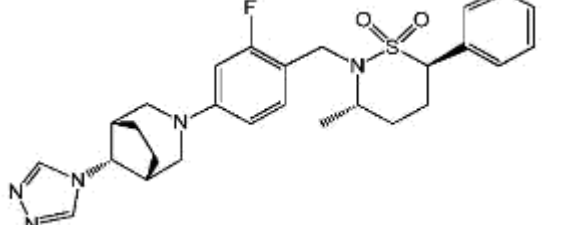
	Estructura	Denominación	Cl_{50} (um)
1		{1-[3-fluoro-4-((3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il}-metanol	0,100
2		{1-[3-fluoro-4-((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il}-metanol	0,210
3		1,1-dióxido de (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,028
4		1,1-dióxido de (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-(4-((1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	0,130
5		1,1-dióxido de (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-[2-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3,6-dimetil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,500

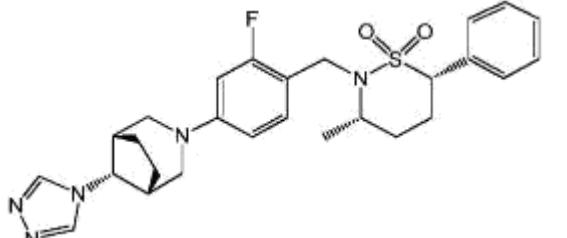
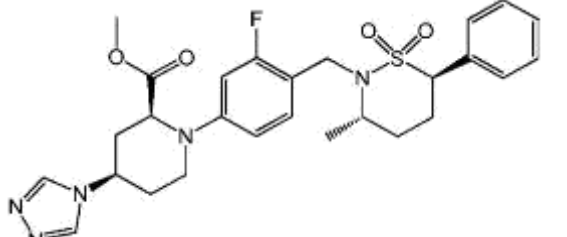
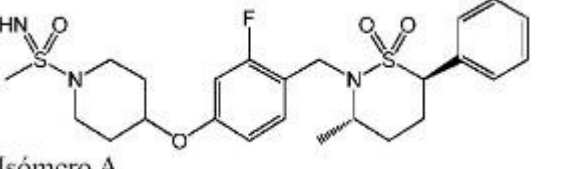
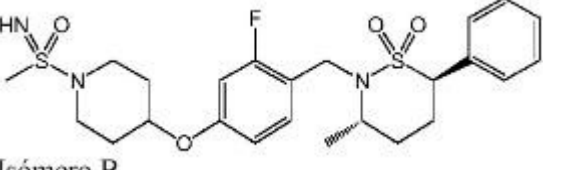
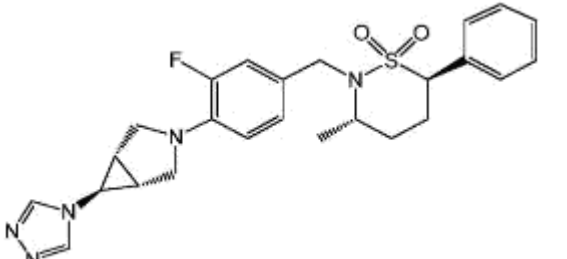
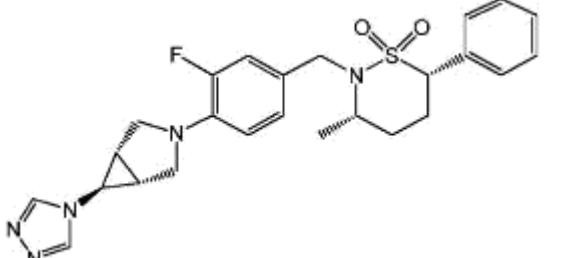
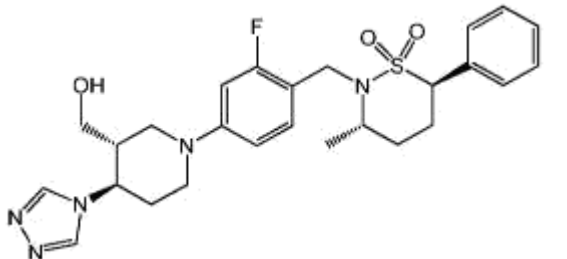
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
6		1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,360
7		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4R)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,029
8		1-((R)-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazin-2-ilmetil)-fenil]-3-hidroxi-metil-piperacina-1-il)-etana	0,370
9		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,180
10		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4S)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,094
11		(4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazin-2-ilmetil)-fenil]-piperidina-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetonitrilo	0,420

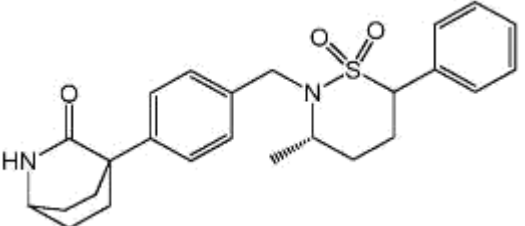
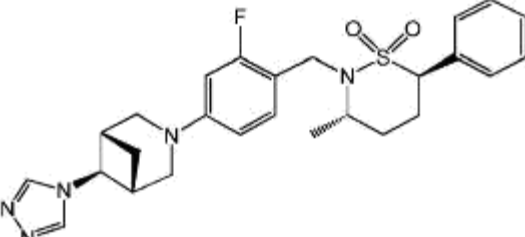
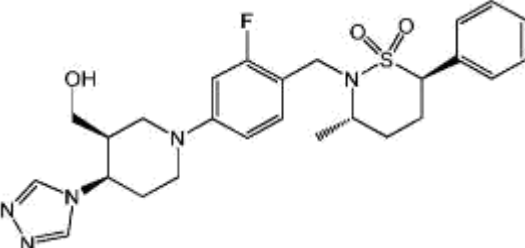
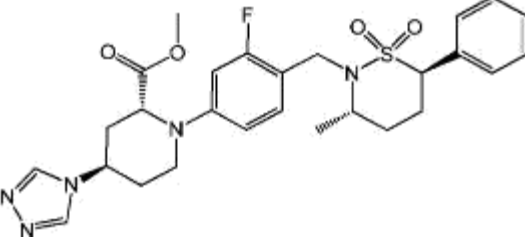
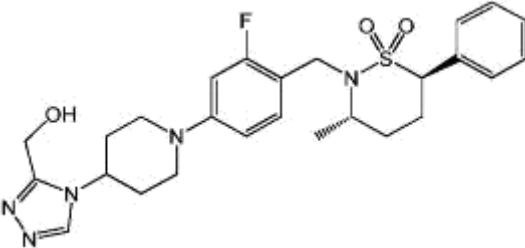
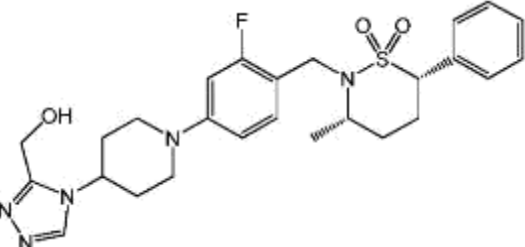
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
12		Éster metílico del ácido (3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico	0,350
13		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,033
14		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,210
15		Éster metílico del ácido (3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico	0,087
16		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,041
17		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,015

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
18		(1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	0,044
19		(1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	0,120
20		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,3-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,250
21		(1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	0,005
22		(1S,5R,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	0,006
23		(1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	

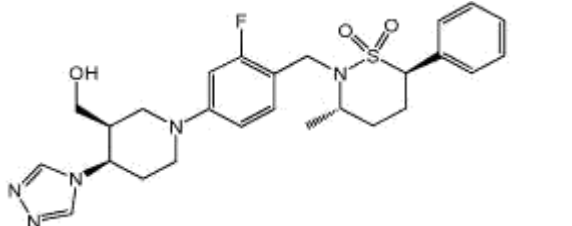
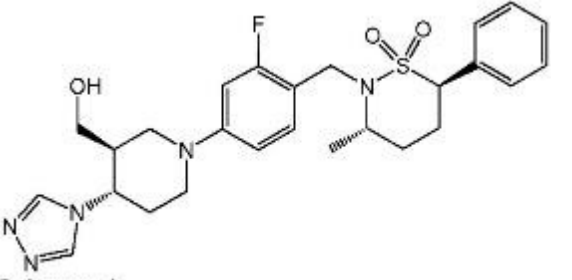
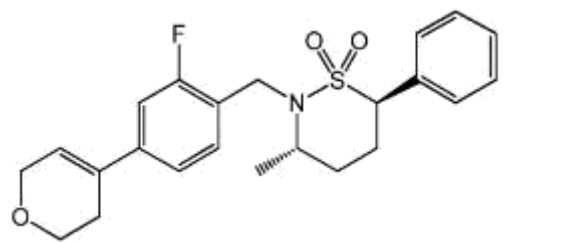
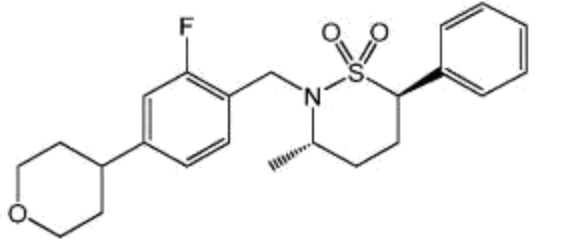
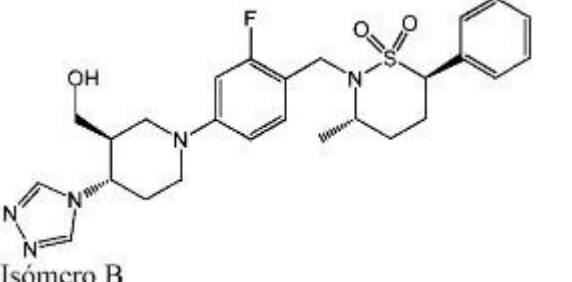
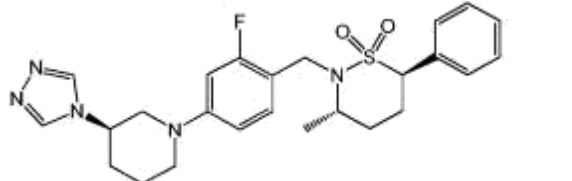
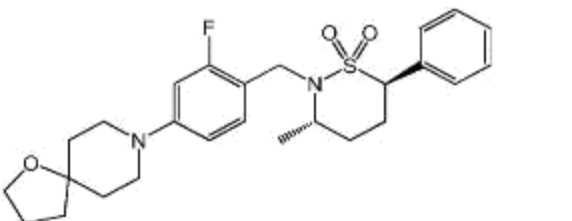
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
24		(1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	0,110
25		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,019
26		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,013
27	<p>Isómero A</p>	3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano	0,120
28	<p>Isómero B</p>	3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano	0,037
29	<p>Isómero C</p>	3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano	0,190

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
30	 <p>Isómero D</p>	3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano	0,140
31		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,064
32		Éster 1-acetil-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-ílico del ácido carbámico	0,410
33		1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,220
34		(1R,3S,5S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3-[1,2,4]triazol-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano	0,260
35		(1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano	0,078

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
36		(1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano	0,320
37		Éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico	0,037
38	 <p>Isómero A</p>	1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	0,150
39	 <p>Isómero B</p>	1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	0,017
40		(1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	0,015
41		(1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano	0,047
42		{(3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol	0,026

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
43		4-[4-((S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-ona	0,630
44		(1S,5R,6S)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-azabicyclo[3.1.1]heptano	0,190
45		{(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol	0,031
46		Éster metílico del ácido (2R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico	0,120
47		(4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol	0,460
48		(4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol	0,480

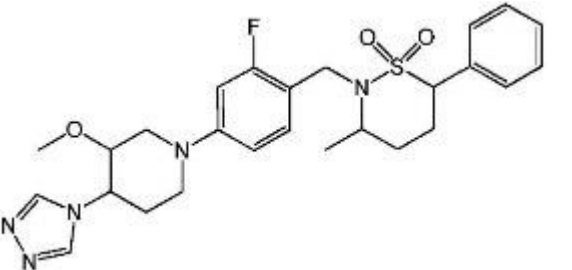
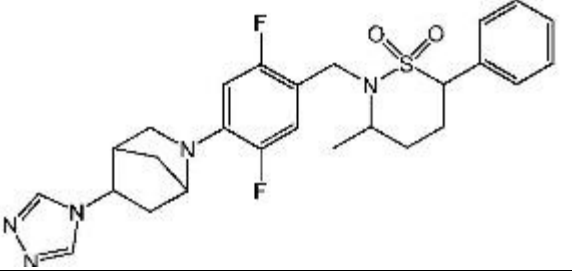
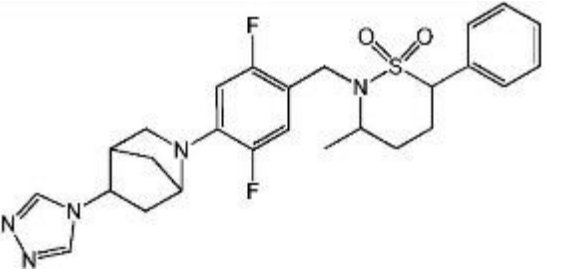
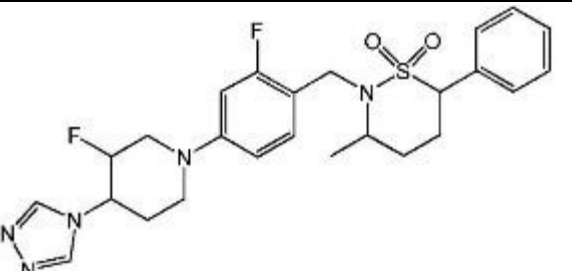
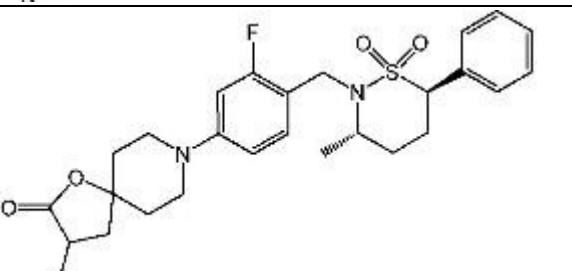
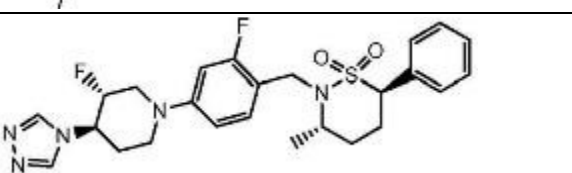
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
49		<p>Éster metílico del ácido (2S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico</p>	0,015
50		<p>Ácido 4-{4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacin-1-il}-benzoico</p>	0,250
51		<p>1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(1-oxi-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano</p>	0,680
52		<p>8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano</p>	0,080
53		<p>1-[4-[2-hidroximetil-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacin-1-il]-etanona</p>	1,700
54		<p>{(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol</p>	0,140

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
55		<p>{(3R,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol</p>	0,025
56	 <p>Isómero A</p>	<p>{(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol</p>	0,650
56		<p>1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoro-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano</p>	0,200
57		<p>1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano</p>	0,190
58	 <p>Isómero B</p>	<p>{(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol</p>	0,034
59		<p>1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((R)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano</p>	
60		<p>8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano</p>	0,120

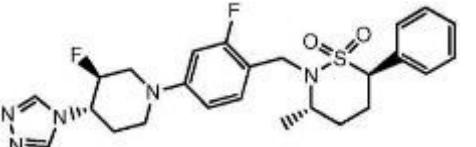
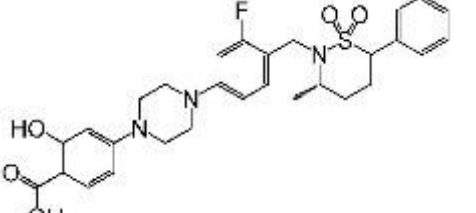
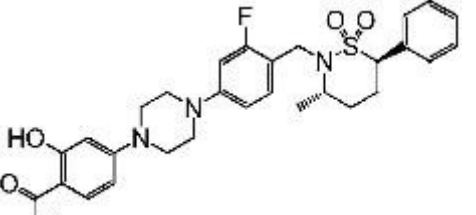
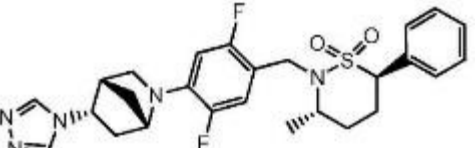
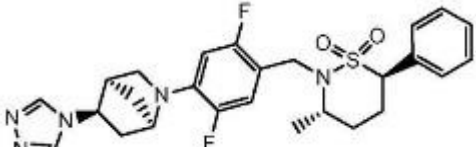
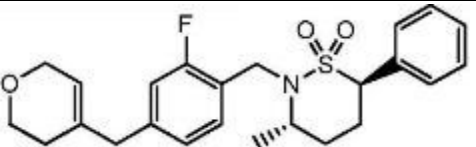
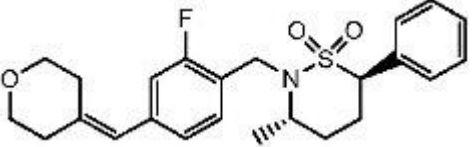
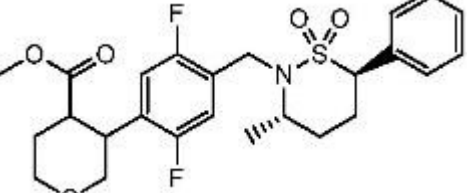
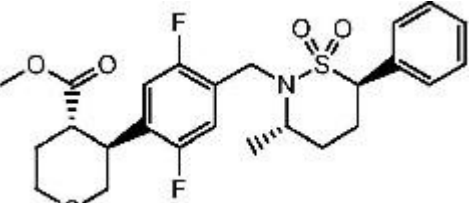
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
61		9-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,5-dioxa-9-aza-espiro[5.5]undecano	0,032
62		7-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano	0,051
63		Éster metílico del ácido (S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico	0,049
64		4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-morfolina	0,250
65		Éster metílico del ácido (R)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico	0,260
66		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((S)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano	0,450
67		1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano	0,026

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
68		1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano	0,077
69		1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano	0,084
70		1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano	0,036
71		1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano	0,148
72		1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano	0,376
73		1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano	0,015

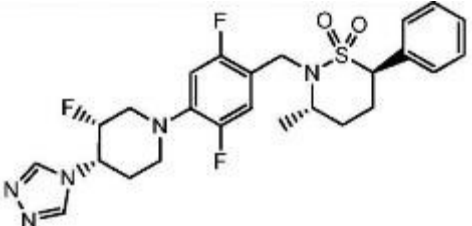
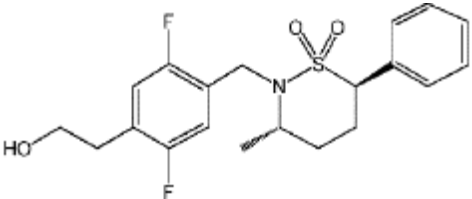
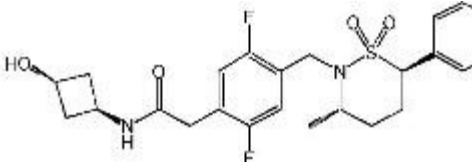
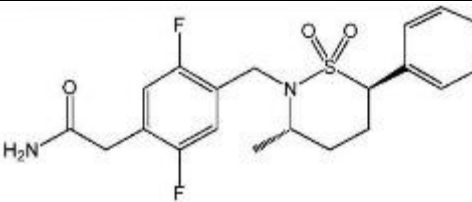

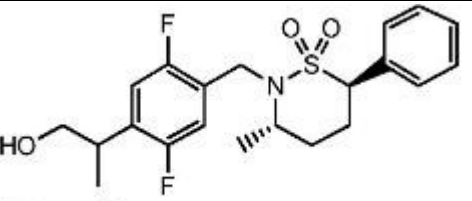
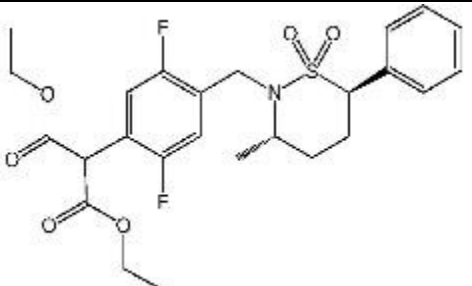
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
74		<p>1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano</p>	0,018
75		<p>1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano</p>	0,122
76		<p>1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano</p>	0,049
77		<p>1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano</p>	0,027
78		<p>1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano</p>	0,060
79		<p>(4R)-1-(2,5-difluoro-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo</p>	0,037

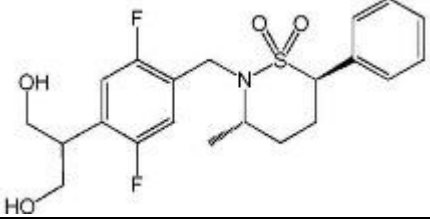
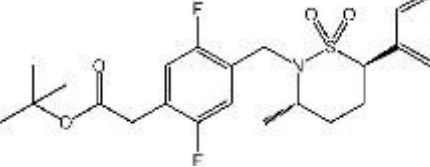
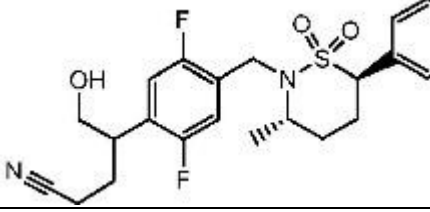
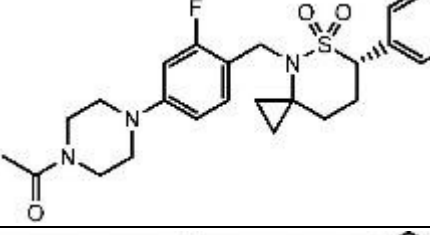
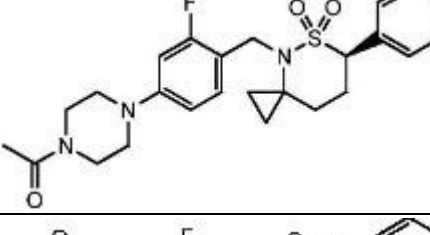
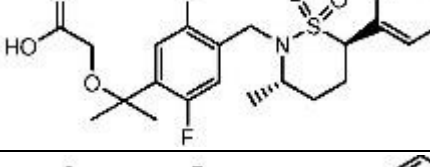
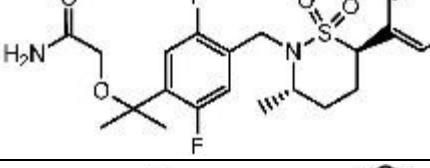
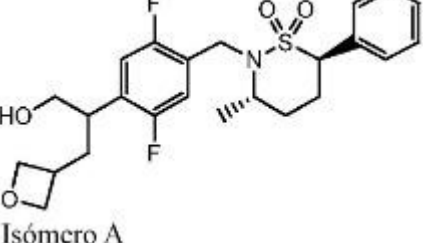
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
80		1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-metoxi-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)benzil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	0,075
81		1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobenzil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	0,015
82		1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobenzil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	0,011
83		1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)benzil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano	0,069
84		8-(3-fluoro-4-(((3S,6R)-3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-3-metil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ona	0,276
85		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,0139

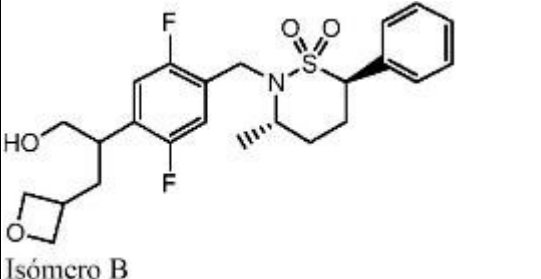
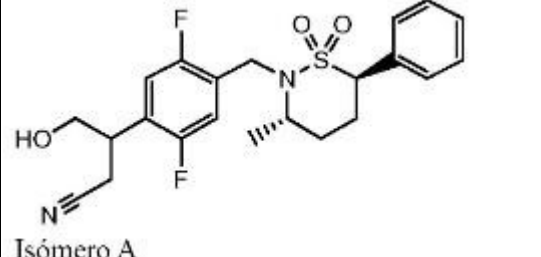
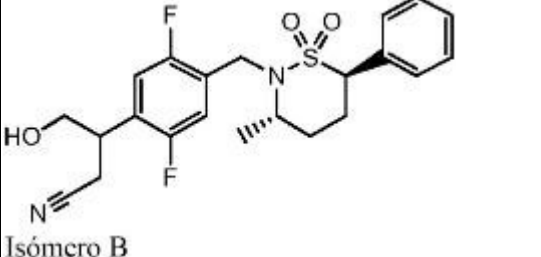
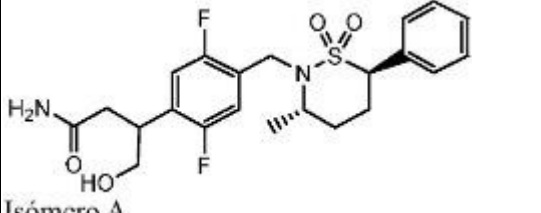
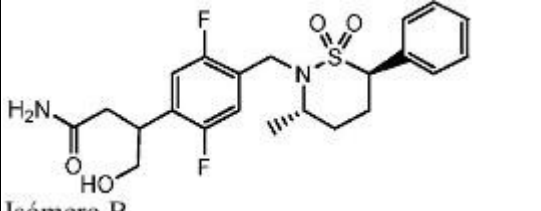
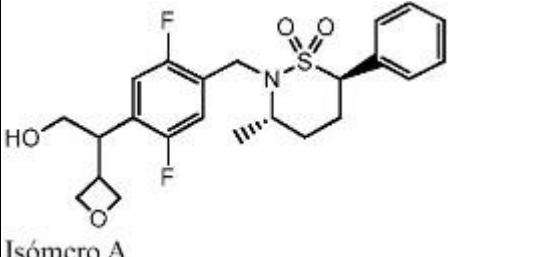
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
86		Ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacina-1-il]benzoico	0,558
87		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,0351
88		8-[3-fluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1,3-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona	0,0069
89		1-[4-[[3-fluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-hidroxi-metil]-1-piperidil]etanona	0,37
90		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[[[(3S,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,0185
91		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[[[(3R,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,0297
92		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[[[(3S,4R)-3-metoxi-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,0096
93		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[[[(3R,4S)-3-metoxi-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,0413
94		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[[[(3R,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,014

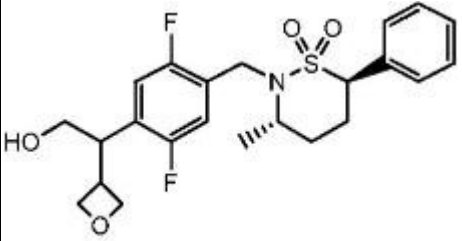
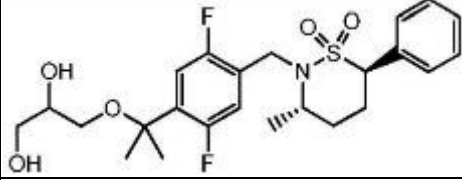


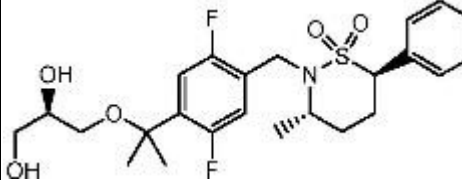
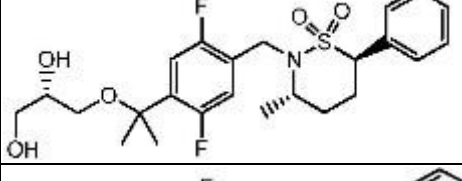
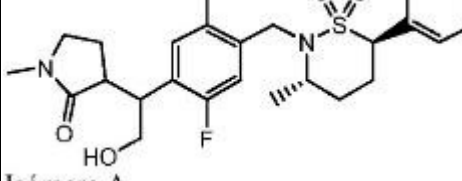
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
95		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-[(3S,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-yl)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,0094
96		Ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacina-1-il]-2-hidroxi-benzoico	0,264
97		Ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacina-1-il]-2-hidroxi-benzoico	0,15
98		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1S,4S,5S)-5-(1,2,4-triazol-4-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,118
99		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,4R,5R)-5-(1,2,4-triazol-4-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,016
100		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[4-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilmetil)-2-fluoro-fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,058
101		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2-fluoro-4-(tetrahidropirano-4-ilidenometil)fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,050
102		4-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropirano-4-carboxilato de metilo	0,011
103		(3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropirano-4-carboxilato de metilo	0,054

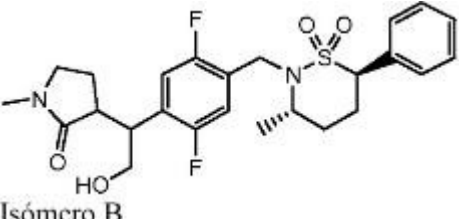
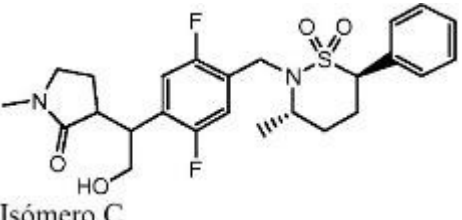
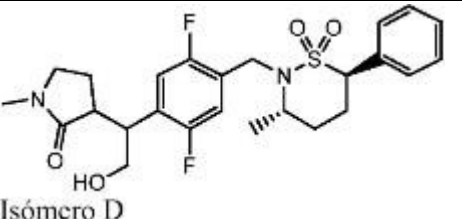
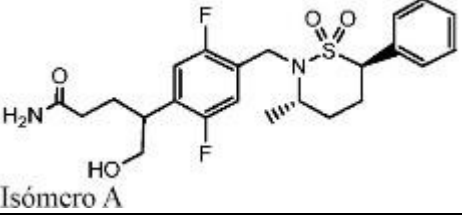
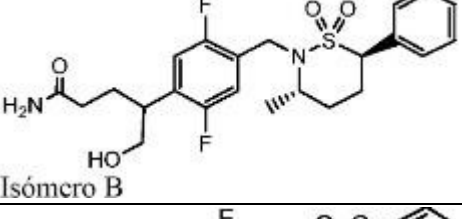
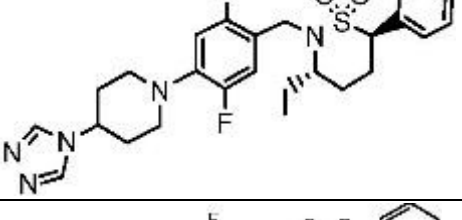
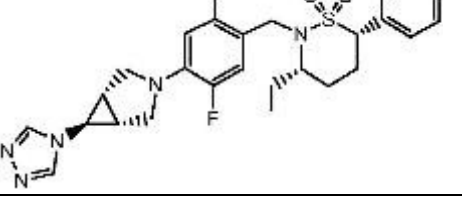
	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
104		(3R,4R)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol	0,028
105		(3S,4S)-1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-(1,2,4-triazol-4-il)piperidin-3-ol	0,015
106		2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de metilo	0,058
107		4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo	0,282
108		Ácido (3R,4R)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxílico	0,079
109		(3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo	0,050
110		(3R,4R)-3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo	0,076
111		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3S,4R)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,013

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
112		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(3R,4S)-3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-metil-6-fenil-tiazinano	0,033
113		2-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazin-2-il]metil]fenil]etanol	0,171
114		2-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazin-2-il]metil]fenil]-N-(3-hidroxiciclobutil)acetamida	0,337
115		2-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazin-2-il]metil]fenil]acetamida	0,406
116	 <p>Isómero A</p>	2-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazin-2-il]metil]fenil]propan-1-ol	0,090
117	 <p>Isómero B</p>	2-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazin-2-il]metil]fenil]propan-1-ol	0,044
118		2-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazin-2-il]metil]fenil]propanodioato de dietilo	0,061

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
119		2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]propano-1,3-diol	0,129
120		2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]acetato de <i>terc</i> -butilo	0,079
121		4-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanonitrilo	0,0859
122		1-[4-[4-[[[(6S)-5,5-dioxo-6-fenil-5\$1^{6}\$-tia-4-azaespiro[2.5]octan-4-il]metil]-3-fluoro-fenil]piperacin-1-il]etanona	0,421
123		1-[4-[4-[[[(6R)-5,5-dioxo-6-fenil-5\$1^{6}\$-tia-4-azaespiro[2.5]octan-4-il]metil]-3-fluoro-fenil]piperacin-1-il]etanona	0,007
124		Ácido 2-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]acético	0,42
125		2-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]acetamida	0,014
126	 <p>Isómero A</p>	2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol	0,004

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
127	 <p>Isómero B</p>	2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-3-(oxetan-3-il)propan-1-ol	0,007
128	 <p>Isómero A</p>	3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanonitrilo	0,043
129	 <p>Isómero B</p>	3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanonitrilo	0,037
130	 <p>Isómero A</p>	3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanamida	0,288
131	 <p>Isómero B</p>	3-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-4-hidroxi-butanamida	0,289
132	 <p>Isómero A</p>	2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-(oxetan-3-il)etanol	0,051

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
133	 <p>Isómero B</p>	2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-(oxetan-3-il)etanol	0,025
134		3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol	0,018
135	 <p>Isómero A</p>	2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-fenil-etanol	0,019
136	 <p>Isómero B</p>	2-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-fenil-etanol	0,003
137		(2S)-3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol	0,019
138		(2R)-3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-1-metil-etoxi]propano-1,2-diol	0,049
139	 <p>Isómero A</p>	3-[1-[2,5-difluoro-4-[[[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona	0,032

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
140	 <p>Isómero B</p>	3-[1-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona	0,044
141	 <p>Isómero C</p>	3-[1-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona	0,118
142	 <p>Isómero D</p>	3-[1-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-2-hidroxi-etil]-1-metil-pirrolidin-2-ona	0,084
143	 <p>Isómero A</p>	4-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanamida	0,084
144	 <p>Isómero B</p>	4-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-5-hidroxi-pentanamida	0,029
145		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano	0,003
146		1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano	0,007

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
147		1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano	0,001
148		1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-3-etil-6-fenil-tiazinano	0,14
149		1,1-dióxido de (3S,6R)-3-etil-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-6-fenil-tiazinano	0,002
150		1,1-dióxido de (3S,6S)-3-etil-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-6-fenil-tiazinano	0,051
151		1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,005
152		1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,050
153		1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,004

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
154		1,1-dióxido de (7R)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,001
155		1,1-dióxido de (7S)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,047
156		1,1-dióxido de (7R)-2-[[2-fluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,002
157		1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[(1R,5S)-6-(1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,005
158		1,1-dióxido de (7S)-2-[[2,5-difluoro-4-[4-(1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidil]fenil]metil]-7-fenil-tiazepano	0,050
159		Ácido (3S,4S)-3-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]tetrahidropiran-4-carboxílico	1,12
160		2-[2,5-difluoro-4-[(3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]-N-(3-hidroxiciclobutil)acetamida	1,0

	Estructura	Denominación	Cl ₅₀ (um)
161		Ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[[[(3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacina-1-il]benzoico	3,02
162		Ácido 4-[4-[3-fluoro-4-[[[(3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-tiazinan-2-il]metil]fenil]piperacina-1-il]-2-hidroxi-benzoico	2,01

Tabla 4

5 RMN de protones para los compuestos seleccionados de la tabla 4 se muestra a continuación, con números de compuestos correspondientes a la numeración en la tabla 4.

10 Compuesto 1 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,67 - 8,61 (s, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 5,19 - 5,12 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 2H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,11 - 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

15 Compuesto 3 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 6,84 - 6,75 (m, 2H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 4H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 3H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

20 Compuesto 18 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,62 - 8,57 (s, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,57 - 3,51 (m, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,14 - 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

25 Compuesto 21 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 - 8,57 (s, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,14 - 7,06 (dd, J = 14,5, 7,0 Hz, 1H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H), 1,13 - 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

30 Compuesto 22 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 - 8,58 (s, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,69 - 6,60 (dd, J = 12,3, 7,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,37 - 4,31 (s, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,39 - 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

35 Compuesto 28 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,69 - 8,66 (s, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 2H), 5,03 - 4,92 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 3H), 1,12 - 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 - 0,85 (m, 1H), 0,86 - 0,76 (m, 1H).

40 Compuesto 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,74 - 8,69 (s, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 6,66 - 6,59 (m, 1H), 6,57 - 6,48 (m, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,04 - 2,95 (s, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 3H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,09 - 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

45 Compuesto 39 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,61 - 4,39 (m, 3H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,81 - 2,70 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 3H), 1,12 - 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

ES 2 760 521 T3

- 5 Compuesto 40 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 - 8,58 (s, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,12 - 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).
- 10 Compuesto 41 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 - 8,59 (s, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 3H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,36 - 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).
- 15 Compuesto 63 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,43 - 7,44 (5 H, m), 7,26 (1 H, t, $J = 8,97$ Hz), 6,70 - 6,71 (2 H, m), 4,84 (1 H, d, $J = 5,95$ Hz), 4,34 - 4,46 (2 H, m), 4,25 (1 H, d, $J = 16,90$ Hz), 4,10 (1 H, m), 3,83 - 3,97 (3 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,65 (1H, m), 3,57 (4H, s), 2,42 (1H, m), 2,33 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,9 (2H, m), 1,8 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,08 (3 H, d, $J = 6,90$ Hz)
- 20 Compuesto 68 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,67 - 8,62 (s, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 5H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,71 - 6,38 (td, $J = 56,7, 7,5$ Hz, 1H), 4,59 - 4,31 (m, 4H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,63 - 3,50 (s, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 4H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 1H).
- 25 Compuesto 69 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,68 - 8,65 (s, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 3H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 6,76 - 6,41 (m, 1H), 4,70 - 4,56 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (s, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 2,91 - 2,69 (m, 3H), 2,28 - 1,98 (m, 6H), 1,91 - 1,81 (m, 1H).
- 30 Compuesto 70 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,70 - 8,65 (s, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,23 - 7,13 (dd, $J = 13,4, 7,0$ Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,38 - 6,04 (td, $J = 54,7, 4,5$ Hz, 1H), 4,83 - 4,75 (dd, $J = 12,5, 3,7$ Hz, 1H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 0H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 5H), 1,91 - 1,82 (m, 1H).
- 35 Compuesto 73 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,62 - 8,56 (s, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 5H), 7,12 - 7,01 (dd, $J = 14,6, 6,9$ Hz, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,55 - 3,51 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 2H), 2,30 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 1H).
- 40 Compuesto 74 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 - 8,57 (s, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 5H), 7,24 - 7,15 (dd, $J = 14,2, 7,0$ Hz, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 1H).
- 45 76 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,65 - 8,62 (s, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 5H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 4,62 - 4,49 (m, 3H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 2H).
- 50 Compuesto 77 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 - 8,57 (s, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 5H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,49 - 6,43 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,41 - 6,33 (m, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 3,47 - 3,42 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).
- 55 Compuesto 78 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,61 - 8,58 (s, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 5H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 2H), 4,58 - 4,48 (m, 3H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 3,47 - 3,42 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,79 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 1H).
- 50 Ejemplo 13 Ensayo de unión de ligando RORc *in vitro*

Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto en la actividad inhibidora de RORc determinando K_{iapp} , CI_{50} o valores de porcentaje de inhibición. Los materiales fungibles usados en este ejemplo se muestran en la tabla 5 a continuación.

55

Tabla 5

Material fungible	Código de producto y proveedor
Placas GFB Unifilter	Perkin Elmer 6005177
3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS)	Sigma C5070
Placa de ensayo con fondo en U de polipropileno de 96 pocillos	Nunc 267245
Tampón HEPES, 1 M	Sigma H3375
Cloruro de magnesio (MgCl ₂)	Sigma M8266
D,L-ditiotreitol (DTT)	Sigma D0632
Cloruro de sodio (NaCl)	Sigma 71382
Seroalbúmina bovina (BSA)	Sigma A7030 [polvo liofilizado, ≥98 % (electroforesis en gel de agarosa), esencialmente libre de ácidos grasos, esencialmente libre de globulina]
25-hidroxicolesterol	Sigma H1015
25-[26,27- ³ H]hidroxicolesterol	Perkin Elmer NET674250UC American Radiolabeled Chemicals ART0766
Dominio de unión a ligando RORc	Genentech (por ejemplo, PUR 28048), expresado en <i>E. coli</i>
Precintos de placa	Perkin Elmer 6005185
Microscint 0	Perkin Elmer 6013611

Tabla 5

5

Preparación de la placa de filtro

El día del ensayo, se añadieron 100 ul de CHAPS al 0,05 % (en H₂O desionizada) a todos los pocillos de la placa GFB Unifilter y se dejó en remojo durante 1 h. Se preparó un tampón de lavado de HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM y MgCl₂ 5 mM para lavar la placa de filtro. Para preparar un tampón de ensayo, se añadió BSA al tampón de lavado para alcanzar un 0,01 % y se añadió DTT para alcanzar 1 mM.

10

Compuestos

Para el modo CI₅₀, se diluyeron en serie en DMSO las soluciones madre de compuesto 10 mM con DMSO para dar 20x la concentración final requerida en DMSO (15 ul de compuesto + 30 ul de DMSO). Se diluyeron en DMSO las soluciones madre de compuesto 20x con tampón de ensayo 4 veces para alcanzar 5x la concentración de prueba final en DMSO al 25 % (10 ul de compuesto + 30 ul de tampón de ensayo). Se mezclaron las soluciones por aspiración varias veces con una pipeta establecida en un volumen de 50 ul. Para el ensayo, se añadieron a la placa de ensayo por duplicado 10 ul de soluciones madre de compuesto 5x en DMSO al 25 %.

15

20

Para el cribado en dos puntos, se diluyeron en DMSO las soluciones de compuesto madre 10 mM para obtener 200 uM (20x la concentración de prueba alta) y a continuación se diluyeron 10 veces más para alcanzar 20 uM (20x la concentración de prueba baja). Las soluciones madre 20x se diluyeron 4 veces con tampón de ensayo (10 ul de compuesto + 30 ul de tampón de ensayo) para alcanzar 5x las concentraciones de prueba (50 uM y 5 uM) y se añadieron 10 ul a dos placas de ensayo para los pocillos duplicados. Con cada concentración sometida a prueba en 2 placas, cada conjunto de 80 compuestos usó 4 placas de ensayo (1 uM y 10 uM, con n=2).

25

Muestras de unión no específica (NSB). Muestras de unión total (TB) y muestras sin receptor (sin R)

Se usó 25-hidroxicolesterol (1 uM) para determinar el nivel de señal NSB que se prepara en DMSO como para los compuestos anteriores, a continuación se diluyó en tampón de ensayo para dar una concentración final de 5 uM. Para 25-hidroxicolesterol en DMSO al 25 %/tampón de ensayo al 75 %; se usaron 10 ul por pocillo para muestras de NSB. Los pocillos para la determinación de la muestra de unión total y sin receptor contenían 10 ul de DMSO al 25 %/tampón de ensayo al 75 % por pocillo.

30

35

Preparación del radioligando 25-[³H]hidroxicolesterol)

Se diluyó 25-[³H]hidroxicolesterol en el tampón de ensayo para obtener 15 nM y se agita en vórtex para mezclar. Se añade 20 ul a todos los pocillos para alcanzar 6 nM final en el ensayo.

40

Preparación del receptor

Se encontró que la concentración óptima para el receptor RORc era de 0,6 ug/ml. Se diluyó la solución madre de receptor en tampón de ensayo para obtener 1,5 ug/ml en tampón de ensayo. Se añadieron 20 ul a todos los pocillos. Para las muestras sin R, se sustituyeron 20 ul de tampón de ensayo por la solución de receptor.

5

Adición de muestra a las placas e incubación

Las placas de ensayo fueron placas de fondo en V de polipropileno de 96 pocillos. Se añadieron 10 ul de compuesto 5x en DMSO al 25 %/tampón de ensayo al 75 % a los pocillos de prueba. Se añadieron 10 ul de DMSO al 25 %/tampón de ensayo al 75 % a los pocillos de unión total o sin receptor. Se añadieron 10 ul de 25-hidroxicolesterol 5 uM en DMSO al 25 %/tampón de ensayo al 75 % a los pocillos de NSB. Se añadieron 20 ul de 25-³H]hidroxicolesterol 15 nM preparado en tampón de ensayo a todos los pocillos. Se añadieron 20 ul de 1,5 ug/ml de receptor RORc a los pocillos (o 40 ul de tampón de ensayo a pocillos sin R). Después de la adición a los pocillos, se incubaron las placas 3 h a 25 °C.

15

Filtración

Usando un cosechador Packard Filtermate Harvester, se lavó la placa de filtro 4 veces después de la transferencia de las muestras incubadas. Se filtraron en seco las placas por completo (2 h a 50 °C o durante la noche a temperatura ambiente). Se añadieron 50 ul de Microscint 0 a todos los pocillos y se leyó en un protocolo Topcount invertido.

20

Concentraciones finales

Las concentraciones finales fueron como sigue: Tampón HEPES 50 mM (pH 7,4); NaCl 150 mM; DTT 1 mM; MgCl₂ 5 mM; BSA al 0,01 %; DMSO al 5 %; 0,6 ug/ml de receptor RORc; 25-³H]hidroxicolesterol 6 nM. Para los pocillos de NSB, también estuvo presente 25-hidroxicolesterol 1 uM.

25

Ejemplo 14: Ensayo de unión a péptido coactivador de RORc

Los ensayos se llevaron a cabo en 16 microl de volúmenes de reacción en placas Proxiplate 384 Plus F negras (Perkin-Elmer 6008269). Todos los componentes de ensayo, excepto el ligando de prueba, se mezclaron en el tampón corregulador D (Invitrogen PV4420) que contiene DTT 5 mM y se añadieron a la placa al doble de sus concentraciones finales en un volumen de 8 microl. Los ligandos de prueba a 2x la concentración final se añadieron a continuación a los pocillos en 8 l de tampón corregulador D que contenía DTT 5 mM y DMSO al 4 %. Las incubaciones finales contenían tampón corregulador D 1x, DTT 5 mM, ligando de prueba, DMSO al 2 %, biotinil-CPSSHSLTERKHKILHRLQLQEGSPS 50 nM (American Peptide Company; Vista, CA), europeo-anti-GST 2 nM (Cisbio 61GSTKLB), estreptavidina-D2 12,5 nM (Cisbio 610SADAB), KF 50 mM y 10 nM de proteína de dominio de unión a ligando RORc humano expresada de forma bacteriana que contenía una marca 6xHis-GST N terminal y los residuos 262-507 de acceso NP_005051. Se sometieron a prueba diez concentraciones de ligando de prueba por duplicado. Después de que se incubaran las placas de reacción durante 3 h en la oscuridad a temperatura ambiente (22-23 °C), se leyó la placa en un lector de placas EnVision (PerkinElmer) siguiendo el protocolo HTRF con europeo/D2 (ex 320, em 615 y 665, tiempo de retraso de 100 s, 100 destellos, franja de tiempo de 500 μs). La señal FRET resuelta en el tiempo a 665 nm se dividió por la de 615 nm para generar la proporción de señales de cada pocillo. La proporción de señales de los pocillos que contenían RORc y péptido pero sin ligando de prueba se promediaron y se estableció en 0 % de efecto, mientras que las proporciones de señales de los pocillos en blanco que contenían péptido coactivador pero sin RORc se promediaron y se establecieron en -100 % de efecto. RORc presenta una señal basal (constitutiva) en este ensayo y los ligandos de prueba pueden incrementar o disminuir la proporción de señales en relación con este nivel de señal basal. Los agonistas de RORc incrementan la proporción de señales en este ensayo y dan como resultado un valor de % de efecto positivo. Los agonistas inversos disminuyen la proporción de señales y dan como resultado un valor de % de efecto negativo. El valor CE₅₀ es la concentración del compuesto de prueba que proporciona un efecto medio máximo (señal de ensayo incrementada o disminuida) y se calcula mediante el software Genedata Screener® (Genedata; Basilea, Suiza) usando la siguiente ecuación:

30

35

40

45

50

55

$$\% \text{ de efecto} = S_0 + \{(S_{\text{inf}} - S_0) / [1 + (10^{\log CE_{50} / 10^c})^n]\}$$

donde S₀ es igual al nivel de actividad a una concentración cero del compuesto de prueba, S_{inf} es el nivel de actividad a una concentración infinita del compuesto de prueba, CE₅₀ es la concentración a la cual la actividad alcanza un 50 % del efecto máximo, c es la concentración en unidades logarítmicas correspondientes a los valores en el eje x del gráfico de la curva dosis-respuesta, y n es el coeficiente de Hill (la pendiente de la curva en la CE₅₀).

60

Ejemplo 15: Modelo de ratón con artritis

Ratones macho de 8 a 10 semanas de edad DBA/1 (DBA/1OlaHsd, Harlan Laboratories) se alojan en un animalario específico libre de patógenos (SPF). La artritis se induce por dos inyecciones de colágeno por vía subcutánea en la base de la cola. La inyección inicial (el día 0) usa colágeno de tipo II bovino (2 mg/ml de Chondrex, Redmond, Washington) emulsionado en un volumen igual de CFA que contiene 4 mg/ml de M. tuberculosis (Chondrex). La

65

inyección de refuerzo CII del día 29 se emulsiona en adyuvante de Freund incompleto (IFA). Cada animal recibe 0,1 ml de emulsión por inyección subcutánea/intradérmica en la cola de 2 a 3 cm del cuerpo del ratón. El sitio de inyección de refuerzo está en las proximidades de pero es diferente del sitio de inyección inicial y está más cercano al cuerpo del animal. OR-1050 se formuló en HRC-6 como anteriormente. De lunes a viernes, los animales reciben dos dosis (mañana y tarde) de HRC-6 o 50 mg/kg de OR-1050 v.o. (2,5 ml/kg). Los fines de semana, se administra una dosis única de 100 mg/kg (5 ml/kg).

Los ratones se observan diariamente para detectar síntomas clínicos de CIA en base a la siguiente escala cualitativa. Cada pata se examinó individualmente y se puntuó. Grado 0, normal; grado 1, enrojecimiento e hinchazón leves pero definidos del tobillo o la muñeca, o enrojecimiento e hinchazón aparentes limitados a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados; grado 2, enrojecimiento e hinchazón moderados de tobillo o muñeca; grado 3, enrojecimiento e hinchazón intensos de toda la pata, incluyendo los dedos; grado 4, extremidad al máximo inflamada con afectación de múltiples articulaciones. Para estimar la gravedad acumulativa de la enfermedad para cada animal, se calcula una puntuación del área bajo la curva para cada animal totalizando la suma de las mediciones diarias de la pata trasera entre los días 24 y 48.

Ejemplo 16: Modelo I de ratón con esclerosis muscular

Los experimentos se llevan a cabo en ratones hembra de 4 a 6 semanas de edad que pertenecen a la cepa C57BL/6 que pesan 17-20 g. La encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) se induce activamente usando péptido de glucoproteína oligodendrocítica de mielina 35-55 (MOG₃₅₋₅₅) sintética pura al 95 % (Invitrogen). Cada ratón se anestesia y recibe 200 ug de péptido MOG₃₅₋₅₅ y 15 ug de extracto de saponina de corteza de Quillaja emulsionada en 100 ul de solución salina tamponada con fosfato. Se inyecta un volumen de 25 ul por vía subcutánea en cuatro áreas del flanco. También se inyecta a los ratones por vía intraperitoneal 200 ng de toxina tosferínica en 200 ul de PBS. Se administra una segunda inyección idéntica de toxina tosferínica después de 48 h.

Se administra un compuesto de la invención a dosis seleccionadas. Los animales de control reciben 25 ul de DMSO. El tratamiento diario se extiende desde el día 26 al día 36 posterior a la inmunización. Las puntuaciones clínicas se obtienen diariamente desde el día 0 posterior a la inmunización hasta el día 60. Los signos clínicos se puntúan usando el siguiente protocolo: 0, sin signos detectables; 0,5, flojedad distal de la cola, apariencia encorvada y comportamiento tranquilo; 1, cola completamente floja; 1,5, cola floja y debilidad en las extremidades posteriores (marcha inestable y mal agarre con las extremidades posteriores); 2, parálisis parcial unilateral de extremidad posterior; 2,5, parálisis bilateral de extremidades posteriores; 3, parálisis bilateral completa de extremidades posteriores; 3,5, parálisis completa de extremidades posteriores y parálisis unilateral de extremidad anterior; 4, parálisis total de extremidades posteriores y extremidades anteriores (Eugster *et al.*, Eur J Immunol 2001, 31, 2302-2312).

La inflamación y la desmielinización se pueden evaluar por histología en cortes del SNC de ratones EAE. Los ratones se sacrifican después de 30 o 60 días y se extraen las médulas espinales enteras y se disponen en solución de sacarosa 0,32 M a 4 °C durante la noche. Se preparan y seccionan los tejidos. Se usa tinción azul rápida de Luxol para observar las áreas de desmielinización. Se usa tinción con hematoxilina y eosina para resaltar las áreas de inflamación mediante la tinción oscura de los núcleos de las células mononucleares. Las células inmunes teñidas con H&E se cuentan de manera ciega bajo un microscopio óptico. Los cortes se separan en materia gris y blanca y cada sector se cuenta manualmente antes de combinarse para dar un total para el corte. Los linfocitos T se inmunomarcan con anticuerpo monoclonal anti-CD3+. Después del lavado, los cortes se incuban con anticuerpo secundario con HRP anti-Ig de rata caprino. A continuación, se lavan y contratiñen los cortes con verde de metilo. Los esplenocitos aislados de ratones a los 30 y 60 días posteriores a la inmunización se tratan con tampón de lisis para extraer los eritrocitos. A continuación, se resuspenden las células en PBS y se cuentan. Las células a una densidad de aproximadamente 3x10⁶ células/ml se incuban durante la noche con 20 ug/ml de péptido MOG. Los sobrenadantes de las células estimuladas se someten a ensayo para determinar los niveles de proteína IFN γ usando un sistema de inmunoensayo IFN- γ de ratón apropiado.

Ejemplo 17: Modelo II de ratón con esclerosis muscular

En este modelo, se anestesian los roedores hembra con isoflurano y se les inyecta adyuvante incompleto de Freund que contiene 1 mg/ml de antígeno neuronal (por ejemplo, proteína básica de mielina, glucoproteína oligodendrocítica de mielina, proteína proteolipídica) y 4 mg/ml de tuberculosis micobacteriana en dos sitios en el lomo el día 0 de este estudio. A continuación, se dosifica un compuesto de interés diariamente de manera subcutánea, intraperitoneal u oral desde el día 0 hasta el final del estudio a una dosis eficaz. Las observaciones diarias del grado de parálisis se toman como medidas de eficacia.

Ejemplo 18: Modelo I de ratón con psoriasis

El modelo de ratón con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) se puede usar para evaluar la eficacia de los compuestos para tratar la psoriasis en seres humanos (Boehncke, Ernst Schering Res Found Workshop 2005, 50, 213-34; y Bhagavathula *et al.*, J Pharmacol Expt'l Therapeutics 2008, 324(3), 938-947). En resumen, los ratones IDCG se usan como receptores de tejido. Se trasplanta una biopsia por cada voluntario (humano) normal o psoriásico en la

superficie dorsal de un ratón receptor. El tratamiento se inicia de 1 a 2 semanas después del trasplante. Los animales con trasplantes de piel humana se dividen en grupos de tratamiento. Los animales se tratan dos veces al día durante 14 días. Al final del tratamiento, los animales se fotografían y a continuación se sacrifican. El tejido humano trasplantado junto con la piel de ratón circundante se extrae quirúrgicamente y se fija en formol al 10 % y se obtienen muestras para microscopia. Se mide el grosor epidérmico. Los cortes histológicos se tiñen con un anticuerpo contra el antígeno asociado a la proliferación Ki-67 y con un anticuerpo monoclonal anti-CD3⁺ humano para detectar linfocitos T humanos en el tejido trasplantado. Los cortes también se sondean con anticuerpos contra c-myc y beta-catenina. Una respuesta positiva al tratamiento se refleja en una reducción en el grosor promedio de la epidermis de los trasplantes de piel psoriásica. Una respuesta positiva también se asocia con una expresión reducida de Ki-67 en los queratinocitos.

Ejemplo 19: Modelo II de ratón con psoriasis

Usando el modelo de inflamación de la piel de imiquimod (Fits *et al.*, Journal of Immunology, 2009, 182: 5836-5845), a ratones BALB/c, Il17c^{+/+} o Il17c^{-/-}, o Il17re^{+/+} o Il17re^{-/-} de 10-12 semanas de edad se les administró 50 mg de crema Aldara (imiquimod al 5 % en Graceway, 3M) diariamente en la oreja derecha y el lomo afeitados durante 5 días. La puntuación clínica y las mediciones del grosor de la oreja se realizaron diariamente. La puntuación se basó en la manifestación de síntomas psoriásicos, tales como eritema, descamación y grosor: 0, sin enfermedad. 1, eritema muy leve con engrosamiento y descamación muy leves que afectan un área pequeña. 2, eritema leve con engrosamiento y descamación leves que afectan un área pequeña. 3, eritema moderado con engrosamiento y descamación moderados (irregulares y desiguales) que afectan un área pequeña (<25 %). 4, eritema grave con engrosamiento y descamación marcados (irregulares y desiguales) que afectan un área moderada (25-50 %). 5, eritema grave con engrosamiento y descamación marcados (irregulares y desiguales) que afectan un área grande (>50 %). Se recogieron tejidos de la oreja y el lomo el día 5 para su evaluación histológica. La eficacia de los compuestos se compara en el modelo de psoriasis en ratones con imiquimod (IMQ). Los ratones Balb/c (10 machos/grupo) recibieron diariamente IMQ tópico (crema al 5 %) en el lomo y la oreja derecha afeitados durante 5 días como se describe anteriormente. Los animales recibieron una dosis oral de un compuesto representativo o DMF (45 o 90 mg-eq MMF/kg dos veces al día) o vehículo del día -5 al día +5. La puntuación de eritema es el criterio de valoración principal. Los valores de puntuación de eritema de los compuestos sometidos a prueba a una dosis oral de 90 mg-eq MMF/kg dos veces al día durante 10 días en ratones Balb/C machos se exponen en la tabla 3, a continuación. Los datos muestran que los compuestos de la divulgación son equipotentes para DMF.

Ejemplo 20: Modelo I de ratón con enfermedad del intestino irritable

La eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se puede evaluar como se describe por Jurjus *et al.*, J Pharmacol Toxicol Methods 2004, 50, 81-92; Villegas *et al.*, Int'l Immunopharmacol 2003, 3, 1731-1741; y Murakami *et al.*, Biochemical Pharmacol 2003, 66, 1253-1261. En resumen, los ratones hembra ICR se dividen en grupos de tratamiento que reciben agua (control), se administra DSS al 5 % en agua corriente al comienzo del experimento para inducir colitis, o bien diversas concentraciones de compuesto de prueba. Después de administrar el compuesto de prueba durante 1 semana, también se administra DSS al 5 % en agua corriente a los grupos que reciben el compuesto de prueba durante 1 semana. Al final del experimento, todos los ratones se sacrifican y se extrae el intestino grueso. Se obtienen muestras de mucosa del colon y se homogenizan. Se cuantifican los mediadores proinflamatorios (por ejemplo, IL-1 alfa, IL-1 beta, TNF alfa, PGE2 y PGF2 alfa) y las concentraciones de proteínas. Cada intestino grueso extirpado se examina histológicamente y se puntúa la lesión del colon.

Ejemplo 21: Modelo de ratón con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El modelo del humo del cigarrillo de Martorana *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 2005, 172, 848-835; y Cavarra *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 2001, 164, 886-890 se puede usar para evaluar la eficacia en el tratamiento del enfisema. En resumen, los ratones macho C57B1/6J de seis semanas de edad se exponen al aire ambiente o bien al humo de cinco cigarrillos durante 20 minutos. Para el estudio agudo, los ratones se dividen en tres grupos de 40 animales cada uno. Estos grupos se dividen a continuación en cuatro subgrupos de 10 ratones cada uno como sigue: (1) sin tratamiento/expuestos al aire; (2) sin tratamiento/expuestos al humo; (3) una primera dosis de compuesto de prueba más expuestos al humo; y (4) una segunda dosis de compuesto de prueba. En el primer grupo, se evalúa la capacidad antioxidante equivalente de trolox al final de la exposición en el líquido de lavado broncoalveolar. En el segundo grupo, se determinan las citocinas y las quimiocinas en líquido de lavado broncoalveolar usando un panel comercial de citocinas a las 4 horas; y en el tercer grupo, se evalúa el recuento de células de líquido de lavado broncoalveolar a las 24 horas.

En un estudio crónico, los ratones se exponen al aire ambiente o bien al humo de tres cigarrillos/día, durante 5 días/semana, durante 7 meses. Se usan cinco grupos de animales: (1) sin tratamiento/expuestos al aire; (2) una primera dosis de un compuesto de prueba más expuestos al aire; (3) sin tratamiento/expuestos al humo; (4) una segunda dosis del compuesto de prueba más expuestos al humo; y (5) la primera dosis del compuesto de prueba más expuestos al humo. Siete meses después de la exposición crónica al aire ambiente o al humo del cigarrillo, se sacrifican de 5 a 12 animales de cada grupo y se fijan los pulmones intratraquealmente con formol. Se mide el volumen pulmonar por desplazamiento de agua. Se tiñen los pulmones. La evaluación de enfisema incluye la intersección lineal media y

el área de superficie interna. La densidad volumétrica de los macrófagos, marcada inmunohistoquímicamente con anticuerpos monoclonales Mac-3 antimurinos se determina mediante recuento de puntos. Se considera que un ratón tiene metaplasia de células caliciformes cuando al menos uno o más bronquios/pulmones medianos mostraron una tinción de ácido periódico de Schiff positiva para la determinación de la desmosina, los pulmones en fresco se homogenizan, procesan y analizan por cromatografía de líquidos de alta presión.

Ejemplo 22: Modelo de ratón con asma

Una exposición a alérgenos inhalados única puede inducir un incremento agudo en la reactividad de las vías respiratorias en algunas personas y modelos animales. Sin embargo, las inhalaciones de alérgenos repetidas han demostrado incrementos más pronunciados, consistentes y prolongados en la reactividad de las vías respiratorias. Este modelo de ratón de inhalaciones repetidas a largo plazo de alérgenos se ha usado para estudiar el efecto a largo plazo de las enfermedades alérgicas en los pulmones, y para delinear las células, mecanismos, moléculas y mediadores implicados en la inducción de la hiperreactividad de las vías respiratorias de los pulmones en seres humanos.

OVA cristalino se obtiene de Pierce Chem. Co. (Rockford, Ill.), sulfato de aluminio y potasio (alumbre) de Sigma Chem. Co. (St. Louis, Missouri), agua destilada libre de pirógenos de Baxter, Healthcare Corporation (Deerfield, Ill.), cloruro de sodio al 0,9 % (solución salina normal) de Lymphomed (Deerfield, Ill.) y Trappsol.TM. HPB-L100 (hidroxipropil-beta-ciclodextrina acuosa; solución acuosa al 45 % p/vol) de Cyclodextrin Technologies Development, Inc. (Gainesville, Fla.). Se mezcla el OVA (500 ug/ml en solución salina normal) con volúmenes iguales de alumbre al 10 % (p/vol) en agua destilada. Se centrifuga la mezcla (pH 6,5 usando NaOH 10 N) después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente a 750 g durante 5 minutos; se resuspende el sedimento al volumen original en agua destilada y se usa en el transcurso de una hora. Se disuelve el inhibidor selectivo de 5-lipoxigenasa, Zileuton (N-[1-benzo[b]tiazol-2-iletil]-N-hidroxiurea; J. Pharmacol Exp Ther. 1991; 256: 929-937) en Trappsol.TM. Histatek, Inc. (Seattle, Wash.) para proporcionar el inhibidor de desgranulación de mastocitos, f-Met-Leu-Phe-Phe ("HK-X").

Las hembras BALB/c (6-8 semanas de edad) reciben una vez una inyección i.p. de 0.2 ml (100 ug) de OVA con alumbre en los diferentes protocolos de Standard (J. Exp Med. 1996; 184: 1483-1494). Los ratones se anestesian con 0,2 ml i.p. de ketamina (0,44 mg/ml)/xilacina (6,3 mg/ml) en solución salina normal antes de recibir una dosis intranasal (i.n.) de 100 ug de OVA en 0,05 ml de solución salina normal y una dosis i.n. de 50 ug de OVA en 0,05 ml de solución salina normal por separado en días diferentes. Se usan dos grupos de control: el primer grupo recibe solución salina normal con alumbre i.p. y solución salina normal sin alumbre i.n.; y el segundo grupo recibe OVA con alumbre i.p., OVA sin alumbre i.n. y solución salina normal, sola.

Se obtienen la tráquea y el pulmón izquierdo (se puede usar el pulmón derecho para el lavado broncoalveolar ("BAL") como se describe a continuación) y se fijan en una solución de formaldehído neutro al 10 % a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 h. Después de incluirse en parafina, los tejidos se cortan en cortes de 5 um y se procesan con las diferentes tinciones o inmunomarcaje adicional. La tinción de eosinófilos de Discombe se usa para contar los números de células con la contratinción de azul de metileno. El número de eosinófilos por unidad de área de vías aéreas (2.200 um²) se determina mediante morfometría (J. Pathol. 1992; 166: 395-404; Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 448-456). La fibrosis se identifica con la tinción tricrómica de Masson. La mucosidad de las vías respiratorias se identifica mediante el siguiente procedimiento de tinción: azul de metileno, hematoxilina y eosina, mucicarmina, azul alciano y azul alciano/reacción de ácido periódico de Schiff (PAS) (Troyer, H., "Carbohydrates" en Principles and Techniques of Histochemistry, Little, Brown and Company, Boston, Mass., 1980: 89-121; Sheehan, D.C., *et al.*, "Carbohydrates" en Theory and Practice of Histotechnology, Battl Press, Columbus, Ohio, 1980: 159-179) Se tiñe la mucina con solución de mucicarmina; se emplea contratinción con amarillo de metanilo. La mucina ácida y las mucosustancias sulfatadas se tiñen con azul alciano, pH 2,5; se usa contratinción con rojo rápido nuclear. Las mucosustancias neutras y ácidas se identifican mediante azul alciano, pH 2,5 y reacción de PAS. El grado de taponamiento mucoso de las vías respiratorias (0,5-0,8 mm de diámetro) también se evalúa mediante morfometría. El porcentaje de oclusión del diámetro de las vías respiratorias por mucosidad se clasifica en una escala semicuantitativa de 0 a 4+. Los análisis histológicos y morfométricos se pueden realizar por personas desconocedoras del diseño del protocolo. El día 28, 24 horas después de la última administración i.n. de solución salina normal o bien OVA, se puede determinar la mecánica pulmonar con respecto a la infusión intravenosa de metacolina en ratones *in vivo* mediante un procedimiento pletismográfico como se describe previamente (10, 1958; 192: 364-368; J. Appl. Physiol. 1988; 64: 2318-2323; J. Exp. Med. 1996; 184: 1483-1494).

Después de atar el pulmón izquierdo en el bronquio principal, se puede lavar el pulmón derecho tres veces con 0,4 ml de solución salina normal. Las células en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) de una alícuota de 0,05 ml de la muestra agrupada se cuentan usando un hemocitómetro y se centrifuga el líquido restante a 4 °C durante 10 minutos a 200 g. El sobrenadante se puede almacenar a 70 grados C hasta que se realice el análisis de icosanoides. Después de la resuspensión del sedimento celular en solución salina normal que contiene seroalbúmina bovina ("BSA") al 10 %, se hacen frotis de células BAL en portaobjetos de vidrio. Para teñir los eosinófilos, se tiñen los portaobjetos secos con líquido de dilución de Discombe (eosina acuosa al 0,05 % y acetona al 5 % (vol/vol) en agua destilada; J. Exp. Med. 1970; 131: 1271-1287) durante 5-8 minutos, se enjuaga con agua durante 0,5 minutos y se contratíñe con azul de metileno al 0,07 % durante 2 minutos.

5 Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a los modos de realización específicos de la misma, se debe entender por los expertos en la técnica que se pueden realizar diversos cambios sin apartarse del alcance de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar un procedimiento, una etapa o etapas del procedimiento, al alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas al presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:
- 5 {1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il}-metanol;
 {1-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-4-il}-metanol;
 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 10 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[2-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3,6-dimetil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 15 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4R)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1-((R)-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3-hidroximetil-piperacin-1-il)-etanona;
- 20 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((2S,4S)-2-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 25 (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetónitrilo;
- éster metílico del ácido (3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico;
- 30 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-[4-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-4-il)-piperidin-1-il]-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 35 éster metílico del ácido (3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-3-carboxílico;
- 40 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 45 (1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R,6S)-3-[2,3-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 50 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,3-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 55 (1S,5R,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- (1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 60 (1R,5S,6S)-3-[2,6-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 65 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3R,4R)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-

- [1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((3S,4S)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 5 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano (isómero A);
- 10 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano (isómero B);
- 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano (isómero C);
- 15 3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-5-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[4.1.0]heptano (isómero D);
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 20 éster 1-acetil-4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-ílico del ácido carbámico;
- 1,1-dióxido de (3S,6S)-2-[3-fluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 25 (1R,3S,5S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-3-[1,2,4]triazol-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- (1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- 30 (1R,5S,8R)-3-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-8-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.2.1]octano;
- éster metílico del ácido (2S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 35 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano (isómero A);
- 40 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-(2-fluoro-4-((1-(S-metilsulfonimidoil)piperidin-4-il)oxi)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano (isómero B);
- (1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 45 (1S,5R,6S)-3-[2-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- {(3R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- 50 4-[4-((S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-2-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona;
- (1S,5R,6S)-3-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano;
- 55 {(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- éster metílico del ácido (2R,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 60 (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol;
- 65 (4-{1-[3-fluoro-4-((3S,6S)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperidin-4-il}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-

- metanol;
- éster metílico del ácido (2S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidina-2-carboxílico;
- 5 ácido 4-{4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacin-1-il}-benzoico;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(1-oxi-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 10 8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano;
- 1-{4-[2-hidroxi-metil-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-piperacin-1-il}-etanona;
- 15 {(3S,4R)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- {(3R,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol;
- 20 {(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol (isómero A);
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-fluoro-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 25 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- {(3S,4S)-1-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-3-il}-metanol (isómero B);
- 30 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((R)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano
- 8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-8-aza-espiro[4.5]decano;
- 35 9-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,5-dioxa-9-aza-espiro[5.5]undecano;
- 7-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano;
- éster metílico del ácido (S)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico;
- 40 4-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-morfolino;
- éster metílico del ácido (R)-8-[3-fluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-7-carboxílico;
- 45 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2-fluoro-4-((S)-3-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 50 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 55 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 60 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 65

- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 5 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 10 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3R,6S)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 15 (4R)-1-(2,5-difluoro-4-((3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metilo;
- 1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-metoxi-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 20 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de 2-(4-((5R)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-difluorobencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano;
- 25 1,1-dióxido de 2-(2-fluoro-4-((4R)-3-fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)bencil)-3-metil-6-fenil-1,2-tiazinano; y
- 8-(3-fluoro-4-(((3S,6R)-3-metil-1,1-dióxido-6-fenil-1,2-tiazinan-2-il)metil)fenil)-3-metil-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ona.
- 30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:
- (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-azabicyclo[3.1.0]hexano;
- 35 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-((1R,5S,6S)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano;
- 1,1-dióxido de (3S,6R)-2-[2,5-difluoro-4-(4-[1,2,4]triazol-4-il-piperidin-1-il)-bencil]-3-metil-6-fenil-[1,2]tiazinano;
- 40 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-3-(difluorometil)-6-fenil-1,2-tiazinano; y
- 1,1-dióxido de (3R,6R)-2-(4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorobencil)-6-fenil-3-(trifluorometil)-1,2-tiazinano.
- 45 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es (1R,5S,6S)-3-[2,5-difluoro-4-((3S,6R)-3-metil-1,1-dioxo-6-fenil-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-fenil]-6-[1,2,4]triazol-4-il-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano.
- 50 4. Una composición que comprende:
- (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
- (b) un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 3.
- 55 5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de artritis, asma, EPOC, psoriasis, lupus (lupus eritematoso), síndrome de Sjögren, enfermedad del intestino irritable, fibrosis pulmonar idiopática o esclerosis muscular.