

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 789 449**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/71** (2006.01)  
**C07D 213/75** (2006.01)  
**C07D 241/18** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2016 PCT/EP2016/062708**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16193468**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2016 E 16726890 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3319942**

54 Título: **Moduladores de ROR $\gamma$**

30 Prioridad:

**05.06.2015 EP 15170768**

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

**26.10.2020**

73 Titular/es:

**LEAD PHARMA B.V. (50.0%)**  
**Kloosterstraat 9 RK**  
**5349 AB Oss, NL y**  
**SANOFI (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CALS, JOSEPH MARIA GERARDUS BARBARA;**  
**MACHNIK, DAVID;**  
**NABUURS, SANDER BERNARDUS;**  
**SABUCO, JEAN-FRANCOIS y**  
**SCHIO, LAURENT**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 789 449 T3

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

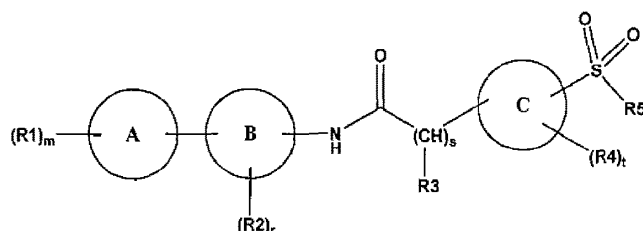
## DESCRIPCIÓN

## Moduladores de ROPy

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

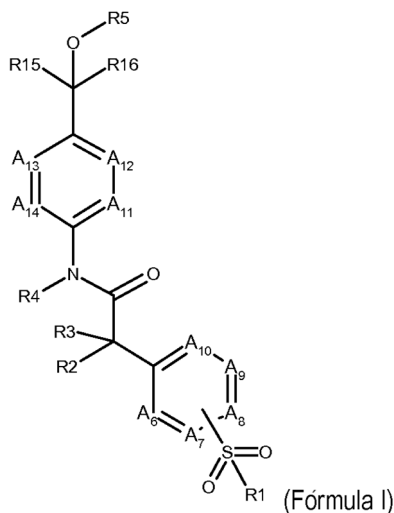
El receptor huérfano relacionado con receptor de ácido retinoico  $\gamma$ t (RORyt) actúa como un regulador maestro del desarrollo de células TH17, pero también como un componente crítico en células productoras de IL-17 distintas de TH17, tales como por ejemplo células T  $\gamma\delta$ . La familia de genes ROR es parte de la superfamilia de receptores hormonales nucleares, y consiste en tres miembros (ROR $\alpha$ , ROR $\beta$  y ROR $\gamma$ ). Cada gen se expresa en diferentes isoformas, que difieren principalmente en su secuencia N-terminal. Se han identificado dos isoformas de RORy: RORy1 y RORy2 (también conocido como RORyt). El término RORy se usa aquí para describir RORy1 y/o RORy2.

El documento WO2013/29338 (Glaxo Group Ltd.) se refiere a moduladores del receptor huérfano relacionado con retinoide gamma (RORy) y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RORy. Más particularmente, esta referencia trata de compuestos de la fórmula mostrada en la presente posteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde: A y B son independientemente fenilo o heteroarilo; C es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -halo, -C, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -piperidinilmetilo o piperidinilidenmetilo o piperacinilmetilo, en donde dicho piperidino o piperacino está sustituido con C(O)Ra o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -C(O)Ra; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRaRa, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)ORa, -heterocicloalquilo, -fenilo, -heteroarilo monocíclico y -ORb en donde Rb se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo y heteroarilo monocíclico; cada R<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en -halo, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)Ra, -C(O)NRaRa, -NRaRa, -ORb en donde Rb es heteroarilo monocíclico o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -fenilcarbonilo, -heterocicloalquilo y -heteroarilo monocíclico; cada R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y OH; cada R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y C(O)NH<sub>2</sub>; R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRaRa, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH y NHC(O)CH<sub>3</sub>; m, r y t son independientemente 0, 1 o 2; cada n es 0, 1 o 2; s es 1 o 2; y cada Ra es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos según la Fórmula I



Meta o para

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son N o CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cinco posiciones A en A<sub>11</sub>-A<sub>14</sub> puedan ser simultáneamente N;
- 5 - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>8</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>8</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos una pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>8</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
- R<sub>1</sub> es alquilo C(2-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), (di)cicloalquilC(3-6)-amino o (di)(cicloalquilC(3-6)-alquilC(1-3))amino, con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
- 10 - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H, F, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> conjuntamente es carbonilo, estando todos los grupos alquilo, si están presentes, opcionalmente sustituidos con uno o más F;
- R<sub>4</sub> es H o alquilo C(1-6);
- R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9), heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
- 15 - el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub>;
- los R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> restantes son independientemente H, halógeno, amino, alcoxi C(1-3), (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-6), estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F; y
- 20 - R<sub>15</sub> es H, alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9), heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
- y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9), heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alquilo C(1-2), alcoxi C(1-2) o ciano.
- 25

30 El término alquilo C(1-6) según se usa en la presente significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

35 El término alquilo C(2-6) según se usa en la presente significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, por ejemplo etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

El término alquilo C(1-4) según se usa en la presente significa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, es decir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

40 El término alquilo C(2-4) según se usa en la presente significa un grupo alquilo que tiene 2-4 átomos de carbono, es decir etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno

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

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

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

5 El término arilC(6-10)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo arilo C(6-10) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

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

El término arilC(6)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo arilo C(6) ligado a un grupo alquilo a C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

15 El término heteroátomo según se usa en la presente se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

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

El término heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo heteroarilo C(1-9) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

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

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

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

El término cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo cicloalquilo C(3-6) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente. Un ejemplo es ciclopropilmetilo.

40 El término cicloalquilC(3-5)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo cicloalquilo C(3-5) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

45 El término ciclopropilmetilo según se usa en la presente significa un grupo metilo sustituido con ciclopropilo. Todos los átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o metilo.

50 El término heterocicloalquilo C(2-5) según se usa en la presente significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, que puede estar ligado a través de un átomo de nitrógeno si es factible, o un átomo de carbono. Ejemplos incluyen piperacínilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o metilo.

El término heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo heterocicloalquilo C(2-5) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

55 El término amino según se usa en la presente se refiere a un grupo NH<sub>2</sub>.

El término (di)alquilC(1-6)-amino según se usa en la presente significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido con un grupo alquilo C(1-6), teniendo el último el mismo significado que se define previamente.

60 Se ha de entender que los grupos (di)alquilC(1-6)-amino que contienen dos grupos alquilo C(1-6), uno de los grupos alquilo C(1-6) se puede reemplazar por un grupo cicloalquilo C(3-6) según se define previamente.

El término (di)alquilC(1-3)-amino según se usa en la presente significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido con un grupo alquilo C(1-3), teniendo el último el mismo significado que se define previamente.

El término (di)alquilC(1-2)-amino según se usa en la presente significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido con un grupo alquilo C(1-2), teniendo el último el mismo significado que se define previamente. Un ejemplo es dimetilamino.

5 El término (di)cicloalquilC(3-6)-amino según se usa en la presente significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido con un grupo cicloalquilo C(3-6), teniendo el último el mismo significado que se define previamente. Un ejemplo es ciclopropilamino.

10 El término (di)C(3-4)cicloalquilamino según se usa en la presente significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido con un grupo cicloalquilo C(3-4), teniendo el último el mismo significado que se define previamente.

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

15 El término (di)(cicloalquilC(3-6)-alquilC(1-3))amino según se usa en la presente significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido con un grupo cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) según se define previamente.

20 Se entiende que en los grupos (di)(cicloalquilC(3-6)-alquilC(1-3))amino que contienen dos grupos cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), uno de los grupos cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) se puede reemplazar por un grupo alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), ambos según se definen previamente.

El término alcoxi C(1-3) significa un grupo alcoxi que tiene 1-3 átomos de carbono, estando el resto alquilo ramificado o no ramificado. Todos los átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con uno o más F.

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

El término halógeno según se usa en la presente significa Cl o F.

30 En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de ligazón está en el último grupo.

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

35 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo/los átomos señalados se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo señalado bajo las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si estas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Un "compuesto estable" o una "estructura estable" se define como un compuesto o una estructura que es  
40 suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación como un agente terapéutico eficaz.

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

45 El término sal farmacéuticamente aceptable representa las sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, y conforme a un relación razonable beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento y la  
50 purificación finales de los compuestos de la invención, o separadamente al hacer reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. La función ácido se puede hacer reaccionar con un compuesto orgánico o una base mineral, como hidróxido sódico,  
55 hidróxido potásico o hidróxido de litio.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde:

- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son N o CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>11</sub>-A<sub>14</sub> puedan ser simultáneamente N;
- 60 - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos una pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
- A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;

## ES 2 789 449 T3

- R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o (di)cicloalquilC(3-6)-amino con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
- 5 - R<sub>4</sub> es H;
- R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
- 10 - los R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> restantes son independientemente H, halógeno, alcoxi C(1-3) o alquilo C(1-6), estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F; y
- R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
- y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano.
- 15

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde :

- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son respectivamente CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>;
- A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos una pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> es N;
- 20 - A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o (di)cicloalquilC(3-6)-amino con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
- 25 - R<sub>4</sub> es H;
- R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
- 30 - los R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> restantes son independientemente H, halógeno, alcoxi C(1-3) o alquilo C(1-6), estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituido con uno o más F; y
- R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
- y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano.
- 35

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde :

- A<sub>11</sub> o A<sub>14</sub> es N, siendo CR<sub>11</sub> o CR<sub>14</sub> la restante posición A;

## ES 2 789 449 T3

- A<sub>12</sub> y A<sub>13</sub> son respectivamente CR<sub>12</sub> y CR<sub>13</sub>;
  - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> es N;
  - A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- 5
- R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o (di)cicloalquilC(3-6)-amino con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
  - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
  - R<sub>4</sub> es H;
- 10
- R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
  - el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
  - los R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> restantes son independientemente H, halógeno, alcoxi C(1-3) o alquilo C(1-6), estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F; y
- 15
- R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
  - y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano.
- 20
- En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde :
- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son respectivamente CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>;
  - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
  - A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- 25
- R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), todos los átomos de carbono del grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más F o metilo;
  - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
  - R<sub>4</sub> es H;
  - R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3);
- 30
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
  - los R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> restantes son independientemente H, halógeno, alcoxi C(1-3) o alquilo C(1-6);
  - R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F;
- 35
- y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o arilo C(6-10), todos los átomos de carbono del grupo alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F.

## ES 2 789 449 T3

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde:

- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son respectivamente CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>;
- A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> es N;
- 5 - A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- R<sub>1</sub> es ciclopropilmetilo, todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
- R<sub>4</sub> es H;
- 10 - R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, metilo, isopropilo u oxetanilmetilo;
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
- los restantes R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente H, Cl, F, metoxi, metilo o hidroximetilo;
- R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;
- 15 - y R<sub>16</sub> es metilo, etilo, CF<sub>3</sub>, propilo, isobutilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o fenilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde :

- A<sub>11</sub> o A<sub>14</sub> es N, siendo CR<sub>11</sub> o CR<sub>14</sub> la restante posición A;
- A<sub>12</sub> y A<sub>13</sub> son respectivamente CR<sub>12</sub> y CR<sub>13</sub>;
- 20 - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
- A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
- R<sub>4</sub> es H;
- 25 - R<sub>5</sub> es H;
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
- los R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> restantes son H;
- R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F;
- 30 - y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F.



En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde :

- A<sub>11</sub> o A<sub>14</sub> es N, siendo CR<sub>11</sub> o CR<sub>14</sub> la restante posición A;
- A<sub>12</sub> y A<sub>13</sub> son respectivamente CR<sub>12</sub> y CR<sub>13</sub>;
- 5 - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
- A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- R<sub>1</sub> es ciclopropilmetilo;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
- 10 - R<sub>4</sub> es H;
- R<sub>5</sub> es H;
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
- los restantes R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> son H;
- R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub>;
- 15 - y R<sub>16</sub> es metilo o CF<sub>3</sub>.

La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o (di)cicloalquilC(3-6)-amino con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo.

20 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) con todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo.

25 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sup>1</sup> es ciclopropilmetilo, (metilciclopropil)metilo, (difluorociclopropil)metilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sup>1</sup> es ciclopropilmetilo.

30 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente son H.

La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>4</sub> es H.

35 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3).

En otra realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, metilo, isopropilo u oxetanilmetilo.

40 En otra realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H o alquilo C(1-6).

En otra realización, R<sub>5</sub> en la Fórmula I es H.

45 En otra realización, R<sub>5</sub> en la Fórmula I es metilo o isopropilo.

En otra realización, R<sub>5</sub> en la Fórmula I es hidroxietilo.

En otra realización, R<sub>5</sub> en la Fórmula I es metoxietilo.

En otra realización, R<sub>5</sub> en la Fórmula I es oxetanilmetilo.

5 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde uno de los grupos R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> es el grupo sulfonilo con R<sup>1</sup> ligado a él y los otros incluyendo R<sub>6</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente H o alquilo C(1-6).

La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde uno de los grupos R<sub>8</sub> es el grupo sulfonilo con R<sup>1</sup> ligado a él y R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente H o alquilo C(1-6).

10 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde uno de los grupos R<sub>8</sub> es el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> ligado a él y R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente H o metilo.

En otra realización, el grupo sulfonilo está representado por R<sub>8</sub>, es decir el grupo sulfonilo está ligado a la posición para del anillo arílico.

15 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente H, halógeno, alcoxi C(1-3) o alquilo C(1-6).

20 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente H, Cl, F, metoxi o metilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente H.

25 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente Cl.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente F.

30 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente metoxi.

35 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>11</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente metilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son átomos de carbono.

40 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>11</sub> o A<sub>14</sub> es nitrógeno, siendo un carbono la restante posición A.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>7</sub> o A<sub>9</sub> es N, siendo un carbono la restante posición A.

45 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>6</sub> o A<sub>10</sub> es N, siendo un carbono la restante posición A.

50 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>6</sub> y A<sub>10</sub> es N, siendo un carbono la restante posición A.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>7</sub> y A<sub>9</sub> es N, siendo un carbono la restante posición A.

55 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>6</sub> y A<sub>9</sub> o A<sub>7</sub> y A<sub>10</sub> es N, siendo un carbono las restantes posiciones A.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>6</sub> y A<sub>7</sub> o A<sub>9</sub> y A<sub>10</sub> es N, siendo un carbono las restantes posiciones A.

60 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde A<sub>11</sub> o A<sub>14</sub> y A<sub>7</sub> o A<sub>9</sub> es N, siendo un carbono las restantes posiciones A.

65 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;

y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano.

5 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F;

y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o arilo C(6-10), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F.

10 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;

15 y R<sub>16</sub> es metilo, CF<sub>3</sub>, etilo, propilo, isobutilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o fenilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son ambos CF<sub>3</sub>.

20 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde bien R<sub>15</sub> o bien R<sub>16</sub> es CF<sub>3</sub>.

25 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o arilo C(6-10), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es metilo, CF<sub>3</sub>, etilo, propilo, isobutilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o fenilo.

30 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6) con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es metilo, CF<sub>3</sub>, etilo, propilo, isobutilo o 3-metilbutilo.

35 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es cicloalquilo C(3-6).

40 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es ciclopropilo o ciclopentilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3).

45 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es arilo C(6-10).

50 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es fenilo.

55 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o arilo C(6-10), con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F.

60 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es metilo, CF<sub>3</sub>, etilo, propilo, isobutilo, 3-metilbutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo o fenilo.

65 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6) con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es metilo, CF<sub>3</sub>, etilo, isobutilo, propilo o 3-metilbutilo.

5 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es cicloalquilo C(3-6).

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es ciclopentilo.

10 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3).

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

15 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es arilo C(6-10).

20 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es fenilo.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es H, R<sub>15</sub> es ciclopropilo y R<sub>16</sub> es ciclopropilo.

25 En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R<sub>5</sub> es metilo o isopropilo, R<sub>15</sub> es CF<sub>3</sub> y R<sub>16</sub> es CF<sub>3</sub>.

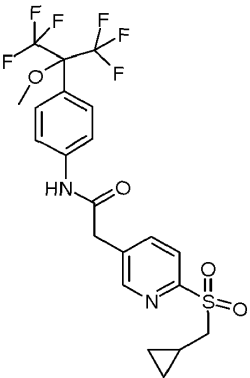
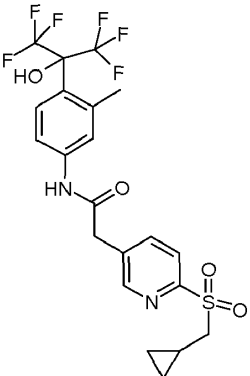
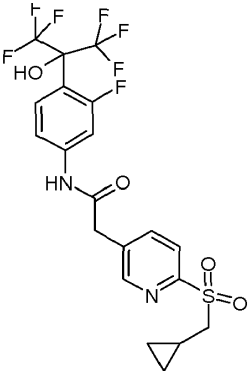
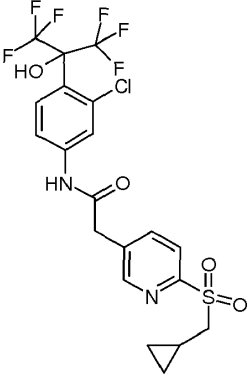
30 La invención también se refiere a lo compuestos en lo que todas las definiciones específicas para A<sub>6</sub> a A<sub>10</sub>, A<sub>11</sub> a A<sub>14</sub>, R<sub>1</sub> a R<sub>16</sub>, y todos los grupos sustituyentes en los diversos aspectos de las invenciones definidas aquí anteriormente se presentan en cualquier combinación dentro de la definición del compuesto de Fórmula I.

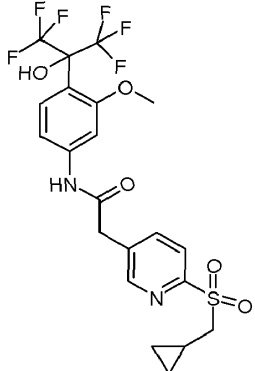
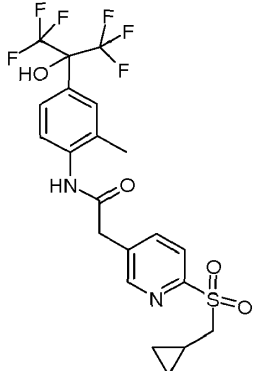
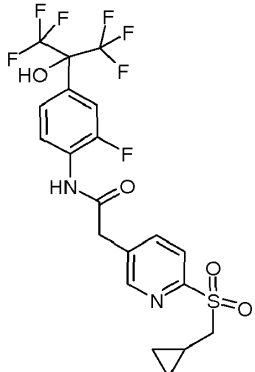
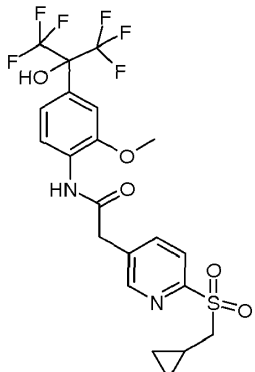
35 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen un pIC<sub>50</sub> alrededor de 5 o superior. En otro aspecto más, la invención se refiere a según la Fórmula I con un pIC<sub>50</sub> de más de 6. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I con un pIC<sub>50</sub> de más de 7.

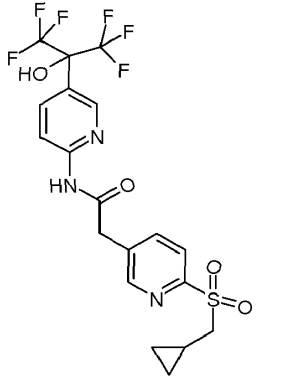
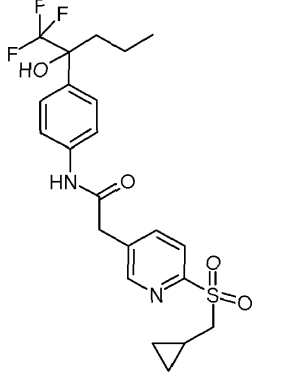
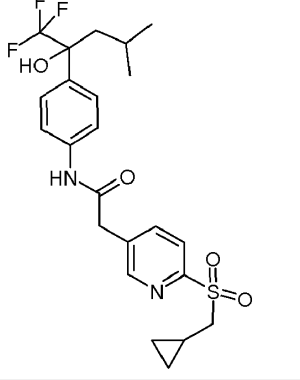
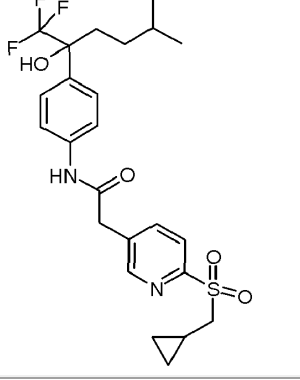
En otro aspecto más, la invención reside en los compuestos según la Fórmula I seleccionados según se describe en los ejemplos **1** a **39**.

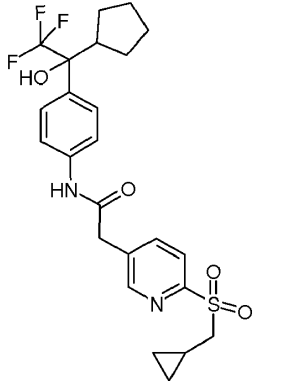
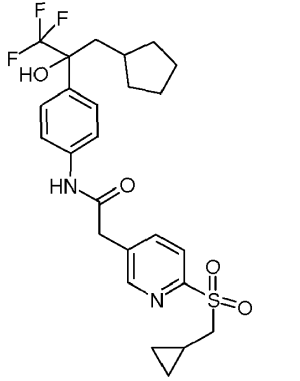
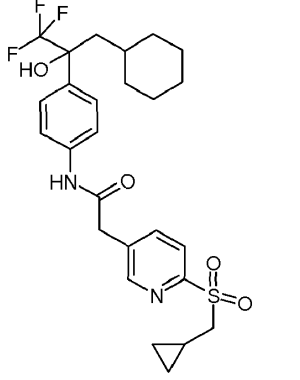
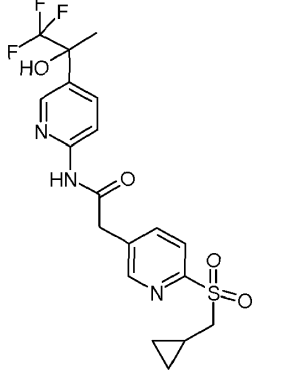
Entre los compuestos según la invención, se pueden mencionar especialmente los compuestos posteriores:

N°	Estructura	Nombre IUPAC
1		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida

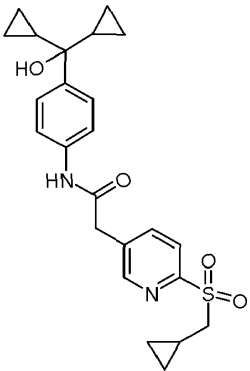
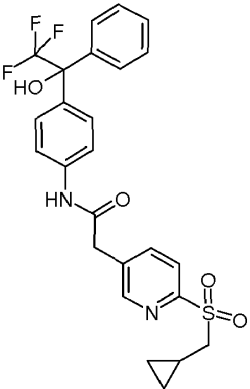
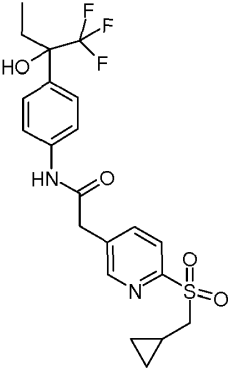
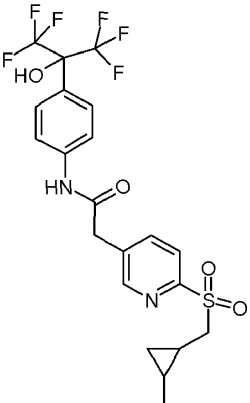
N°	Estructura	Nombre IUPAC
2		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
3		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[3-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
4		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[3-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
5		N-[3-cloro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]acetamida

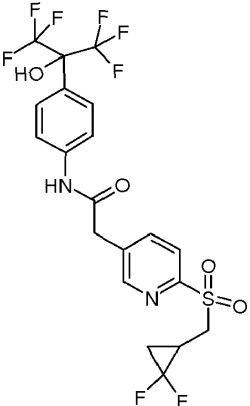
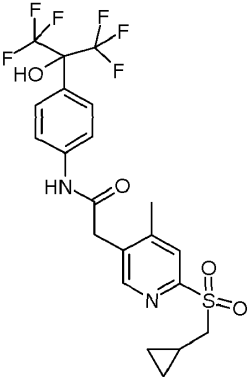
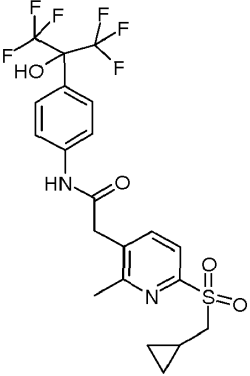
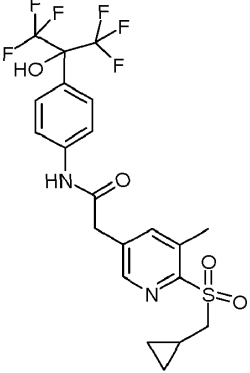
N°	Estructura	Nombre IUPAC
6		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[3-metoxi-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
7		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
8		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
9		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-metoxi-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida

N°	Estructura	Nombre IUPAC
10		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-2-piridil]acetamida
11		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)butil]fenil]acetamida
12		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-3-metil-1-(trifluorometil)butil]fenil]acetamida
13		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-4-metil-1-(trifluorometil)pentil]fenil]acetamida

N°	Estructura	Nombre IUPAC
14		N-[4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]acetamida
15		N-[4-[1-(ciclopentilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]acetamida
16		N-[4-[1-(ciclohexilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]acetamida
17		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-2-piridil]acetamida

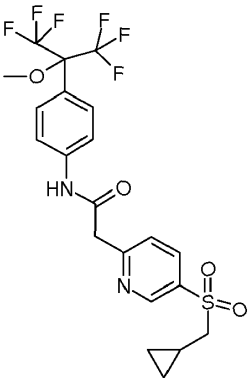
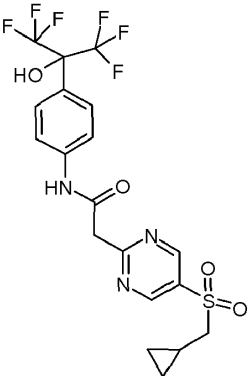
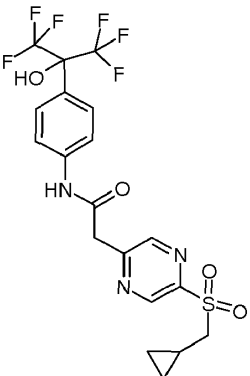
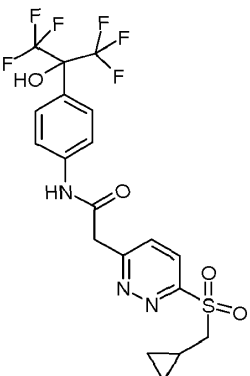


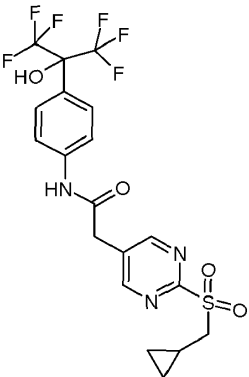
N°	Estructura	Nombre IUPAC
18		2-[6-(ciclopropilmetilsulfoni)-3-piridil]-N-[4-[diciclopropil(hidroxi)metil]fenil]acetamida
19		2-[6-(ciclopropilmetilsulfoni)-3-piridil]-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil]acetamida
20 (-)-20 (+)-20		<p>20: 2-[6-(ciclopropilmetilsulfoni)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]fenil]acetamida (racemato)</p> <p>(-)-20: (-)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfoni)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero levógiro)</p> <p>(+)-20: (+)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfoni)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero dextrógiro)</p>
21		2-[6-[(2-metilciclopropil)metilsulfoni]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida

N°	Estructura	Nombre IUPAC
<p>22</p> <p>(+)-22</p> <p>(-)-22</p>		<p>22: 2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (racemato)</p> <p>(+)-22: (+)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero dextrógiro)</p> <p>(-)-22: (-)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero levógiro)</p>
<p>23</p>		<p>2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-4-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida</p>
<p>24</p>		<p>2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida</p>
<p>25</p>		<p>2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-5-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida</p>

N°	Estructura	Nombre IUPAC
26		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
27		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxietoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
28		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-hidroxietoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
29		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonyl)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida

N°	Estructura	Nombre IUPAC
30		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonyl)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-isopropoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
31		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonyl)-2-piridil]-N-[3-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
32		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonyl)-2-piridil]-N-[3-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
33		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonyl)-2-piridil]-N-[4-[dicropropil(hidroxi)metil]fenil]acetamida

N°	Estructura	Nombre IUPAC
34		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
35		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)pirimidin-2-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
36		2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)piracin-2-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida
37		2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)piridacin-3-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida

N°	Estructura	Nombre IUPAC
38		2-[2-(ciclopropilmetilsulfonyl)pirimidin-5-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales, que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula I en la presente incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique otra cosa.

5 Los compuestos de Fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisómeras. Se entiende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de Fórmula I así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención.

10 Las mezclas diastereoisómeras se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar al convertir la mezcla enantiómera en una mezcla diastereoisómera mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej. un adyuvante quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separar los diastereoisómeros y convertir (p. ej. hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

15 El experto identificará que los valores de IC50 deseables dependen del compuesto probado. Por ejemplo, un compuesto con un valor de IC50 menor de  $10^{-5}$  M se considera generalmente como un candidato para la selección de fármacos. Preferiblemente, este valor es menor de  $10^{-6}$  M. Sin embargo, un compuesto que tenga un valor de IC50 superior, pero sea selectivo para el receptor particular, puede ser un candidato aún mejor.

20 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de ROR $\gamma$ . La modulación de la actividad de ROR $\gamma$  se puede medir usando, por ejemplo, estudios de desplazamiento de ligandos biofísicos (naturales), ensayos bioquímicos AlphaScreen o FRET, ensayos celulares de gen indicador GAL4, ensayo celular de promotor-indicador de IL-17 o ensayos funcionales ELISA de IL-17 usando, por ejemplo, esplenocitos de ratón o células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) cultivadas bajo condiciones de polarización de TH17.

25 En estos ensayos, la interacción de un ligando con ROR $\gamma$  se puede determinar al medir, por ejemplo, la interacción modulada por ligandos de péptidos derivados de cofactores con el dominio de unión al ligando de ROR $\gamma$ , o medir los productos génicos de la transcripción mediada por ROR $\gamma$  modulada por ligandos usando, por ejemplo, ensayos de informadores de luciferasa o ensayos de ELISA de IL-17.

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

35 La invención incluye además un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más de otros fármacos.

40 Las composiciones incluyen, p. ej., las adecuadas para la administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, tópica, nasal, local o rectal, y similares, todas en formas de dosificación unitarias para la administración.

45 Para la administración oral, el ingrediente activo se puede presentar como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones, y similares.

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención se puede presentar en recipientes de dosis unitaria o múltiples dosis, p. ej. líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales y

ampollas sellados, y también se puede almacenar en un estado criosecado (liofilizado) que requiere solamente la adición de un portador líquido estéril, p. ej. agua, antes del uso.

5 Mezclado con estos excipientes farmacéuticamente aceptables, el agente activo se puede comprimir en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, comprimidos, o se puede procesar en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables, el agente activo se puede aplicar como una composición fluida, p. ej. como una preparación para inyección, en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un aerosol, p. ej. un aerosol nasal.

10 Para elaborar unidades de dosificación sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Portadores adecuados con los que se puede administrar el agente activo de la invención como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o sus mezclas, usados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, se pueden usar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

15 La invención incluye además una composición farmacéutica, según se describe anteriormente en la presente, en combinación con material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el uso de la composición para el uso según se describe anteriormente en la presente.

20 La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una de sus composiciones farmacéuticas, pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración y la edad y la condición del sujeto individual al que se va a administrar el medicamento.

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

30 Los compuestos según la invención se pueden usar en terapia.

35 Un aspecto adicional de la invención reside en los compuestos según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RORγ o afecciones mediadas por RORγ.

Los compuestos según la invención se pueden usar en un medicamento.

40 Otro aspecto de la invención reside en los compuestos que tienen la Fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, en particular las enfermedades en las que representan un papel importante células TH17 y células diferentes a TH17, que expresan citocinas significativas de TH17. Estas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis, el enteropatía inflamatoria, la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple.

45 En otro aspecto, los compuestos que tienen la Fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las que representan un papel importante células TH17 y/o células diferentes a TH17, que expresan citocinas significativas de TH17, tales como, pero no limitadas a, enfermedades respiratorias, osteoartritis y asma. Además, los compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la Fórmula general I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades infecciosas en las que representan un papel importante células TH17 y/o células diferentes a TH17, que expresan citocinas significativas de TH17, tales como, pero no limitadas a, leishmaniosis mucosa.

50 Los compuestos que tienen la Fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para el tratamiento de otras enfermedades en las que representan un papel importante células TH17 y/o células diferentes a TH17, que expresan citocinas significativas de TH17, tales como, pero no limitadas a, enfermedad de Kawasaki y tiroiditis de Hashimoto.

55 En otro aspecto más, la invención reside en los compuestos que tienen la Fórmula general I para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, la enteropatía inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la artritis reumatoide, el asma, la osteoartritis, la enfermedad de Kawasaki, la tiroiditis de Hashimoto, el cáncer y la leishmaniosis mucosa.

60 En otro aspecto, los compuestos según la invención se pueden usar en terapias para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, la enteropatía inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la artritis reumatoide, el asma, la osteoartritis, la enfermedad de Kawasaki, la tiroiditis de Hashimoto, el cáncer y la leishmaniosis mucosa.

65

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

En otro aspecto más, los compuestos según la invención se pueden usar para tratar la enteropatía inflamatoria.

5 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

## EJEMPLIFICACIÓN

Según se representa en los Ejemplos posteriores, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos para un experto en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, según se describe en la presente memoria.

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN GENERALES

Los compuestos descritos en la presente, incluyendo los compuestos de Fórmula general I, las unidades constitutivas II, III, IV y V se pueden preparar fácilmente según los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o sus modificaciones, usando materias primas, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. Muchas de las reacciones también se pueden llevar a cabo bajo condiciones de microondas o usando calentamiento convencional o utilizando otras tecnologías tales como reactivos/eliminadores en fase sólida o química de flujos. Por ejemplo, las reacciones de hidrogenación se pueden realizar usando un aparato de química de flujo continuo tal como el H-Cube Pro® de la compañía ThalesNano Nanotechnology de Budapest, Hungría. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por sí mismas para los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle.

Por ejemplo, cuando se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc. específicos, se entiende que se pueden usar y se incluyen dentro del alcance de la presente invención otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc. adecuados. Por otra parte, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán evidentes para una persona de experiencia normal en la técnica a la luz de los siguientes esquemas y ejemplos. En los casos en los que los productos intermedios y los productos finales sintéticos contengan grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico que puedan interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del producto intermedio. Métodos para la selección, la introducción y la retirada posterior de grupos protectores son bien conocidos para los expertos en la técnica. Los compuestos obtenidos al usar las secuencias de reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Los compuestos se pueden purificar al usar cualquiera de los métodos de purificación de compuestos orgánicos, por ejemplo, cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina, usando diferentes disolventes en relaciones adecuadas. Todos los posibles estereoisómeros se prevén dentro del alcance de la invención. En el análisis posterior, las variables tienen el significado indicado anteriormente a menos que se indique otra cosa.

Las abreviaturas usadas en estos detalles experimentales se listan posteriormente y las adicionales se deben considerar conocidas para un experto en la técnica de la síntesis química.

Las abreviaturas usadas en la presente son como sigue: **HATU**: Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; **DMF**: Dimetilformamida; **DiPEA**: Diisopropiltilamina; **DMAP**: 4-(dimetilamino)piridina; **CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>**, **DCM**: diclorometano; **DCC**: N,N'-Diciclohexilcarbodiimida; **mCPBA**: Ácido 3-cloroperóxibenzoico; **TFA**: Ácido trifluoroacético; **TFAA**: Anhídrido trifluoroacético; **THF**: Tetrahidrofurano; **DMSO**: Dimetilsulfóxido; **PTSA**: ácido p-toluenosulfónico; **PyBOP**: Hezafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; **EtOH**: Etanol; **DIAD**: Azodicarboxilato de diisopropilo; **TLC**: Cromatografía en capa fina; **Pd(dba)<sub>2</sub>**: Bis(dibencilidenacetona)paladio(0); **PPh<sub>3</sub>**: Trifenilfosfina; **NMP**: N-Metil-2-pirrolidinona; **EDCI**: Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; **n-BuLi**: n-Butil-litio; **TBAF**: Fluoruro de tetra-N-butilamonio; **TMS**: Trimetilsililo; **NBS**: N-bromosuccinimida; **AIBN**: 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); **DCE**: dicloroetano; **TMSCN**: Cianuro de trimetilsililo; **EtOAc**: acetato de etilo; **ACN**, **CH<sub>3</sub>CN**: acetonitrilo; **TA**: temperatura ambiente; **MeOH**: metanol; **Et<sub>3</sub>N**, **TEA**: trietilamina; **NaIO<sub>4</sub>**: peryodato sódico; **K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**: carbonato potásico; **MgSO<sub>4</sub>**: sulfato magnésico; **NaBH<sub>3</sub>CN**: cianoborohidruro sódico; **NaCl**: cloruro sódico; **NaHCO<sub>3</sub>**: bicarbonato sódico; **Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**: carbonato sódico; **Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**: sulfato sódico; **Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>**: sulfito sódico; **NH<sub>4</sub>Cl**: cloruro amónico; **NH<sub>4</sub>OAc**: acetato amónico; **TMSCF<sub>3</sub>**: Trifluorometiltrimetilsilano; **CsF**: Fluoruro de cesio; **H<sub>2</sub>O**: agua; **HCl**: ácido clorhídrico; **CuOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>**: trifluorometanosulfonato de cobre(I); **Cu<sub>2</sub>O**: óxido de cobre(I); **NaOMe**: metóxido sódico; **NaOH**: hidróxido sódico; **NH<sub>4</sub>OH**: hidróxido amónico; **SOCl<sub>2</sub>**: cloruro de tionilo; **Et<sub>2</sub>O**: éter dietílico; **DBU**: 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina; **KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>**: dihidrogenofosfato potásico; **TES**: trietilsililo; **AlMe<sub>3</sub>**: trimetilaluminio; **Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**: bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0); **ZnF<sub>2</sub>**: difluorocinc; **TES**: trietilsililo.

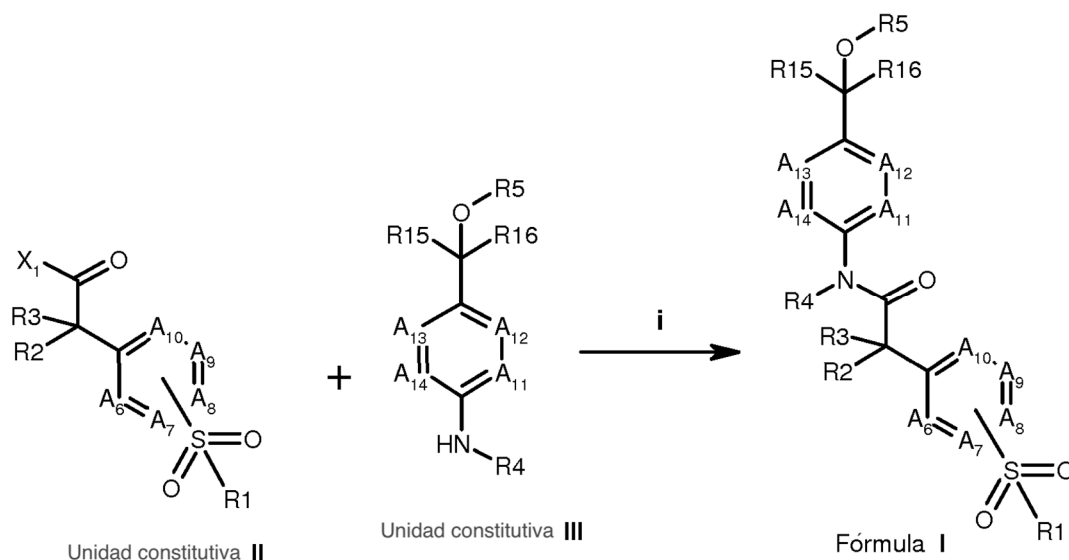
Los nombres químicos son nombres de la IUPAC preferidos, generados usando Accelrys Draw 4.1.



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

## PROCEDIMIENTOS GENERALES

### Esquema 1:



5

### **Condiciones:** i) EDCI, DMAP, DCM.

El Esquema 1 muestra dos vías alternativas para la preparación de derivados de Fórmula I en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>8</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub>, A<sub>11</sub>, A<sub>12</sub>, A<sub>13</sub> y A<sub>14</sub> son según se definen para los compuestos de Fórmula I.

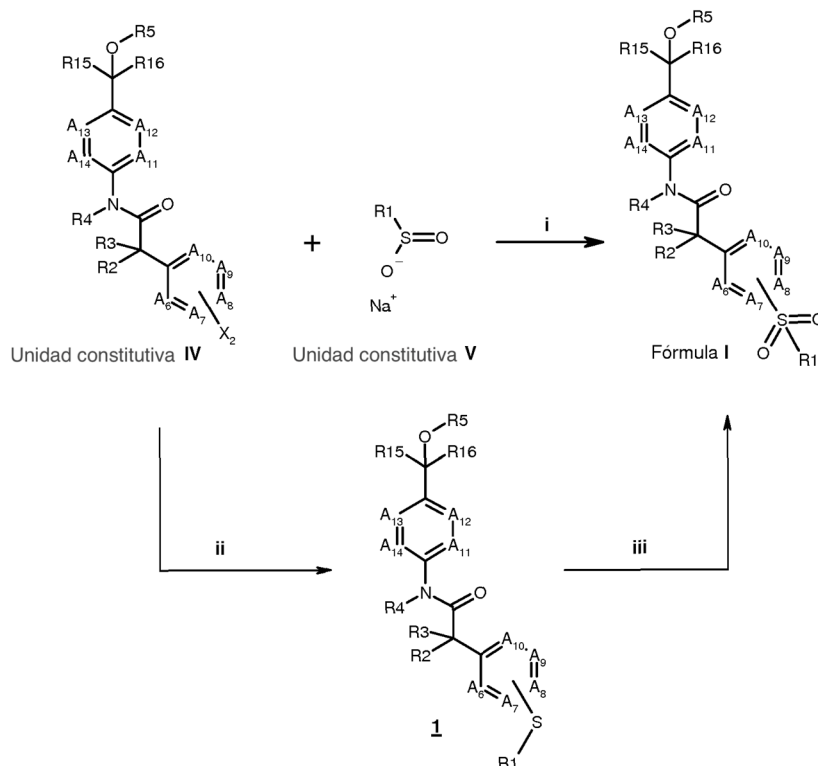
10 Los compuestos de la invención se pueden obtener, por ejemplo, mediante una reacción de acoplamiento amídico entre un derivado de ácido fenilacético de la unidad constitutiva II (X<sub>1</sub> = OH) y un derivado de anilina de la unidad constitutiva III, usando un reactivo de acoplamiento tal como EDCI, HATU, DCC o PyBOP o similares, en presencia de una base adecuada tal como DiPEA o DMAP. Habitualmente, la reacción se realiza a temperatura ambiente, pero se podría calentar en ciertos casos hasta 60°C bajo irradiación de microondas.

15 Alternativamente, el derivado de ácido fenilacético de la unidad constitutiva II (X<sub>1</sub> = OH) se puede convertir en un derivado de cloruro de acilo de la unidad constitutiva II (X<sub>1</sub> = Cl), usando, por ejemplo, SOCl<sub>2</sub> o cloruro de oxalilo. El derivado de cloruro de acilo obtenido de la unidad constitutiva II (X<sub>1</sub> = Cl) se puede acoplar con un derivado de anilina de la unidad constitutiva III en presencia de una base adecuada tal como Et<sub>3</sub>N o similar.

20 Alternativamente, cuando R<sub>5</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, la unidad constitutiva III en la que el grupo hidroxilo en R<sub>5</sub> está protegido como un acetal, tal como un grupo tetrahidropiran-2-ilo, se puede condensar con la unidad constitutiva II según se describe anteriormente seguido por la desprotección del grupo protector bajo condiciones ácidas para proporcionar los derivados de Fórmula I.

25

## Esquema 2:



5 Condiciones: i)  $\text{CuOSO}_2\text{CF}_3$ , 1,2-diaminociclohexano, DMSO,  $125^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{R}_1\text{SH}$ , NaOMe, MeOH,  $85^\circ\text{C}$ , tubo sellado; iii) mCPBA, DCM,  $0^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  TA.

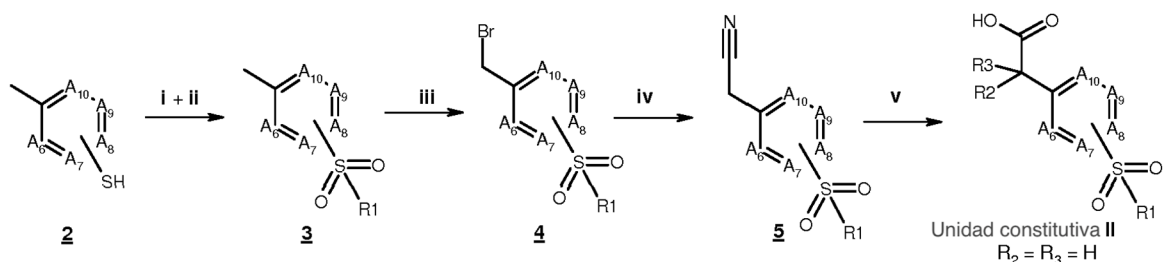
El Esquema 2 muestra dos vías alternativas para la preparación de derivados de Fórmula I en donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $\text{A}_6$ ,  $\text{A}_7$ ,  $\text{A}_8$ ,  $\text{A}_9$ ,  $\text{A}_{10}$ ,  $\text{A}_{11}$ ,  $\text{A}_{12}$ ,  $\text{A}_{13}$  y  $\text{A}_{14}$  son según se definen para los compuestos de Fórmula I.

10 Los compuestos de la invención se pueden obtener, por ejemplo, mediante el acoplamiento de un derivado de haluro de heteroarilo ( $\text{X}_2 = \text{I}$ , Br o Cl) de la unidad constitutiva IV y un derivado de sal de ácido sulfínico de la unidad constitutiva V tal como sulfinato sódico, usando un catalizador de cobre(I) tal como complejo de trifluorometanosulfonato de cobre(I)-benceno, yoduro de cobre(I) o similares, en presencia de un ligando adecuado tal como trans-1,2-diaminociclohexano, fenantrolina, dimetilimidazolidinona o similares. La reacción se realiza al calentar la mezcla en un  
15 disolvente polar tal como DMSO, DMF o similares a una temperatura entre  $80$  y  $140^\circ\text{C}$  usando microondas o condiciones de calentamiento convencionales.

Alternativamente, ciertos derivados de cloruro de heteroarilo ( $\text{X}_2 = \text{Cl}$ ) de la unidad constitutiva IV se pueden tratar con un tiol  $\text{R}_1\text{SH}$ , en donde  $\text{R}^1$  tiene el significado que se describe previamente, en presencia de una base tal como metóxido sódico o similares, para dar el correspondiente derivado de tioéter **1**, que tras la oxidación usando mCPBA o similares puede proporcionar derivados de la invención que tienen la Fórmula I.  
20

Alternativamente, cuando  $\text{R}_5 = \text{H}$ , el grupo hidroxilo de la unidad constitutiva IV se puede proteger como éter silílico, tal como TES o similares. La desprotección posterior, por ejemplo mediante tratamiento con una fuente de fluoruro tal como TBAF, proporciona los derivados de Fórmula I en donde  $\text{R}_5 = \text{H}$ .  
25

**Esquema 3:**



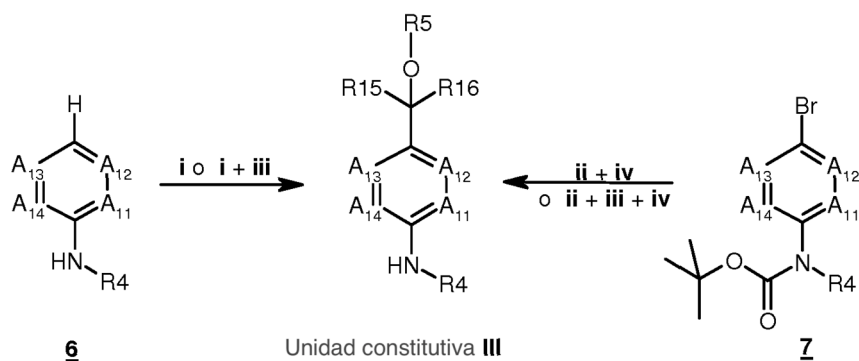
**Condiciones** ( $R_2, R_3 = H$ ): i) haluro de alquilo,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ ; ii) mCPBA, DCM,  $0^\circ C \rightarrow TA$ ; iii) NBS, AIBN, DCE,  $70^\circ C$ ; iv)  $TMSCN$ , TBAF,  $CH_3CN$ , reflujo; v) NaOH, reflujo.

5 El Esquema 3 muestra un método general para la preparación de la unidad constitutiva II, en donde  $R_2 = R_3 = H$  y  $R_1, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{10}$  son según se definen para compuestos de Fórmula I.

10 Los derivados tiólicos **2** se pueden alquilar en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico y oxidarse usando mCPBA, por ejemplo, para dar los correspondientes derivados sulfónicos **3**, que tras la bromación radicalica con NBS en presencia de un iniciador radicalico tal como AIBN proporcionan derivados de bromuro **4**. Estos derivados de bromuro se pueden convertir en los correspondientes derivados de nitrilo **5** al tratarlos con una fuente de cianuro tal como  $TMSCN$  o cianuro potásico o similares. Si se usa  $TMSCN$ , se requiere añadir una fuente de fluoruro tal como TBAF o similares para generar el nucleófilo de cianuro in situ. La hidrólisis de los derivados de nitrilo **5** puede proporcionar los correspondientes derivados de ácido carboxílico de la unidad constitutiva II en donde  $R_2$  y  $R_3$  son H.

15 Algunas de las unidades constitutivas II están disponibles comercialmente, son conocidas o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

20 **Esquema 4:**



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

25 El Esquema 4 muestra dos métodos generales para la preparación de derivados de (4-aminofenil)metanol de la unidad constitutiva III, en donde  $R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, A_{11}, A_{12}, A_{13}$  y  $A_{14}$  son según se definen para los compuestos de Fórmula I.

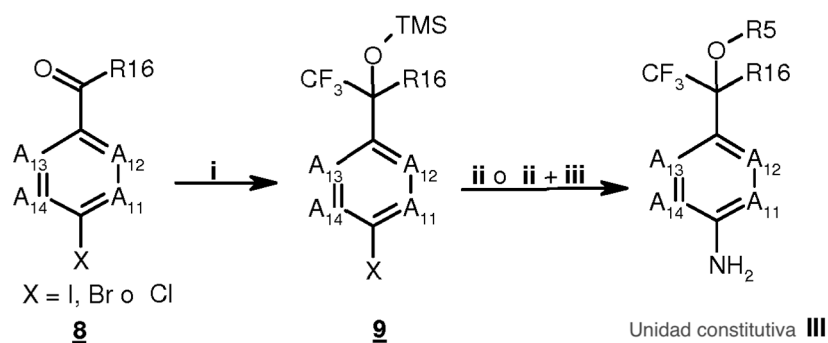
30 Si  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son ambos  $CF_3$ , entonces el calentamiento de los derivados de anilina **6** en hidrato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona como disolvente en un tubo sellado en un microondas proporciona en una etapa derivados de 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol ( $R_5 = H$ ) de la unidad constitutiva III.

35 Alternativamente, el resto 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol se puede introducir al tratar derivados de bromoanilina (protegidos en N) adecuados **7** con  $n$ -butil-litio para formar el correspondiente producto intermedio litiado, que a continuación se puede convertir mediante tratamiento con 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona gaseosa seguido por desprotección del resto amina en los derivados de 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol deseados ( $R_5 = H$ ) de la unidad constitutiva III. Este método también se puede usar para la introducción de otros alcoholes terciarios,

al usar, p. ej., dicitropilmetanona seca, 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanona seca o similares, como la cetona correspondiente.

- 5 Los derivados de alcohol de la unidad constitutiva III ( $R_5 = H$ ) se pueden convertir, por ejemplo, bajo condiciones de Mitsunobu, usando, p. ej., DIAD,  $PPh_3$ , DMAP y un alcohol adecuado, en los correspondientes derivados de éter de la unidad constitutiva III ( $R_5 =$  p. ej. alquilo, cicloalquilo).

### Esquema 5



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

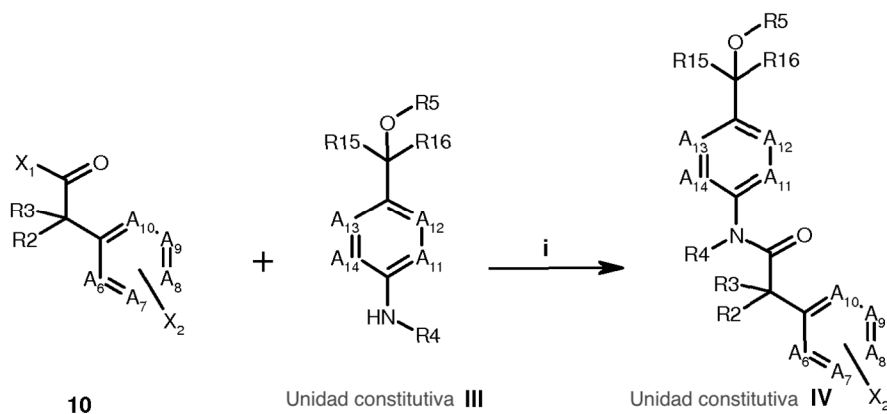
El Esquema 5 muestra un método general alternativo para la preparación de derivados de 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanol de la unidad constitutiva III, en donde  $R_5$ ,  $R_{16}$ ,  $A_{11}$ ,  $A_{12}$ ,  $A_{13}$  y  $A_{14}$  tienen el significado que se describe previamente y  $R_{15}$  es  $CF_3$ .

- 15 Los derivados de haluro de arilo o heteroarilo **8** ( $X = I, Br$  o  $Cl$ ) se pueden convertir a través de una trifluorometilación catalizada por fluoruro de cesio o TBAF en los correspondientes derivados de 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanol protegidos con TMS **9**, que se pueden transformar en los correspondientes derivados de 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetanol **III** ( $R_5 = H$ ) mediante una aminación catalizada por cobre, usando  $Cu_2O$ , por ejemplo, en presencia de amoníaco. Estos derivados alcohólicos de la unidad constitutiva III se pueden convertir, a modo de ejemplo, bajo
- 20 condiciones de Mitsunobu, usando, p. ej., DIAD,  $PPh_3$ , DMAP y un alcohol adecuado, en los correspondientes derivados de éter de la unidad constitutiva III ( $R_5 =$  p. ej. alquilo, cicloalquilo).

Alternativamente, cuando en la unidad constitutiva III  $R_5$  contiene un grupo hidroxilo, este grupo se puede proteger como un acetal, por ejemplo, tal como un grupo tetrahidropiran-2-ilo.

- 25 Algunas de las unidades constitutivas III están disponibles comercialmente, son conocidas o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

## Esquema 6



Condiciones: i) EDCI, DMAP, DCM.

- 5 El Esquema 6 muestra dos métodos generales para la preparación de derivados de la unidad constitutiva **IV**, en donde  $X_2$  es Cl, Br o I y  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_{15}, R_{16}, A_6, A_7, A_8, A_9, A_{10}, A_{11}, A_{12}, A_{13}$  y  $A_{14}$  son según se definen para compuestos de Fórmula I.

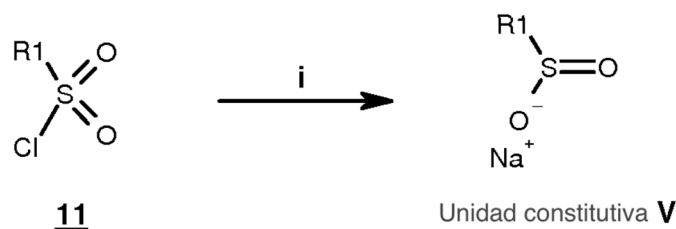
10 Las unidades constitutivas **IV** se pueden preparar mediante una reacción de acoplamiento amídico entre un derivado de ácido carboxílico **10** ( $X_1 = OH$ ) y un derivado de anilina de la unidad constitutiva **III**, usando un reactivo de acoplamiento tal como EDCI, HATU, DCC o PyBOP o similares, en presencia de una base adecuada tal como DiPEA o DMAP.

15 Alternativamente, el derivado de ácido carboxílico **10** ( $X_1 = OH$ ) se puede convertir en un derivado de cloruro de acilo de **10** ( $X_1 = Cl$ ), usando, por ejemplo,  $SOCl_2$  o cloruro de oxalilo. El derivado cloruro de acilo de **10** ( $X_1 = Cl$ ) obtenido se puede acoplar con un derivado de anilina de la unidad constitutiva **III** según se define para los compuestos de Fórmula I, en presencia de una base adecuada tal como  $Et_3N$  o similares.

20 Alternativamente, un derivado **10** de éster ( $X_1 = OMe$ ) se puede condensar con un derivado de anilina de la unidad constitutiva **III** en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como  $AlMe_3$  o similares, para proporcionar las unidades constitutivas **IV**.

25 Alternativamente, cuando  $R_5 = H$ , la unidad constitutiva **III** se puede proteger como éter silílico, tal como TES o similares. Como consecuencia, las unidades constitutivas **IV** resultantes también se pueden proteger.

## Esquema 7



Condiciones: i)  $Na_2SO_3, NaHCO_3, H_2O, 50^\circ C$ .

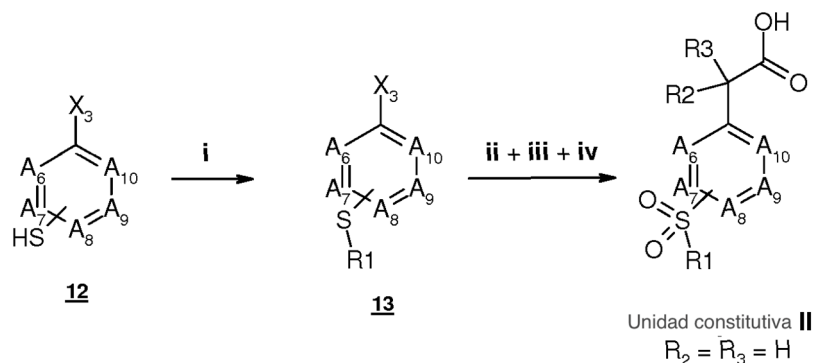
- 30 El Esquema 7 muestra un esquema de reacción general para la preparación de unidades constitutivas **V** en donde  $R_1$  tiene el significado que se describe previamente.

Los derivados de cloruro de sulfonilo **11** se pueden convertir en derivados de sulfinato sódico de la unidad constitutiva **V** mediante tratamiento con sulfito sódico en agua en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato sódico.

35

Algunas de las unidades constitutivas **V** están disponibles comercialmente, son conocidas o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

### Esquema 8



5

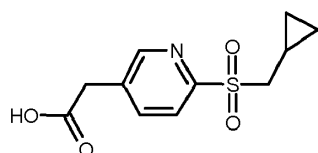
**Condiciones** ( $R_2, R_3 = \text{H}$ ): i) haluro de alquilo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{DMF}$ ; ii)  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{OCH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ ,  $\text{ZnF}_2$ ,  $\text{DMF}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , microondas; iii) mCPBA,  $\text{DCM}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$ ; iv)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{MeOH}$ .

Los derivados de tiol **12** se pueden alquilar en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico para dar los correspondientes derivados de tioéter **13** sustituidos con un halógeno  $\text{X}_3 = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$ . Estos derivados de haluro se pueden convertir en los correspondientes derivados de ácido carboxílico de la unidad constitutiva **II** en donde  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son  $\text{H}$  mediante un acoplamiento de Heck con terc-butil-(1-metoxivinilo)-dimetil-silano catalizado, por ejemplo, mediante  $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$  y  $\text{ZnF}_2$ , seguido por la oxidación del tioéter en la sulfona e hidrólisis del éster.

Algunas de las unidades constitutivas **II** están disponibles comercialmente, son conocidas o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

### Unidad constitutiva II-1

**II-1**: ácido 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]acético.



**i)** Se añadió (bromometil)ciclopropano (2,48 ml) a una suspensión de 5-metilpiridino-2-tiol (3 g) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,59 g) en  $\text{ACN}$  (30 ml). Después de agitar durante la noche a TA, la mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en  $\text{DCM}$ , se lavó con agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida para obtener 4,35 g de la 2-(ciclopropilmetilsulfanyl)-5-metil-piridina.  $\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$  180,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**ii)** Se añadió en porciones mCPBA (9,94 g) a una solución enfriada ( $0^\circ\text{C}$ ) del producto obtenido en la etapa previa (3,3 g) en  $\text{DCM}$  (50 ml). Después de agitar durante la noche a TA, se añadió  $\text{DCM}$  seguido por una solución acuosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . La mezcla se agitó durante 1 hora, la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con agua y se concentró bajo presión reducida para obtener 3,85 g de la 2-(ciclopropilmetilsulfonyl)-5-metil-piridina.  $\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$  212,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**iii)** Se añadió AIBN (50 mg) seguido por NBS (514 mg) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (610 mg) en  $\text{DCE}$  (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta  $70^\circ\text{C}$  durante 7 horas y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo con  $\text{DCM}$ . El extracto se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{EtOAc}$  al 10% en heptano como el eluyente para obtener 210 mg de la 5-(bromometil)-2-(ciclopropilmetilsulfonyl)piridina.  $\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$  289,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

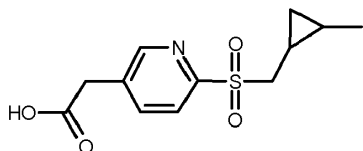
35

5 **iv)** Se añadió TMSCN (102 mg) y una solución 1 N de TBAF en THF (1 ml) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (200 mg) en ACN (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 5 minutos, se vertió sobre una solución acuosa diluida de amoníaco, se extrajo con EtOAc y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 20% en heptano como el eluyente para obtener 90 mg del 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]acetónitrilo. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 237,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **v)** Se añadió una solución acuosa de NaOH al 15% p/p (2,5 ml) al producto obtenido en la etapa previa (90 mg). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de dejar enfriar hasta TA, se añadieron agua y una solución acuosa de HCl 2 N (3 ml) y se extrajo tres veces con éter y a continuación dos veces con EtOAc. Los extractos se concentraron bajo presión reducida, se recogieron en DCM, se filtraron sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentraron bajo presión reducida para obtener 70 mg del producto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 256,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Unidad constitutiva II-2

**II-2:** ácido 2-[6-[(2-metilciclopropil)metilsulfonyl]-3-piridil]acético.



15 **i)** Se añadieron 1-(bromometil)-2-metil-ciclopropano (545 mg) gota a gota y DMF (2 ml) a una suspensión de 5-bromopiridino-2-tiol (600 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (881 mg) en ACN (10 ml). Después de agitar 2 horas a TA, se añadió Et<sub>2</sub>O (100 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 790 mg de 5-bromo-2-[(2-metilciclopropil)metilsulfanil]piridina. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
20 MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 258,1, 260,1 [M+H]<sup>+</sup>.

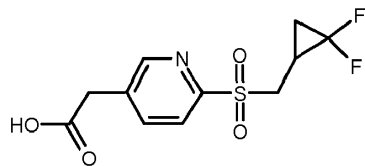
25 **ii)** Se añadieron terc-butil-(1-metoxivinilo)-dimetilsilano (1,19 g) y difluorocinc (160 mg) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (790 mg) en DMF anhidra (5 ml) situada en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (156 mg). El tubo se selló y se calentó hasta 100°C bajo irradiación con microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 0% al 30% en ciclohexano como el eluyente para obtener 520 mg de 2-[6-[(2-metilciclopropil)metilsulfanil]-3-piridil]acetato de metilo. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 252,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **iii)** Se añadió en porciones mCPBA (1,02 g) a una solución enfriada (0°C) del producto obtenido en la etapa previa (520 mg) en DCM (10 ml). Después de agitar durante la noche a TA, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, seguido por la adición de DCM (80 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 0 al 60% en ciclohexano como el eluyente para obtener 430 mg de 2-[6-[(2-metilciclopropil)metilsulfonyl]-3-piridil]acetato de metilo. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 284,0 [M+H]<sup>+</sup>.  
35

40 **iv)** Una solución acuosa 1 N de NaOH (1,5 ml) se añadió a una solución del producto obtenido en la etapa previa (430 mg) en THF (8 ml) y MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadieron agua (20 ml) y DCM (50 ml) y la capa orgánica se descartó. La capa acuosa se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener 350 mg del producto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 270,1 [M+H]<sup>+</sup>.

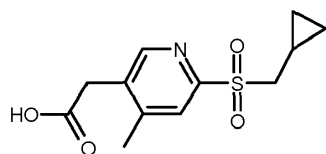
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **II-2**, se prepararon los siguientes compuestos.

**II-3:** ácido 2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonyl]-3-piridil]acético.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 292,1 [M+H]<sup>+</sup>.

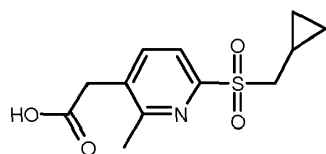
**II-4:** ácido 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-4-metil-3-piridil]acético.



5

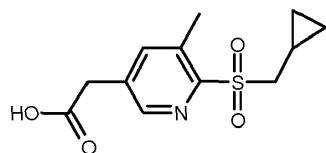
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 270,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**II-5:** ácido 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-2-metil-3-piridil]acético.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 270,1 [M+H]<sup>+</sup>.

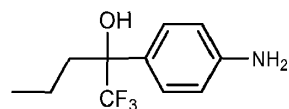
10 **II-6:** ácido 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-5-metil-3-piridil]acético.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 270,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Unidades constitutivas III-1 - III-8**

**III-1:** 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-pentan-2-ol.



15

i) Se añadió TMSCF<sub>3</sub> (0,65 ml) a una solución de 1-(4-bromofenil)butan-1-ona (1,0 g) en una mezcla de tolueno y DCM (2 ml, 9 : 10). Se añadió CsF (67 mg) a esta suspensión. Después de unos pocos minutos, empezaba una reacción exotérmica y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos hasta la finalización. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc del 0% al 40% en heptano como el eluyente para obtener 1,5 g de [1-(4-bromofenil)-1-(trifluorometil)butoxi]-trimetil-silano.

20

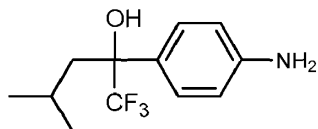
ii) Se añadieron Cu<sub>2</sub>O (30 mg) y una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH (4 ml) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (1,5 g) en NMP (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 80°C en un microondas. La



mezcla de reacción azul se vertió sobre agua y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto esperado. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  234,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

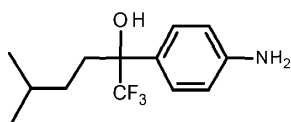
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo **III-1**, se prepararon los siguientes compuestos.

- 5 **III-2**: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-pentan-2-ol.



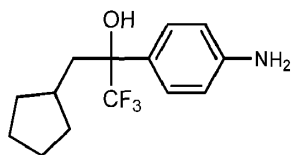
MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  262,3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

- III-3**: 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-5-metil-hexan-2-ol.



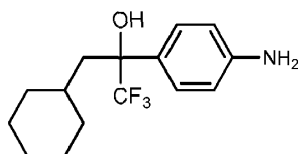
- 10 MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  248,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

- III-4**: 2-(4-aminofenil)-3-ciclopentil-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.



MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  274,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

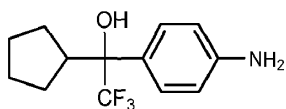
- III-5**: 2-(4-aminofenil)-3-ciclohexil-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.



15

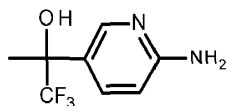
MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  288,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

- III-6**: 1-(4-aminofenil)-1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etanol.



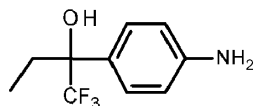
MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  260,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

- 20 **III-7**: 2-(6-amino-3-piridil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 207,1 [M+H]<sup>+</sup>.

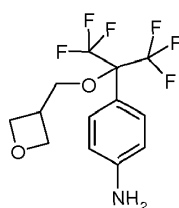
**III-8:** 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoro-butan-2-ol.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 220,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Unidades constitutivas III-9 - III-11**

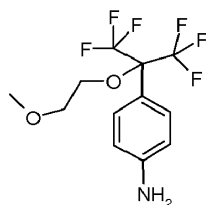
**III-9:** 4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-(trifluorometil)etil]anilina.



10 Se añadieron sucesivamente PPh<sub>3</sub> (1,01 g) y gota a gota DIAD (0,760 ml) a una solución de 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (500 mg) y oxetan-3-ilmetanol (177 mg) en THF (5 ml) enfriado a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 20% al 40% en heptano como el eluyente para obtener 389 mg de 4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-(trifluorometil)etil]anilina. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 330,1 [M+H]<sup>+</sup>.

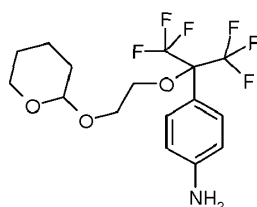
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **III-9**, se prepararon los siguientes compuestos.

15 **III-10:** 4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxietoxi)-1-(trifluorometil)etil]anilina.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 318,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**III-11:** 4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-tetrahidropiran-2-iloxtioxi)-1-(trifluorometil)etil]anilina.

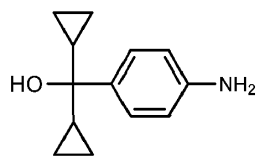


20

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 388,2 [M+H]<sup>+</sup>; 410,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Unidad constitutiva III-12**

**III-12:** (4-aminofenil)-diclopropil-metanol.



5 i) Se añadió gota a gota n-BuLi (59,1 ml, 2,5 M en hexanos) a una solución de N-(4-bromofenil)carbamato de terc-butilo (20,1 g) en THF seco (400 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió gota a gota dicitropilmetanona (9,28 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando DCM como el eluyente para obtener 16,5 g de N-[4-[dicitropil(hidroxi)metil]fenil]carbamato de terc-butilo.

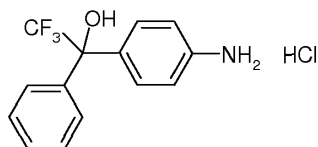
10 ii) Se añadió a TA una solución 1 M de TBAF en THF (82 ml) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (16,5 g) en THF seco (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Al día siguiente, se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (103 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen, se añadió una  
15 solución 1 M de TBAF en THF (120 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriarse hasta TA, la mezcla de reacción se desactivó con una mezcla de agua (900 ml) y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOH del 5% al 40% en n-heptano como el eluyente para obtener 7,8 g del compuesto esperado.

20 MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 186,1 [(M-18)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,40-7,34 (m, 2H), 6,67-6,62 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,26-1,11 (m, 2H), 0,57-0,45 (m, 4H), 0,39-0,32 (m, 4H).

### **Unidad constitutiva III-13**

**III-13:** hidrocloreto de 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol.



25 i) Se añadió gota a gota n-BuLi (3,7 ml, 2,5 M en hexanos) a una solución de N-(4-bromofenil)carbamato de terc-butilo (1,0 g) en THF seco (20 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 horas a -78°C, se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanona (0,7 g) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 384 mg de N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-  
30 hidroxil-1-fenil-etil)fenil]carbamato de terc-butilo.

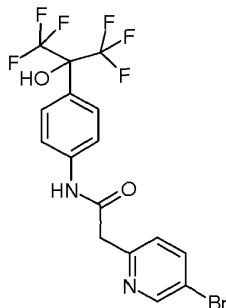
35 ii) Se añadió ácido clorhídrico (1,29 ml, 4 N en dioxano) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (379 mg) en DCM (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Al día siguiente, se añadió ácido clorhídrico (1,29 ml, 4 N en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el sólido se suspendió en DCM y se concentró de nuevo bajo presión reducida para obtener 293 mg del compuesto esperado.

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 268,0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

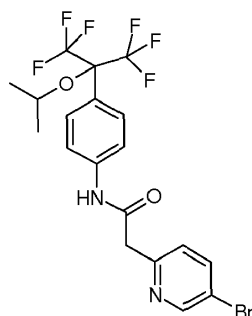
**Unidades constitutivas IV-1 - IV-9**

**IV-1:** 2-(5-bromo-2-piridil)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



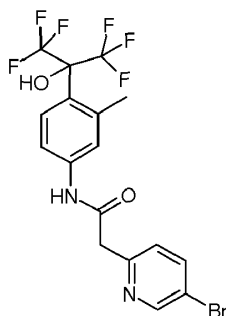
- 5 i) Se añadieron 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (625 mg), EDCI (476 mg) y DMAP (57 mg) a una solución de ácido 2-(5-bromopiridin-2-il)acético (500 mg) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, se vertió sobre agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc al 10% en heptano como el eluyente, seguido por trituración con éter/pentano para obtener 820 mg del compuesto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 456,9 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el compuesto **IV-1**, usando las unidades constitutivas **III** apropiadas o cualesquiera disponibles comercialmente, se prepararon los siguientes compuestos.

**IV-2:** 2-(5-bromo-2-piridil)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-isopropoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



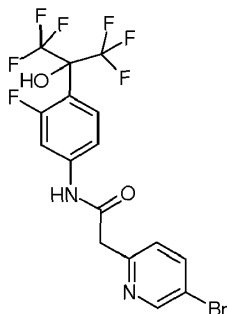
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 499,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 **IV-3:** 2-(5-bromo-2-piridil)-N-[3-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



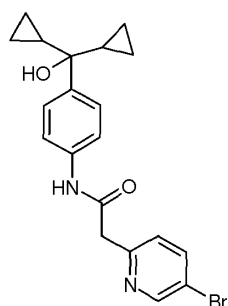
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 471,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**IV-4:** 2-(5-bromo-2-piridil)-N-[3-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

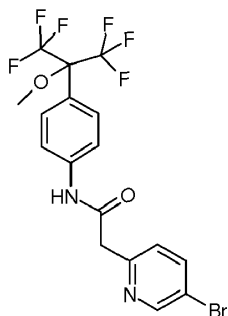
**IV-5:** 2-(5-bromo-2-piridil)-N-[4-[díciclopropil(hidroxi)metil]fenil]acetamida.



5

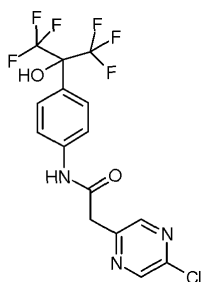
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 401,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**IV-6:** 2-(5-bromo-2-piridil)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



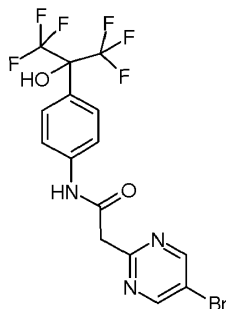
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 471,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **IV-7:** 2-(5-cloropiracin-2-il)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



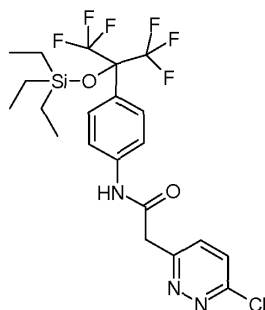
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 414,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**IV-8:** 2-(5-bromopirimidin-2-il)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 458,0, 460,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**IV-9:** 2-(6-cloropiridacin-3-il)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-trietilsililoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



5

i) Se añadieron cloro(trietil)silano (1,74 g) y DBU (1,84 g) gota a gota a una solución de 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (2 g) en DMF (50 ml). Después de agitar a TA durante 2 horas, la mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua y Et<sub>2</sub>O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM, se lavó con agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc al 5% en heptano como el eluyente para obtener 1,9 g de 4-[2,2,2-trifluoro-1-trietilsililoxi-1-(trifluorometil)etil]anilina. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 374,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

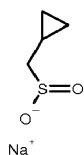
ii) Se añadió trimetilaluminio (2,49 ml, 2 M en tolueno) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (1,86 g) en tolueno (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos antes de añadir 2-(6-cloropiridacin-3-il)acetato de etilo (500 mg). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió hasta TA y se agitó durante la noche. Se desactivó al verter sobre una mezcla de agua y EtOAc, y añadir una solución acuosa saturada de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La capa orgánica se recuperó, se lavó con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM, se lavó con agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc al 10% en heptano como el eluyente para obtener 375 mg del producto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 528,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

### **Unidad constitutiva V-1**

**V-1:** ciclopropilmetanosulfonato sódico.

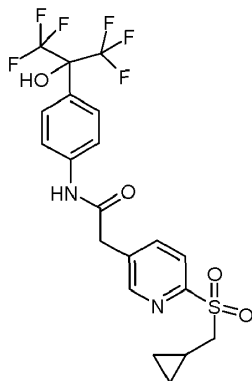


i) Una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (414 mg) en agua (1,3 ml) se agitó durante 10 minutos a TA. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (547 mg) a la mezcla resultante. Después de agitar durante 1 hora a 50°C, se añadió gota a gota cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (430 mg). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas. Se evaporó agua barriendo con argón. El residuo se secó bajo alto vacío. El residuo se recogió en MeOH (1,3 ml), se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 380 mg del compuesto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 120,9 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplos 1 - 27:**

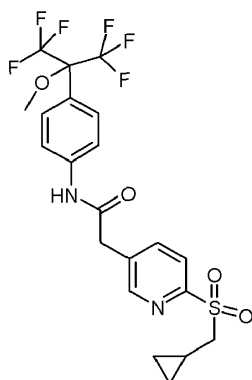
**1:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



- 5 i) Se añadieron 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (59 mg), EDCI (44 mg) y DMAP (5 mg) a una solución del ácido **II-1** (55 mg) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadieron DCM y agua y la mezcla se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 10% al 50% en heptano como el eluyente, seguido por trituración con éter/pentano para obtener 45 mg del compuesto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 497,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,50 (s, 1 H) 8,73 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 8,59 (s an, 1 H) 8,04 - 8,11 (m, 2 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,61 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 0,82 - 0,92 (m, 1 H) 0,40 - 0,46 (m, 2 H) 0,12 - 0,17 (m, 2 H).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1, usando las unidades constitutivas **II** y **III** apropiadas o cualesquiera disponibles comercialmente o conocidas, se prepararon los siguientes compuestos.

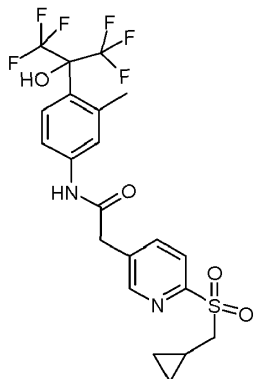
- 15 **2:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,0 [M+H]<sup>+</sup>.

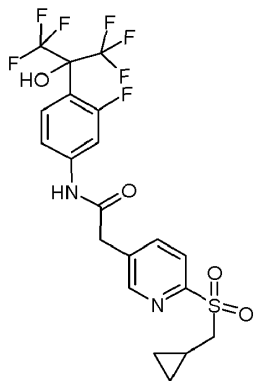
- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,58 (s, 1 H) 8,73 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 2 H) 7,79 (d, J=8,04 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 5 H) 0,82 - 0,96 (m, 1 H) 0,39 - 0,47 (m, 2 H) 0,10 - 0,19 (m, 2 H).

**3:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[3-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,2 [M+H]<sup>+</sup>.

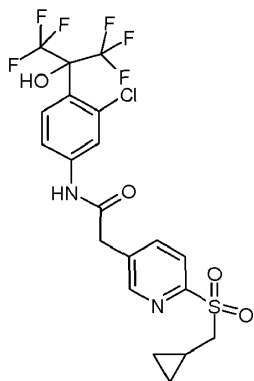
**4:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[3-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



5

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 515,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**5:** N-[3-cloro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida.

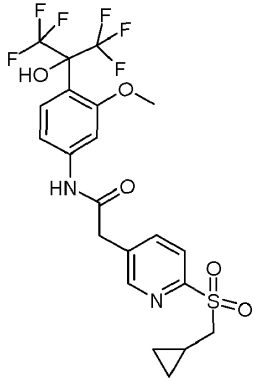


10

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 531,1 [M+H]<sup>+</sup>.

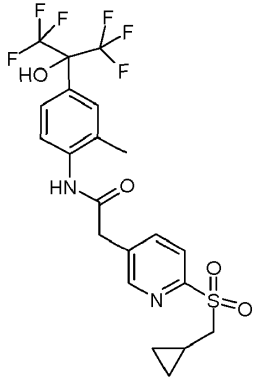


**6:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[3-metoxi-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 527,1 [M+H]<sup>+</sup>.

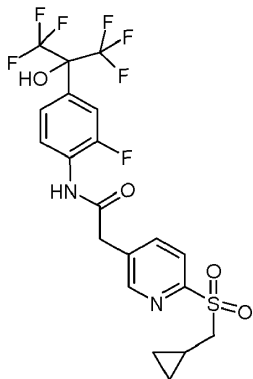
**7:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



5

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,2 [M+H]<sup>+</sup>.

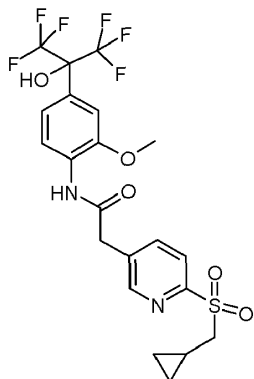
**8:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



10

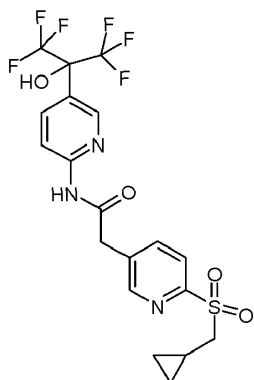
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 515,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**9:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-metoxi-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 527,1 [M+H]<sup>+</sup>.

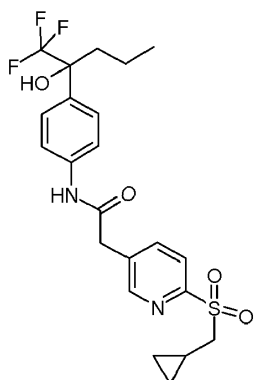
**10:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-2-piridil]acetamida.



5

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 498,1 [M+H]<sup>+</sup>.

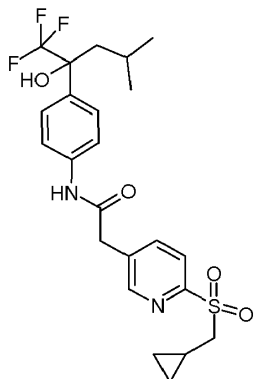
**11:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)butil]fenil]acetamida.



10

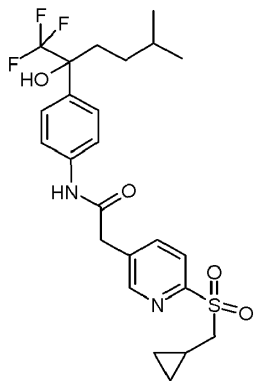
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 471,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**12:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-3-metil-1-(trifluorometil)butil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 485,2 [M+H]<sup>+</sup>.

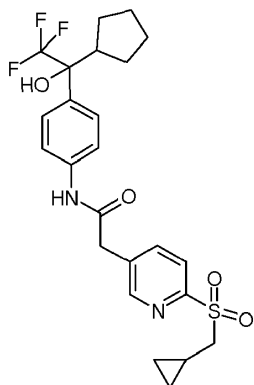
**13:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-4-metil-1-(trifluorometil)pentil]fenil]acetamida.



5

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 499,2 [M+H]<sup>+</sup>.

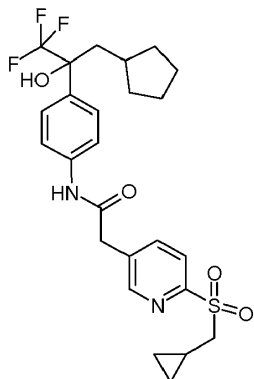
**14:** N-[4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida.



10

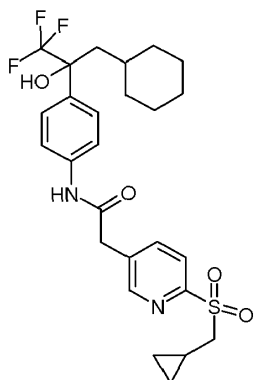
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 497,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**15:** N-[4-[1-(ciclopentilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,2 [M+H]<sup>+</sup>.

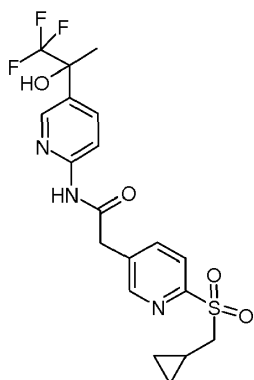
**16:** N-[4-[1-(ciclohexilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-idroxi-etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida.



5

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 525,3 [M+H]<sup>+</sup>.

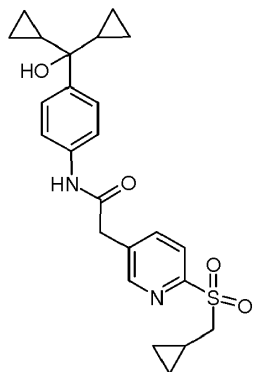
**17:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[5-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi-1-metiletil)-2-piridil]acetamida.



10

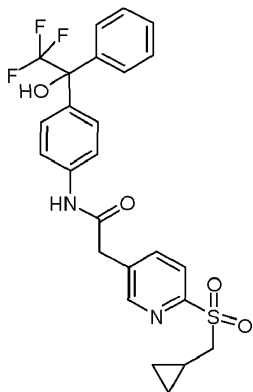
MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 444,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**18:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[d(ciclopropil(hidroxi)metil)]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 423,2 [M-OH]<sup>+</sup>.

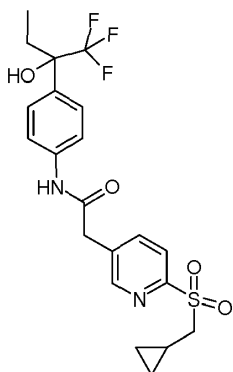
**19:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil]acetamida.



5

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 505,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**20:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 457,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,34 (s, 1 H) 8,72 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,46 (d an, J=9,0 Hz, 2 H) 6,28 (s an, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 3,39 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 2,13 (m, 1 H) 1,97 (m, 1 H) 0,88 (m, 1 H) 0,67 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 0,42 (m, 2 H) 0,14 (m, 2 H).

15 Los 2 enantiómeros del ejemplo **20** se separaron mediante cromatografía quiral usando una columna Chiralpak AD 20 μm, 76,5 x 350 mm y una fase móvil, EtOH:MeOH:TEA 60:40:0,1, 300 ml/min, con detección UV a 254 nm.

Partiendo de 225 mg de racemato, después de la concentración, se obtuvieron 104 mg de (-)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]fenil]acetamida (primer isómero en eluirse) y 116 mg de (+)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]fenil]acetamida.

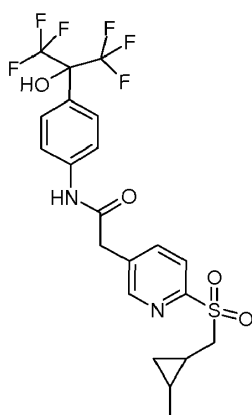
**(-)-20:** (-)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]fenil]acetamida.

5 Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} = -7,31^\circ$  (c = 0,2152, DMSO).

**(+)-20:** (+)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]fenil]acetamida.

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} = +13,56^\circ$  (c = 0,2644, DMSO).

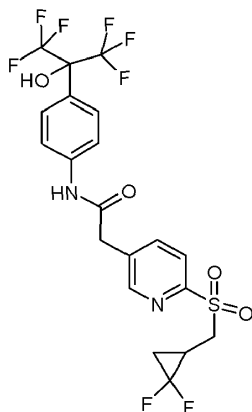
**21:** 2-[6-[(2-metilciclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



10 MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,1 [M+H]<sup>+</sup>.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,50 (s, 1 H) 8,73 (dd, J=2,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,59 (s an, 1 H) 8,10 (dd, J= 8,2, 2,3 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=8,2, 0,8 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 7,61 (d an, J=9,2 Hz, 2 H) 3,42 (dd, J=14,7, 6,6 Hz, 1 H) 3,38 - 3,28 (m, 1H) 0,92-0,80 (m, 1 H) 0,79 (d, J=6,0 Hz, 2 H) 0,65-0,40 (m, 4 H) 0,30 (m, 1 H) 0,20 (m, 1 H).

**22:** 2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



20 MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 533,0 [M+H]<sup>+</sup>.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10,52 (s, 1 H) 8,76 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) 8,61 (s an, 1 H) 8,11 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 7,61 (d an, J=9,1 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 3,65 (dd, J=7,6, 2,4 Hz, 2 H) 1,92 (m, 1 H) 1,70 (m, 1 H) 1,31 (m, 1 H).

25

Los 2 enantiómeros del ejemplo **22** se separaron mediante cromatografía quiral usando una columna Chiralpak AD 10  $\mu\text{m}$ , 30 x 250 mm y una fase móvil,  $\text{CO}_2:\text{EtOH}:\text{TEA}$  75:25:0,1, 120 ml/min, con detección UV a 254 nm, y una temperatura de la columna de 35°C.

- 5 Partiendo de 340 mg de racemato, se obtuvieron 116,5 mg de (+)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (primer isómero en eluirse) y 119,5 mg de (-)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.

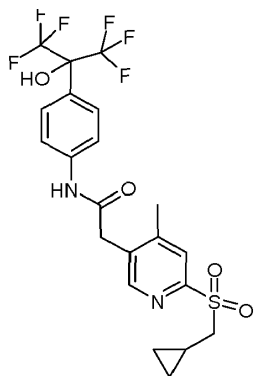
**(+)-22:** (+)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.

- 10 Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} = +19,34^\circ$  (c = 0,3872, DMSO).

**(-)-22:** (-)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.

Rotación óptica:  $[\alpha]_D^{20} = -10,14^\circ$  (c = 0,4406, DMSO).

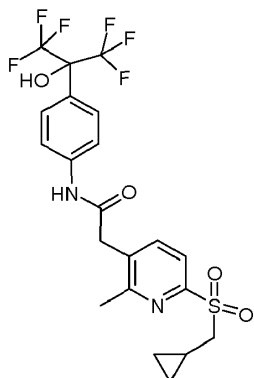
**23:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-4-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



15

MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  511,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

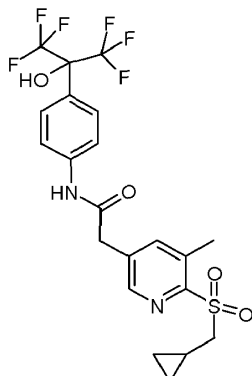
**24:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



20

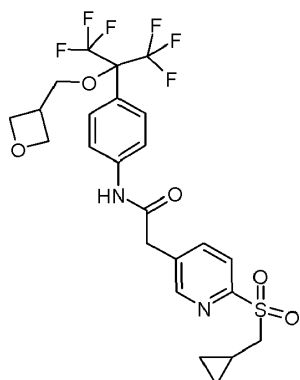
MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  511,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**25:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-5-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,0 [M+H]<sup>+</sup>.

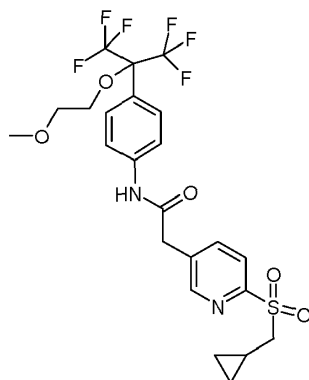
5 **26:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,60 (s, 1 H) 8,73 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J= 8,1, 2,3 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,51 (d an, J=9,0 Hz, 2 H) 4,67 (dd, J=8,0, 6,2 Hz, 1 H) 4,35 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 3,78 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 3,39 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 3,30 (m, 1 H) 0,88 (m, 1 H) 0,43 (m, 2 H) 0,14 (m, 2 H).

**27:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxietoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



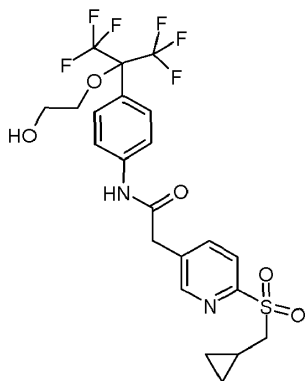
15 MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,59 (s, 1 H) 8,72 (dd, J=2,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,58 (d an, J=9,0 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 3,68-3,48 (m, 4 H) 3,40 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 0,88 (m, 1 H) 0,42 (m, 2 H) 0,14 (m, 2 H).

### **Ejemplo 28:**

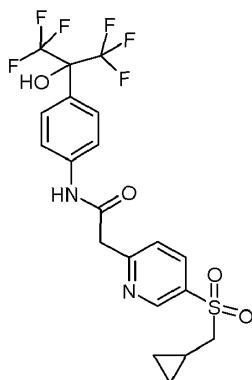
- 5 **28:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-hidroxi)etil]fenil]acetamida.



- i) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1, usando las unidades constitutivas **II-1** (65 mg) y **III-11** (99 mg) apropiadas, el producto en bruto se trituró sucesivamente con EtOAc y éter diisopropílico para obtener 65 mg de 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 647,4 [M+Na]<sup>+</sup>. ii) Se añadió PTSA (18 mg) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (55 mg) en metanol (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 60% al 80% en heptano como el eluyente para obtener 40 mg del compuesto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 541,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,58 (s, 1 H) 8,73 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 7,61 (d an, J=9,1 Hz, 2 H) 4,92 (t, J=5,6 Hz, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 3,65 (q, J=5,6 Hz, 2 H) 3,54 (t, J=5,6 Hz, 2 H) 3,39 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 0,88 (m, 1 H) 0,42 (m, 2 H) 0,14 (m, 2 H).

### **Ejemplos 29 - 35:**

- 29:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonyl)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.

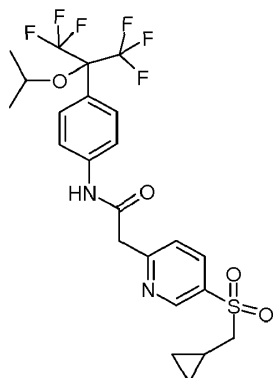


- i) Se añadieron ciclopropilmetanosulfinato sódico **V-1** (113 mg), (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano (26 μl) y complejo de trifluorometanosulfonato de cobre(I)-benceno (46 mg) a una solución de la unidad constitutiva **IV-1** (250 mg) en DMSO (3 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 125°C bajo irradiación de microondas en un tubo sellado durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/éter y se extrajo con éter. El extracto se concentró bajo presión reducida, se recogió en DCM/agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 5% al 100% en heptano como eluyente, seguido por trituración con éter/pentano para obtener 95 mg del compuesto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 497,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,51 (s, 1 H) 8,95 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,26 (dd, J=8,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 3 H) 7,61 (d an, J=8,78 Hz, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 0,83 - 0,92 (m, 1 H) 0,44 - 0,50 (m, 2 H) 0,09 - 0,14 (m, 2 H).

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 29, usando las unidades constitutivas IV y V-1 apropiadas, se prepararon los siguientes compuestos.

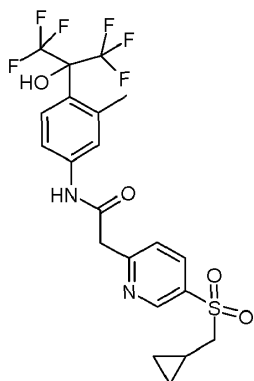
**30:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-isopropoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 539,2 [M+H]<sup>+</sup>.

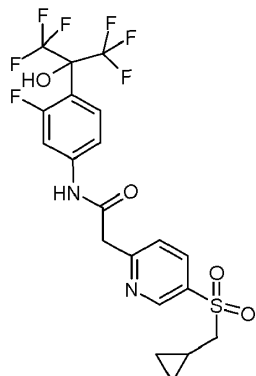
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,60 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 8,26 (dd, J=8,28, 2,51 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,11 Hz, 2 H) 7,70 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,53 Hz, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 3,93 (dt, J=12,11, 5,87 Hz, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 1,21 (d, J=6,02 Hz, 6 H) 0,83 - 0,92 (m, 1 H) 0,44 - 0,49 (m, 2 H) 0,09 - 0,13 (m, 2 H).

**31:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[3-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



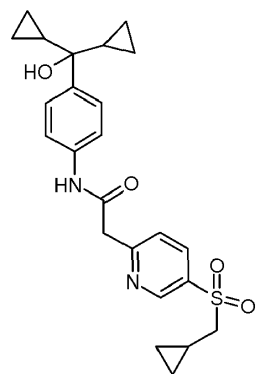
- 15 MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**32:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[3-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 515,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**33:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[díciclopropil(hidroxi)metil]fenil]acetamida.



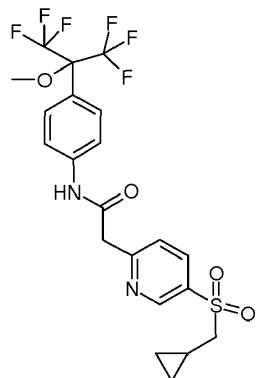
5

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,22 (s, 1 H) 8,95 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,25 (dd, J=8,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 4 H) 4,30 (s, 1 H) 4,00 (s, 2 H) 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 1,09 - 1,20 (m, 2 H) 0,81 - 0,96 (m, 1 H) 0,44 - 0,55 (m, 4 H) 0,23 - 0,41 (m, 4 H) 0,08 - 0,22 (m, 4 H).

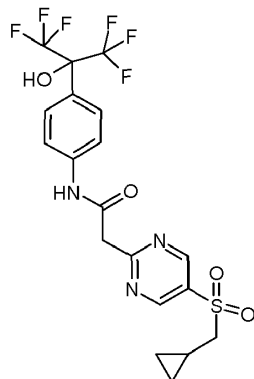
10

**34:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 511,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**35:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)pirimidin-2-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.

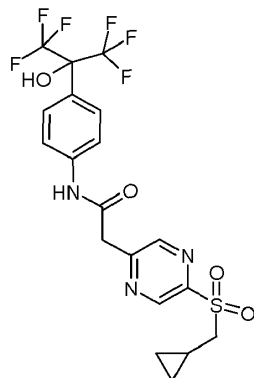


MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 498,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,53 (s, 1 H) 9,20 (s, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 7,72 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 7,61 (d an, J=9,1 Hz, 2 H) 4,20 (s, 2 H) 3,48 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 0,94 (m, 1 H) 0,51 (m, 2 H) 0,13 (m, 2 H).

**Ejemplo 36:**

**36:** 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)piracin-2-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



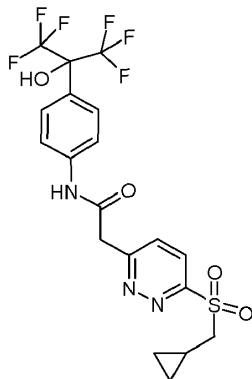
- 10 i) Se añadió sodio (17 mg) a MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó hasta la disolución completa y se añadió ciclopropilmetanotiol (64 mg). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió la unidad constitutiva **IV-7** (300 mg). La mezcla resultante se calentó hasta 85°C en un tubo sellado durante 1 hora, a continuación se vertió sobre agua/salmuera y se extrajo dos veces con éter. El extracto se concentró bajo presión reducida, se recogió en DCM/agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida para obtener 330 mg de 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)piracin-2-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 466,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 ii) Se añadió en porciones mCPBA (245 mg) a una solución enfriada (0°C) del producto obtenido en la etapa previa (330 mg) en DCM (20 ml). Después de agitar durante la noche a TA, se añadió mCPBA adicional (172 mg). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 5% al 100% en heptano como el eluyente para obtener 160 mg del compuesto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 498,0 [M+H]<sup>+</sup>.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,56 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,62 (d, J=8,78 Hz, 2 H) 4,15 (s, 2 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 0,84 - 0,94 (m, 1 H) 0,35 - 0,41 (m, 2 H) 0,05 - 0,10 (m, 2 H).

**Ejemplo 37:**

**37:** 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonyl)piridacin-3-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.

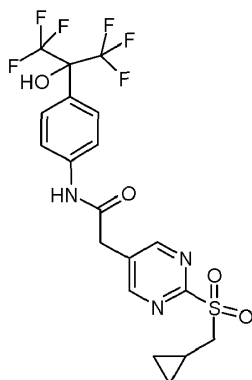


5 i) Se añadió sodio (16 mg) a MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó hasta la disolución completa y se añadió ciclopropilmetanotiol (62 mg). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió la unidad constitutiva **IV-9** (300 mg). La mezcla resultante se calentó hasta 85°C en un tubo sellado durante 2 horas, a continuación se vertió sobre agua/salmuera y se extrajo con éter. El extracto se concentró bajo presión reducida, se recogió en DCM/agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 30% al 40% en heptano como el eluyente para obtener 130 mg de  
10 2-[6-(ciclopropilmetilsulfanil)piridacin-3-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 466,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 ii) Se añadió en porciones mCPBA (138 mg) a una solución enfriada (0°C) del producto obtenido en la etapa previa (130 mg) en DCM (13 ml). Después de agitar a 0°C durante 35 minutos, se añadió DCM/agua salmuera. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 15 mg del compuesto esperado. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 498,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,62 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,32 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 7,62 (d an, J=9,2 Hz, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 3,59 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 0,94 (m, 1 H) 0,48 (m, 2 H) 0,18 (m, 2 H).

**Ejemplo 38:**

20 **38:** 2-[2-(ciclopropilmetilsulfonyl)pirimidin-5-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.



25 i) Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (723 mg), bromometilciclopropano (297 mg) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (56 mg) a una solución de 5-bromo-1 H-pirimidino-2-tiona (400 mg) en tolueno (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM, se lavó con agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc al 10% en heptano como el eluyente para obtener 470 mg de 5-bromo-2-(ciclopropilmetilsulfanil)pirimidino. MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 244,9 [M+H]<sup>+</sup>.

- ii) Se añadieron terc-butil-(1-metoxivinilo)-dimetilsilano (722 mg) y  $ZnF_2$  (99 mg) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (470 mg) en DMF anhidro (4 ml) situado en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió  $Pd(PtBu_3)_2$  (98 mg). El tubo se selló y se calentó hasta 100°C bajo irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y la capa acuosa se extrajo con éter isopropílico. Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo se recogió en DCM, se lavó con agua, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 5% al 20% en heptano como el eluyente para obtener 170 mg de 2-[2-(ciclopropilmetilsulfanil)pirimidin-5-il]acetato de metilo. MS( $ES^+$ )  $m/z$  239,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.
- iii) Se añadió NaOH 2 N (533  $\mu$ l) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (127 mg) en THF (4 ml) y MeOH (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a TA. Se añadieron agua y DCM, la capa orgánica se extrajo con agua y a continuación se descartó. La capa acuosa se acidificó usando HCl 2 N (0,6 ml), se extrajo con DCM, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida para obtener 115 mg de ácido 2-[2-(ciclopropilmetilsulfanil)pirimidin-5-il]acético. MS( $ES^+$ )  $m/z$  225,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.
- iv) Se añadieron 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (113 mg), EDCI (85 mg) y DMAP (11 mg) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (98 mg) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, se vertió sobre una mezcla de agua y DCM, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc del 10% al 20% en heptano como el eluyente para obtener 160 mg de 2-[2-(ciclopropilmetilsulfanil)pirimidin-5-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida. MS( $ES^+$ )  $m/z$  466,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.
- v) Se añadió en porciones mCPBA (165 mg) a una solución enfriada (0°C) del producto obtenido en la etapa previa (156 mg) en DCM (30 ml) y THF (1 ml). Después de agitar durante 30 minutos, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó agitar 1 h 30 adicionales. Se añadió mCPBA (40 mg) y la agitación se continuó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (30 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó, se filtró sobre un cartucho filtrante hidrorrepelente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc al 20% en heptano como el eluyente, seguido por trituración en éter/pentano para obtener 135 mg del compuesto esperado. MS( $ES^+$ )  $m/z$  498,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,54 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 8,60 (s an, 1 H) 7,71 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 7,62 (d an, J=9,1 Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 3,55 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 1,00 (m, 1 H) 0,50 (m, 2 H) 0,28 (m, 2 H).

### **Ejemplo 39**

#### **30 Ensayo del gen indicador GAL4 en ROR $\gamma$**

Los inhibidores ejemplares **1-38** se probaron con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de ROR $\gamma$  en un ensayo del gen indicador GAL4 en ROR $\gamma$ . El procedimiento de ensayo y los resultados se describen posteriormente.

#### ***Descripción del ensayo del gen indicador GAL4 en ROR $\gamma$***

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

Para comprobar el efecto inhibitorio de los compuestos sobre ROR $\gamma$ , se usó una construcción indicadora transcripcional. El vector pGL4.35 (Promega) contiene nueve copias de la secuencia activadora aguas arriba (UAS) de GAL4. Esta secuencia conduce la transcripción del gen indicador de luciferasa *luc2P* en respuesta a la unión de una proteína de fusión que contiene el dominio de unión a ADN de GAL4, según se expresa, por ejemplo, por los vectores de expresión GAL4-ROR $\gamma$ -LBD y GAL4-VP16 descritos anteriormente. Para permitir que una proteína de fusión de GAL4 conduzca la expresión del indicador de luciferasa, el vector de expresión pGL4.35 y el vector de expresión de la proteína de fusión de GAL4 apropiado se transfectaron en masa en las células 293FT usando técnicas de transfección estándar.

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

#### ***Descripción detallada del ensayo***

5 Se transfectaron células 293FT (Invitrogen) con un vector de expresión de proteína de fusión de GAL4 (según se describe anteriormente) y la construcción indicadora transcripcional (pGL4.35, Promega). Se añadieron gota a gota 60 µl de reactivo de transfección *TransIT-293* (Mirus Bio) a 1500 µl de medio sérico reducido Opti-MEM I (Invitrogen) y se incubaron a TA durante de 5 a 20 minutos. Se añadieron 1500 µl de esta mezcla de reactivos a 5 µg de vector de expresión de proteína de fusión de GAL4 y 5 µg de la construcción indicadora transcripcional, y se incubaron a TA durante 20 minutos.

10 Para recoger células 293FT de un matraz T75, en primer lugar el medio de cultivo se recogió de las células. Posteriormente, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Lonza), después de lo cual la PBS se retiró. Para disociar las células, se añadió al matraz 1 ml de TrypLE Express (Invitrogen), seguido por incubación a TA hasta que las células se empezaban a separar visualmente. Las células se recogieron en 5 ml de medio de ensayo (medio de cultivo DMEM (Lonza), FBS dializado al 10% (Invitrogen) y Pen/Strep (Lonza)) para conseguir una suspensión monocelular.  $10 \times 10^6$  células se centrifugaron y se resuspendieron en 10 ml de medio de ensayo. Posteriormente, la suspensión celular se añadió al tubo de mezcla de transfección, y a continuación se transfirió como un todo a un matraz de T75 (Greiner), seguido por incubación durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%.

20 Para el cribado de compuestos, las células se recogieron (según se describe anteriormente) y se contaron.  $13 \times 10^6$  células se centrifugaron, el sobrenadante se aspiró y las células se resuspendieron en 17,3 ml de medio de ensayo obteniendo una suspensión celular de  $0,75 \times 10^6$  células/ml. Se sembraron 80 µl de suspensión celular (60.000 células) por pocillo en placas de cribado de 96 pocillos blancas de fondo plano (Greiner).

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

30 Las placas se incubaron durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%.

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

Los valores de la concentración inhibidora semimáxima (IC<sub>50</sub>) para los compuestos de prueba se calcularon a partir de la señal de luciferasa usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software).

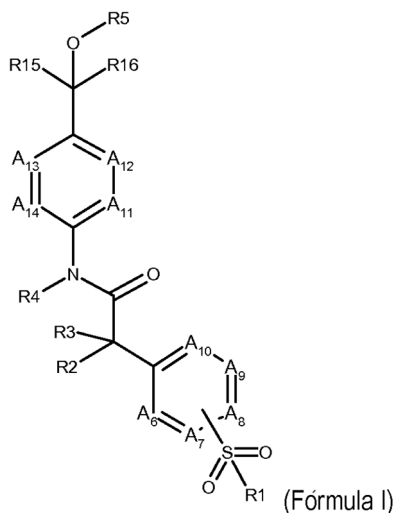
40 Se espera que todos los compuestos ejemplificados de Fórmula I (Ejemplos 1 - 39) tengan valores de pIC<sub>50</sub> medios alrededor de o por encima de 5.

45 Se encontró que los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, (-)-20, (+)-20, (-)-22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 37 y 38 tenían valores de pIC<sub>50</sub> medios por encima de o iguales a 6.

Se encontró que los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 19, 27, 29, 30 y 34 tenían valores de pIC<sub>50</sub> medios por encima de o iguales a 7.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula I



- 5
- Meta o para
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:
- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son N o CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cinco posiciones A en A<sub>11</sub>-A<sub>14</sub> puedan ser simultáneamente N;
  - 10 - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>8</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>8</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos una pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>8</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
  - R<sub>1</sub> es alquilo C(2-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), (di)cicloalquilC(3-6)-amino o (di)(cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3))amino, con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
  - 15 - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H, F, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> conjuntamente es carbonilo, estando todos los grupos alquilo, si están presentes, opcionalmente sustituidos con uno o más F;
  - R<sub>4</sub> es H o alquilo C(1-6);
  - R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9), heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
  - el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por uno de R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> o R<sub>9</sub>;
  - los R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> restantes son independientemente H, halógeno, amino, alcoxi C(1-3), (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-6), estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F; y
  - 25 - R<sub>15</sub> es H, alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9), heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
  - 30 - y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9), heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5) o



heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alquilo C(1-2), alcoxi C(1-2) o ciano.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde :

- 5
- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son N o CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>11</sub>-A<sub>14</sub> puedan ser simultáneamente N;
  - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
  - A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- 10
- R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o (di)cicloalquilC(3-6)-amino con todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F y todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
  - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
  - R<sub>4</sub> es H;
- 15
- R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
  - el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
  - los restantes R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente H, halógeno, alcoxi C(1-3) o alquilo C(1-6), estando todos los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o hidroxilo; y
- 20
- R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alcoxi C(1-2) o ciano;
  - y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), heterocicloalquilo C(2-5) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más F, alquilo C(1-2), alcoxi C(1-2) o ciano.

25 3. El compuesto según una cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde :

- A<sub>11</sub> - A<sub>14</sub> son respectivamente CR<sub>11</sub>, CR<sub>12</sub>, CR<sub>13</sub>, CR<sub>14</sub>;
  - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
  - A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
- 30
- R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), todos los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F o metilo;
  - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
  - R<sub>4</sub> es H;
  - R<sub>5</sub> es H, hidroxietilo, metoxietilo, alquilo C(1-6) o heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3);
- 35
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
  - los restantes R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente H, halógeno, alcoxi C(1-3) o alquilo C(1-6), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con un hidroxilo;

- R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6) o cicloalquilo C(3-6), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F;
  - y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o arilo C(6-10), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F.
- 5 4. El compuesto según una cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde :
- A<sub>11</sub> o A<sub>14</sub> es N, siendo CR<sub>11</sub> o CR<sub>14</sub> la restante posición A;
  - A<sub>12</sub> y A<sub>13</sub> son respectivamente CR<sub>12</sub> y CR<sub>13</sub>;
  - A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> son N o CR<sub>6</sub>, CR<sub>7</sub>, CR<sub>9</sub>, CR<sub>10</sub>, respectivamente, con la condición de que al menos uno pero no más de dos de las cuatro posiciones A en A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub>, A<sub>10</sub> sea N;
- 10
- A<sub>8</sub> es CR<sub>8</sub>;
  - R<sub>1</sub> es cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) o;
  - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente H;
  - R<sub>4</sub> es H;
  - R<sub>5</sub> es H;
- 15
- el grupo sulfonilo con R<sub>1</sub> está representado por R<sub>8</sub>;
  - los restantes R<sub>6</sub>-R<sub>14</sub> son independientemente H;
  - R<sub>15</sub> es alquilo C(1-6), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F;
  - y R<sub>16</sub> es alquilo C(1-6), todos los átomos de carbono de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más F.
- 20

5. El compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo de:

- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 25 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[3-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[3-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- N-[3-cloro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida;
- 30 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[3-metoxi-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 35 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;

- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[2-metoxi-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[5-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-2-piridil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)butil]fenil]acetamida;
- 5 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-3-metil-1-(trifluorometil)butil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-4-metil-1-(trifluorometil)pentil]fenil]acetamida;
- N-[4-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida;
- N-[4-[1-(ciclopentilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida;
- N-[4-[1-(ciclohexilmetil)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]fenil]-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]acetamida;
- 10 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[dicropropil(hidroxi)metil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[1-hidroxi-1-(trifluorometil)propil]fenil]acetamida (racemato);
- 15 (-)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero levógiro);
- (+)-2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero dextrógiro);
- 2-[6-[(2-metilciclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 20 2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (racemato);
- (+)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero dextrógiro);
- 25 (-)-2-[6-[(2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil]-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida (enantiómero levógiro);
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-4-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 30 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-5-metil-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(oxetan-3-ilmetoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 35 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxietoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;

- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)-3-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-(2-hidroxietoxi)-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-isopropoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 5 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[3-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[3-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[dicropropil(hidroxi)metil]fenil]acetamida;
- 10 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)-2-piridil]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)pirimidin-2-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[5-(ciclopropilmetilsulfonil)piracin-2-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;
- 2-[6-(ciclopropilmetilsulfonil)piridacin-3-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida;  
and,
- 15 2-[2-(ciclopropilmetilsulfonil)pirimidin-5-il]-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]acetamida.
6. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en terapia.
8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.
- 30 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, osteoartritis, asma, leishmaniosis mucosa, enfermedad de Kawasaki o tiroiditis de Hashimoto.
- 35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de cáncer mediado por ROR $\gamma$ , enfermedades autoinmunitarias mediadas por ROR $\gamma$  o enfermedades respiratorias mediadas por ROR $\gamma$ .