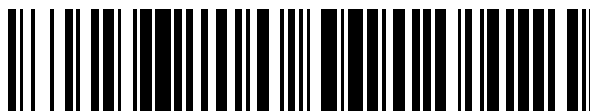


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 931**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61P 3/08	(2006.01)
C07D 235/10	(2006.01) A61P 27/02	(2006.01)
C07D 235/12	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01) A61P 25/24	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/US2016/045318**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17024018**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16750587 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020 EP 3331876**

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

30 Prioridad:

05.08.2015 US 201562201348 P
11.04.2016 US 201662320890 P
26.05.2016 US 201662341999 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2021

73 Titular/es:

VITAE PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
5 Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US

72 Inventor/es:

CLAREMON, DAVID, A.;
DILLARD, LAWRENCE WAYNE;
FAN, YI;
LOTESTA, STEPHEN, D.;
SINGH, SURESH, B.;
TICE, COLIN, M.;
ZHAO, WEI y
ZHUANG, LINGHANG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 856 931 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de ROR-gamma

5 Campo técnico

La presente divulgación se dirige a moduladores novedosos del receptor huérfano gamma relacionado con el receptor del ácido retinoico ("ROR γ " o "ROR-gamma"), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos moduladores, y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas, autoinmunitarias y otras mediadas por ROR γ .

Antecedentes

Los receptores huérfanos relacionados con el receptor del ácido retinoico (ROR) son una subfamilia de factores de transcripción en la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas (Jetten & Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355). La familia ROR consiste en ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada uno codificado por un gen separado (en seres humanos: *RORA*, *RORB* y *RORC*, respectivamente; en ratón: *rora*, *rorb* y *rorc*, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio N-terminal, un dominio de unión a ADN (DBD) muy conservado que consiste en dos motivos de dedo de cinc, un dominio bisagra, y un dominio de unión a ligando (LBD). Cada gen ROR genera varias isoformas, que se diferencian solo en sus dominios N-terminales. ROR γ tiene dos isoformas: ROR γ 1 y ROR γ 2 (también conocida como ROR γ t). ROR γ se refiere a ROR γ 1 y/o ROR γ t. ROR γ 1 se expresa en una variedad de tejidos incluyendo timo, músculo, riñón e hígado, pero ROR γ t se expresa exclusivamente en las células del sistema inmunitario, tiene un papel crítico en timopoyesis y el desarrollo de varios tejidos linfoides secundarios, y es un regulador clave de la diferenciación de células Th17 (Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 3 Abr 2009).

Las células Th17 son un subconjunto de células cooperadoras T que preferentemente producen las citoquinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Las células Th17 y sus moléculas efectoras, tal como IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF y CCL20, se asocian con la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, tal como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, alergia y asma (Maddur *et al.*, 2012, Am. J. Pathol., 181:8-18). Hallazgos recientes apoyan un papel para IL17 y células Th17 en la patogénesis de acné (Thiboutot *et al.*, 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak *et al.*, 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):36673, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 7 Ag 2013). Las células Th17 también son potentes inductores de inflamación asociada con endometriosis, una enfermedad inflamatoria crónica (Hirata *et al.*, 2010, Endocrinol., 151:5468-5476; Hirata *et al.*, 2011, Fertil Steril., Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 20 Mayo 2011). Además, las células Th17 tienen un papel clave en los modelos autoinmunitarios de ratón de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), artritis inducida por colágeno (CIA) y artritis inducida por adyuvante (AIA) (Bedoya *et al.*, 2013, Clin. Dev. Immunol., 2013:986789, Epub 26 Dic 2013). Las células Th17 se activan durante los procesos de enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria y son responsables de reclutar otros tipos de células inflamatorias, en particular neutrófilos, para mediar patología, en tejidos diana (Miossec & Kolls, 2012, Nature Rev., 11:763-776; Korn *et al.*, 2009, Annu. Rev. Immunol., 27:485-517). La función aberrante de células Th17 se ha implicado en una variedad de enfermedades autoinmunitarias, incluyendo esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Se cree que la enfermedad autoinmunitaria surge de la alteración del equilibrio entre células T efectoras y reguladoras (Solt *et al.*, 2012, ACS Chem. Biol., 7:1515-1519, Epub 9 Julio 2012). La importancia de ROR γ t para la diferenciación de células Th17 y el papel patogénico de las células Th17 se evidencia por el hecho de que ratones deficientes en ROR γ t tienen muy pocas células Th17 y tienen una reducción en la gravedad de EAE (Ivanov *et al.*, 2006, Cell, 126:1121-1133).

Recientemente, se han identificado neutrófilos que producen IL-17 como que fomentan inflamación que produce tanto depuración microbiana como daño tisular asociado a IL-17 en la córnea y otros tejidos (Taylor *et al.*, 2014, J. Immunol., 192:3319-3327; Taylor *et al.*, 2014, Nat. Immunol., 15:143-151), lo que apoya un papel para compuestos que inhiben la actividad ROR γ en el tratamiento de úlceras corneales y otras enfermedades y trastornos asociados con neutrófilos que expresan IL-17.

Los ritmos circadianos son ciclos diarios de cambios conductuales y fisiológicos que están regulados por relojes circadianos endógenos. Un número de estudios ha establecido enlaces entre la función y expresión de receptores nucleares (incluyendo ROR γ), los circuitos reguladores circadianos, y la regulación de varios procesos fisiológicos (Jetten (2009) *op. cit.*).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad inflamatoria crónica regulada por linfocitos T. Los pacientes de SAOS tienen un aumento significativo en la frecuencia de células Th17 periféricas, niveles de IL-17 y ROR γ t (Ye *et al.*, 2012, Mediators Inflamm., 815308, doi: 10.1155/2012/815308, Epub 31 Dic 2012).

Un número de estudios han proporcionado evidencia de un papel de los ROR en cáncer. Ratones deficientes en la expresión de ROR γ muestran una alta incidencia de linfomas tímicos que metastatizan con frecuencia al hígado y el bazo. Se ha mostrado que la alta expresión de genes asociados a Th17 (incluyendo ROR γ) y altos niveles de células

Th17 en el microentorno del tumor se correlacionan con un mal pronóstico en varios cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, gástrico, de mama y colon (Tosolini *et al.*, 2011, Cancer Res., 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 8 Feb 2011; Su *et al.*, 2014, Immunol. Res., 58:118-124, doi: 10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 9 Enero 2014; Carmi *et al.*, 2011, J. Immunol., 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901 Epub 7 Feb 2011; Chen *et al.*, 2013, Histopathology, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 6 Jun 2013). Evidencia reciente también muestra que ROR γ está sobreexpresado y amplificado en tumores de cáncer de próstata resistentes a castración metastásicos, y que antagonistas de ROR γ suprimían el crecimiento tumoral en modelos de cáncer de próstata de xenoinjerto que expresan múltiples receptores de andrógenos. Véase, por ejemplo, Nature Medicine, 28 Marzo, 2016, publicación avanzada online, doi: 10.1038/nm.4070.

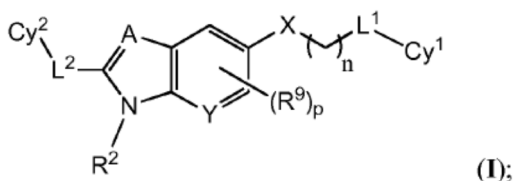
También se ha identificado que ROR γ tiene un papel regulador en la homeostasis de lípidos/glucosa y se ha implicado en síndrome metabólico, obesidad (Meissburger *et al.*, 2011, EMBO Mol. Med., 3:637-651), hepatoesteatosis, resistencia a insulina y diabetes.

Se puede encontrar soporte adicional para el papel de ROR γ de enfermedades y trastornos inflamatorios, metabólicos, de efecto circadiano, cáncer y autoinmunitarios en las siguientes referencias: Chang *et al.*, 2012, J. Exp. Pharmacol., 4:141-148; Jetten *et al.*, 2013, Frontiers Endocrinol., 4:1-8; Huh & Littman, 2012, Eur. J. Immunol., 42:2232-2237; Martinez *et al.*, 2008, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1143:188-211; Pantelyushin *et al.*, 2012, J. Clin. Invest., 122:2252-2256; Jetten & Ueda, 2002, Cell Death Differen., 9:1167-1171; Solt *et al.*, 2010, Curr. Opin. Lipidol., 21:204-211.

A la luz del papel que ROR γ desempeña en patogénesis de enfermedades, la inhibición de la actividad ROR γ y diferenciación y actividad de células Th17, incluyendo producción de IL-17, será de beneficio terapéutico significativo. Por tanto, es deseable preparar compuestos que inhiban la actividad ROR γ y por tanto tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, metabólicas, de efecto circadiano, cáncer y otras mediadas por ROR γ , tal como, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.

Compendio

Se ha encontrado ahora que compuestos divulgados en el presente documento, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son moduladores eficaces de ROR γ (véase, por ejemplo, la tabla 1). También se describen en el presente documento compuestos de fórmula I.



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada uno de Cy², L², R², A, Y, R⁹, p, X, n, L¹, y Cy¹ son como se definen y describen en el presente documento.

Según la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula IV o V según la reivindicación 1.

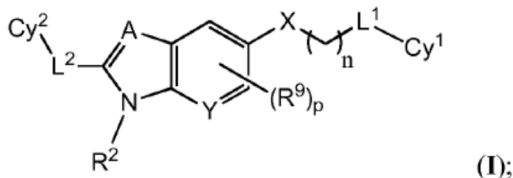
Los compuestos proporcionados, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son moduladores de ROR γ y son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen los descritos en el presente documento.

Los compuestos proporcionados se pueden usar solos (es decir, como una monoterapia) o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos eficaces para tratar cualquiera de las indicaciones descritas en el presente documento.

Descripción detallada de ciertas formas de realización

1. Descripción general de los compuestos

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I.



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 X es -C(O)NH- o -NHC(O)-;
A es CH o N;
Y es CR¹⁰ o N;
n es 0, 1, 2, o 3;
p es 0, 1 o 2;
- 10 L² es CH₂, CH₂CH₂, CHMe, O, C(=O), CH(OH), o CH₂O, donde el átomo de oxígeno en CH₂O puede o estar unido a Cy² o al átomo de carbono en el anillo central que une NR² y A;
L¹ está ausente o es CR⁷R⁸;
Cy¹ se selecciona de arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo, en donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo están cada uno sustituidos con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁵;
- 15 Cy² se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico, y heterociclilo monocíclico, en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico, y heterociclilo monocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁶;
R² es alquilo de (C₁-C₄), alquenoilo de (C₂-C₄), haloalquilo de (C₁-C₄), o cicloalquilo monocíclico;
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -OR^c, -NR^dR^e, -S(O)_kR^c, -NR^cS(O)₂R^c, -S(O)₂NR^dR^e, -
- 20 C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, -OC(=O)R^c, -OC(=S)OR^c, -C(=S)OR^c, -OC(=S)R^c, -C(=O)NR^dR^e, -NR^cC(=O)R^c, -C(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=S)R^c, -NR^cC(=O)OR^c, -OC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)OR^c, -OC(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)NR^dR^e, -C(=S)R^c, -C(=O)R^c, alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo, -(CH₂)₁₋₄-cicloalquilo, heterociclilo, -(CH₂)₁₋₄-heterociclilo, arilo, -NHC(=O)-heterociclilo, -NHC(=O)-cicloalquilo, -(CH₂)₁₋₄-arilo, heteroarilo y -(CH₂)₁₋₄-heteroarilo, en donde la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo presente en cada uno de dichos sustituyentes
- 25 alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo, -(CH₂)₁₋₄-cicloalquilo, heterociclilo, -(CH₂)₁₋₄-heterociclilo, arilo, -(CH₂)₁₋₄-arilo, heteroarilo y -(CH₂)₁₋₄-heteroarilo para R⁶ están además opcionalmente sustituidas con halógeno, OR^c, -NO₂, -CN, -NR^cC(=O)R^c, -NR^dR^e, -S(O)_kR^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^dR^e, -C(=O)R^c, alquilo de (C₁-C₃), halo-alquilo de (C₁-C₃), alcoxi de (C₁-C₃)-alquilo de (C₁-C₃), alcoxi de (C₁-C₃) o halo-alcoxi de (C₁-C₃);
cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo de (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de 1 a 3
- 30 halógenos;
cada R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de (C₁-C₆);
k es 0, 1 o 2;
y la porción heterociclilo o heteroarilo de Cy¹ o Cy² está además opcionalmente sustituida con =O;
- 35 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, OH, alquilo de (C₁-C₃), hidroxialquilo de (C₁-C₃), -O-alquilo de (C₁-C₃), -alquilo de (C₁-C₃)-O-alquilo de (C₁-C₃), -alquilo de (C₁-C₃)-NH₂, -alquilo de (C₁-C₃)-N-di-alquilo de (C₁-C₃), CO₂H, (CH₂)₁₋₃COOH, heterociclilo monocíclico, -CO-alcoxi de (C₁-C₃), -alcoxi de (C₁-C₃)-C(O)-NH₂, -alquilo de (C₁-C₃)-O-alquilo de (C₁-C₃)-C(O)-NH₂, -alquilo de (C₁-C₃)-C(O)-alcoxi de (C₁-C₃), -alquilo de (C₁-C₃)-C(O)-NH₂, halofenilo, -alquilo de (C₁-C₃)-halofenilo, o quinolin-2-(1H)ona-4-il-metilo;
- 40 R⁹ es independientemente alquilo de (C₁-C₄), haloalquilo de (C₁-C₄), alcoxi de (C₁-C₄), o halógeno; y
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₄), haloalquilo de (C₁-C₄), alcoxi de (C₁-C₄), o halógeno;

siempre que:

- 45 cuando A es N, Y es CR¹⁰, R¹⁰ es hidrógeno, R² es ciclohexilo, L² es CH₂, Cy² es fenilo, X es -C(O)NH, n es 0, p es 1, L¹ es CR⁷R⁸, y uno de R⁷ o R⁸ es COOH y el otro es hidrógeno, entonces Cy¹ no es 1H-indol-5-ol-3-ilo;
- cuando A es N, Y es CR¹⁰, R¹⁰ es hidrógeno, R² es alquilo de (C₁-C₄), X es -C(O)NH, L² es CH₂, p es 0, n es 0, L¹ es CR⁷R⁸, y ambos de R⁷ y R⁸ son hidrógeno, entonces Cy¹ no es piperidinilo; y
- 50 cuando A es N, Y es CR¹⁰, R¹⁰ es hidrógeno, R² es metilo, Cy¹ es arilo, L² es CH₂, p es 0, X es -C(O)NH, n es 0, L¹ es CR⁷R⁸, y ambos de R⁷ y R⁸ son hidrógeno, entonces Cy² no es fenilo sustituido con CN.

2. Compuestos y definiciones

- 55 Los términos “halo” y “halógeno” como se usa en el presente documento se refiere a un átomo seleccionado de flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) y yodo (yodo, -I).

El término “alquilo”, usado solo o como parte de una fracción mayor tal como, por ejemplo, “haloalquilo”, significa un radical hidrocarbonado saturado monovalente lineal o ramificado que tiene, a menos que se especifique de otra manera, 1-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. “Monovalente” significa unido al resto de la molécula en un punto.

El término “haloalquilo” o “halocicloalquilo” incluye grupos mono, poli y perhaloalquilo donde los halógenos se seleccionan independientemente de flúor, cloro y bromo.

Los términos “cicloalquilo” y “cicloalifático”, usados solos o como parte de una fracción mayor, se refieren a un sistema de anillos saturado cíclico alifático monocíclico o bicíclico, como se describe en el presente documento, que tiene desde, a menos que se especifique de otra manera, de 3 a 10 átomos de anillo de carbono. Los grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, y ciclooctilo. Se entenderá que cuando se especifica, pueden estar presentes sustituyentes opcionales en un grupo cicloalquilo o cicloalifático en cualquier posición sustituible e incluye, por ejemplo, la posición en la que el grupo cicloalquilo o cicloalifático se une.

El término “carbociclo”, “carbociclilo” o “carbocíclico” usado solo o como parte de una fracción mayor se refiere a sistemas de anillos saturados, parcialmente saturados o aromáticos que comprenden todos átomos de carbono que tienen, a menos que se especifique de otra manera, un total de 3 a 10 miembros de anillo. Se entenderá que cuando se especifica, pueden estar presentes sustituyentes opcionales en un grupo carbociclo, carbociclilo o carbocíclico en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que el cicloalquilo se une.

El término “arilo” usado solo o como parte de una fracción mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a un sistema de anillos carbocíclico aromático que tiene, a menos que se especifique de otra manera, un total de 6 a 10 miembros de anillo. El término “arilo” se puede usar de forma intercambiable con el término “anillo arilo”, “grupo arilo”, “fracción arilo”, o “radical arilo”. En ciertas formas de realización de la presente divulgación, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromático que incluye, pero no está limitado a, fenilo (abreviado “Ph”), naftilo y similares. Se entenderá que cuando se especifica, pueden estar presentes sustituyentes opcionales en un grupo arilo en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que el arilo se une.

El término “heteroarilo” usado solo o como parte de una fracción mayor como en “heteroarilalquilo”, “heteroarilalcoxi” o “heteroarilaminoalquilo”, se refiere a un radical aromático de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S e incluye, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridínilo, y pteridinilo. El término “heteroarilo” se puede usar de forma intercambiable con el término “anillo heteroarilo”, “grupo heteroarilo”, o “heteroaromático”. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, quinazolilo, y quinoxalinilo. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. Se entenderá que cuando se especifica, pueden estar presentes sustituyentes opcionales en un grupo heteroarilo en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que el heteroarilo se une.

El término “heterociclilo” significa un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 y 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “anillo heterociclilo”, “grupo heterocíclico”, “fracción heterocíclica”, y “radical heterocíclico”, se usan de forma intercambiable en el presente documento. Un anillo heterociclilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, oxazolidinilo, piperacinilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, y tetrahidropiridinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono- o bicíclico. A menos que se especifique de otra manera, los grupos heterociclilo bicíclicos incluyen, por ejemplo, radicales heterocíclicos insaturados fusionados a otro radical heterocíclico insaturado o anillo aromático o heteroarilo, tal como, por ejemplo, tetrahidronaftiridina, indolinona, dihidropirrolotriazol, imidazopirimidina, quinolinona, dioxaspirodecano. También se entenderá que cuando se especifica pueden estar presentes sustituyentes opcionales en un grupo heterociclilo en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que el heterociclilo se une.

Como se usa en el presente documento, los términos “sujeto” y “paciente” se pueden usar de forma intercambiable, y significan un mamífero en necesidad de tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Típicamente, el sujeto es un ser humano en necesidad de tratamiento.

Ciertos de los compuestos divulgados pueden existir en varias formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian solo en su ordenación espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, lo más comúnmente porque contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como centro quiral. "Enantiómero" significa una de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Por tanto, "R*" y "S*" indican las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

Como se usa en el presente documento, un guion ("-") al principio o final de un grupo enumerado designa el punto en el que el grupo enumerado se une a un grupo definido. Por ejemplo, -SO₂-alquilo de (C₁-C₃)-cicloalquilo de (C₂-C₆) significa que el grupo está unido a través del sulfonilo.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en donde tales mezclas no muestran actividad óptica, es decir, no rotan el plano de luz polarizada.

"Isómero geométrico" significa isómeros que se diferencian en la orientación de los átomos sustituyentes en relación a un doble enlace carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo, o a un sistema bicíclico en puente. Los átomos (diferentes de H) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E (los sustituyentes están en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono) o Z (los sustituyentes están orientados en el mismo lado). "R", "S", "R*", "S*", "E", "Z", "cis" y "trans", indican configuraciones relativas a la molécula central. Cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por estructura sin indicar una forma de isómero geométrico particular, se debe entender que el nombre o estructura abarca un isómero geométrico libre de otros isómeros geométricos, mezclas de isómeros geométricos, o todos los isómeros geométricos.

Los compuestos del presente documento se pueden preparar como enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o resolver de una mezcla enantioméricamente enriquecida. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma ácida de cada enantiómero de un par enantiomérico usando una amina ópticamente activa (seguido por cristalización fraccional y regeneración del ácido libre), formar un éster o una amida de cada uno de los enantiómeros de un par enantiomérico usando un ácido, amina o alcohol ópticamente puro (seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o resolver una mezcla enantiomérica de cualquier material de partida o un producto final usando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o representa por una estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso puro relativo a todos los otros estereoisómeros. El porcentaje en peso relativo a todos los otros estereoisómeros es la proporción del peso de un estereoisómero sobre el peso de los otros estereoisómeros. Cuando un enantiómero individual se nombra o representa por una estructura, el enantiómero nombrado o representado es al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la proporción del peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o representa por una estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), se debe entender que uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados está incluido. Se debe entender además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados es al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso puro relativo a todos los otros estereoisómeros. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o la estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

Cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por una estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene un centro quiral, se debe entender que el nombre o estructura abarca un enantiómero del compuesto libre del correspondiente isómero óptico, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero relativo a su correspondiente isómero óptico.

Cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por una estructura sin indicar la estereoquímica, y, por ejemplo, el compuesto tiene al menos dos centros quirales, se debe entender que el nombre o estructura abarca un estereoisómero libre de otros estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, y mezclas de estereoisómeros en las que uno o más estereoisómeros están enriquecidos relativos al otro(s) estereoisómero(s). Por ejemplo, el nombre o la estructura puede abarcar un estereoisómero libre de otros diastereómeros, mezclas de estereoisómeros, y mezclas de estereoisómeros en las que uno o más diastereómeros está enriquecido relativo al otro(s) diastereómero(s).

Los compuestos del presente documento pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicinas, las sales de los compuestos de la invención se refieren a "sales farmacéuticamente

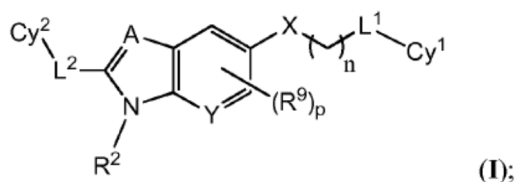
aceptables" no tóxicas. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, n-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperacina y trietanolamina.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, el acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, carbonato, citrato, diclorhidrato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, malato, maleato, malonato, mesilato, nitrato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, y tosilato.

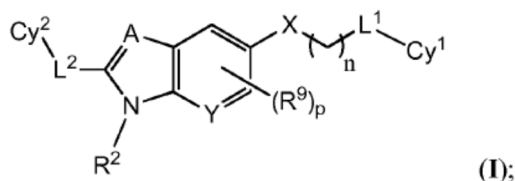
3. Descripción de compuestos ejemplares

En el presente documento se describe un compuesto de fórmula I,



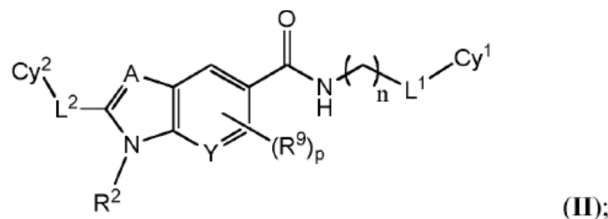
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se ha descrito anteriormente.

En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula I,

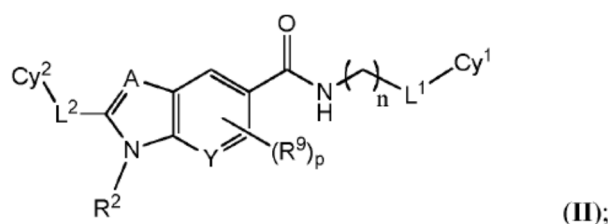


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables son como se ha descrito anteriormente, siempre que cuando A es N, Y es CR¹⁰, R¹⁰ es hidrógeno, y R² es cicloalquilo monocíclico, ni R⁷ ni R⁸ son alquilo de (C₁-C₃); y cuando A es N, Y es CR¹⁰, R¹⁰ es hidrógeno, y R² es alquilo de (C₄), ni R⁷ ni R⁸ son alquilo de (C₁-C₃).

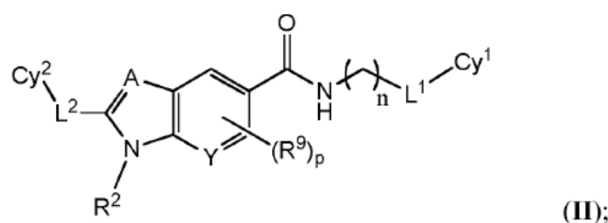
En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, OH, alquilo de (C₁-C₂), hidroxialquilo de (C₁-C₃), -O-alquilo de (C₁-C₃), -alquilo de (C₁-C₃)-O-alquilo de (C₁-C₃), -alquilo de (C₁-C₃)-NH₂, -alquilo de (C₁-C₃)-N-di-alquilo de (C₁-C₃), (CH₂)₁₋₃COOH, heterociclilo monocíclico, -CO-alcoxi de (C₁-C₃), -alcoxi de (C₁-C₃)-C(O)-NH₂, -alcoxi de (C₁-C₃)-O-alquilo de (C₁-C₃)-C(O)-NH₂, -alquilo de (C₁-C₃)-C(O)-alcoxi de (C₁-C₃), -alquilo de (C₁-C₃)-C(O)-NH₂, halofenilo, -alquilo de (C₁-C₃)-halofenilo, o quinolin-2-(1H)ona-4-il-metilo, y en donde las variables en la fórmula estructural II son como se ha descrito para la fórmula I. Alternativamente, como se describe en el presente documento, el compuesto de fórmula I es de fórmula II:

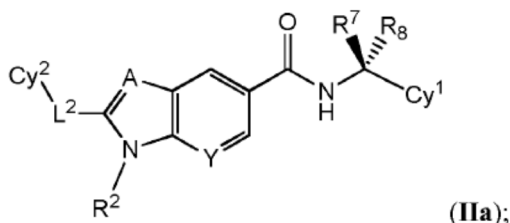


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, OH, alquilo de (C_1-C_2) , hidroxialquilo de (C_1-C_3) , -O-alquilo de (C_1-C_3) , -alquilo de (C_1-C_3) -O-alquilo de (C_1-C_3) , -alquilo de (C_1-C_3) -NH₂, -alquilo de (C_1-C_3) -N-di-alquilo de (C_1-C_3) , $(CH_2)_{1-3}COOH$, heterociclilo monocíclico, -CO-alcoxi de (C_1-C_3) , -alcoxi de (C_1-C_3) -C(O)-NH₂, -alcoxi de (C_1-C_3) -O-alquilo de (C_1-C_3) -C(O)-NH₂, -alquilo de (C_1-C_3) -C(O)-alcoxi de (C_1-C_3) , -alquilo de (C_1-C_3) -C(O)-NH₂, halofenilo, -alquilo de (C_1-C_3) -halofenilo, o quinolin-2-(1H)ona-4-il-metilo; y p es 1, y en donde las variables en la fórmula estructural II son como se ha descrito para la fórmula I. En otra alternativa descrita en el presente documento, el compuesto de fórmula I es de fórmula II:



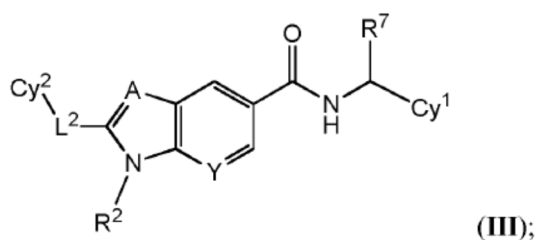
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, OH, alquilo de (C_1-C_2) , hidroxialquilo de (C_1-C_3) , -O-alquilo de (C_1-C_3) , -alquilo de (C_1-C_3) -O-alquilo de (C_1-C_3) , -alquilo de (C_1-C_3) -NH₂, -alquilo de (C_1-C_3) -N-di-alquilo de (C_1-C_3) , $(CH_2)_{1-3}COOH$, heterociclilo monocíclico, -CO-alcoxi de (C_1-C_3) , -alcoxi de (C_1-C_3) -C(O)-NH₂, -alcoxi de (C_1-C_3) -O-alquilo de (C_1-C_3) -C(O)-NH₂, -alquilo de (C_1-C_3) -C(O)-alcoxi de (C_1-C_3) , -alquilo de (C_1-C_3) -C(O)-NH₂, halofenilo, -alquilo de (C_1-C_3) -halofenilo, o quinolin-2-(1H)ona-4-il-metilo; p es 1; y R^9 es alcoxi de (C_1-C_4) o halógeno, y en donde las variables en la fórmula estructural II son como se ha descrito para la fórmula I.

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula IIa:



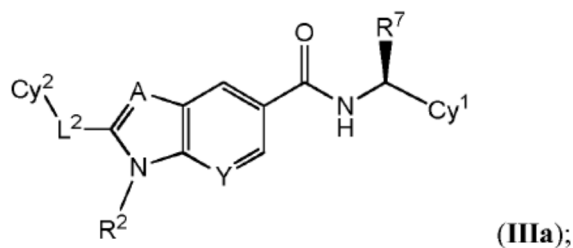
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables en la fórmula estructural III son como se especifica para las fórmulas I o II como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables en la fórmula estructural III son como se especifica para las fórmulas I o II como se describe en el presente documento.

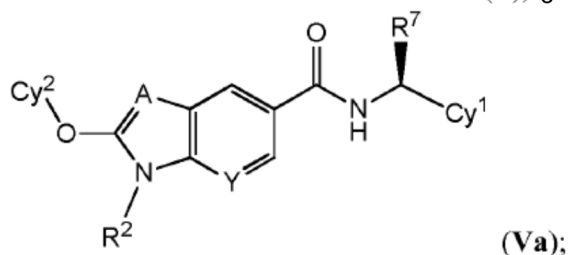
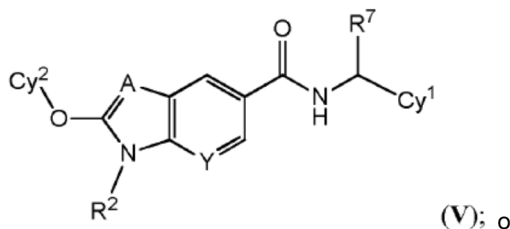
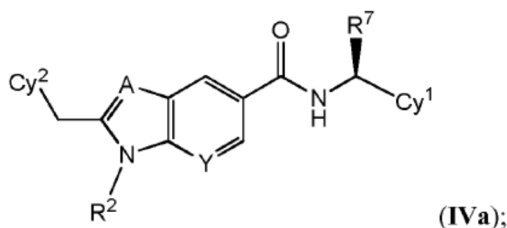
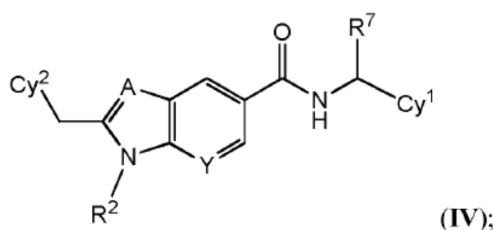
También se describe en el presente documento un compuesto de fórmula IIIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables en la fórmula estructural **IIIa** son como se especifica para la fórmula **I** o la tercera forma de realización.

L^2 en las fórmulas **I** a **III** descritas en el presente documento es CH_2 , $CHMe$, O , o $C(=O)$, en donde las restantes variables son como se ha descrito para las fórmulas **I** o **II**.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula **IV**, **IVa**, **V**, o **Va**:



o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde

A es CH o N;

Y es CH;

Cy^1 es fenilo o piridilo, cada uno sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R^5 , en donde al menos un R^5 es $-SO_2$ -alquilo de (C_1-C_3)

Cy^2 se selecciona de fenilo, piridinilo, piperidinilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, ciclopropilo, y ciclobutilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R^6 ,

R^2 es alquilo de (C_1-C_4) , alqueno de (C_2-C_4) , haloalquilo de (C_1-C_4) , o cicloalquilo monocíclico;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, $-CN$, $-OR^c$, $-NR^dR^e$, $-S(O)_kR^c$, $-NR^cS(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^dR^e$, $-C(=O)OR^c$, $-OC(=O)OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-OC(=S)OR^c$, $-C(=S)OR^c$, $-OC(=S)R^c$, $-C(=O)NR^dR^e$, $-NR^cC(=O)R^c$, $-C(=S)NR^dR^e$, $-NR^cC(=S)R^c$, $-NR^cC(=O)OR^c$, $-OC(=O)NR^dR^e$, $-NR^cC(=S)OR^c$, $-OC(=S)NR^dR^e$, -

$\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^c(\text{C}=\text{S})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, alquilo de (C_1-C_6) , cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -cicloalquilo, heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -heterociclilo, arilo, $-\text{NHC}(=\text{O})$ -heterociclilo, $-\text{NHC}(=\text{O})$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -arilo, heteroarilo y $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -heteroarilo,

en donde la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo presente en cada uno de dichos sustituyentes alquilo de (C_1-C_6) , cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -cicloalquilo, heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -heterociclilo, arilo, $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -arilo, heteroarilo y $-(\text{CH}_2)_{1,4}$ -heteroarilo para R^6 están además opcionalmente sustituidas con halógeno, OR^c , $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^c\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, alquilo de (C_1-C_3) , halo-alquilo de (C_1-C_3) , alcoxi de (C_1-C_3) -alquilo de (C_1-C_3) , alcoxi de (C_1-C_3) o halo-alcoxi de (C_1-C_3) ;

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo de (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 halógenos;

cada R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de (C_1-C_6) ;

k es 0, 1 o 2;

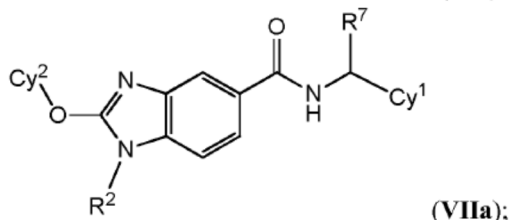
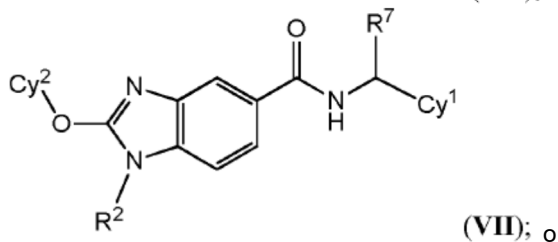
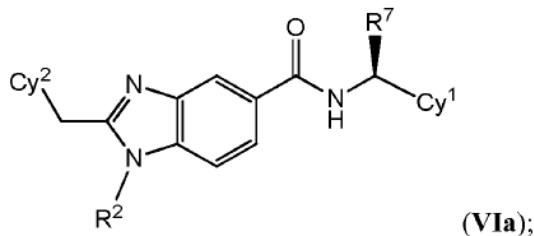
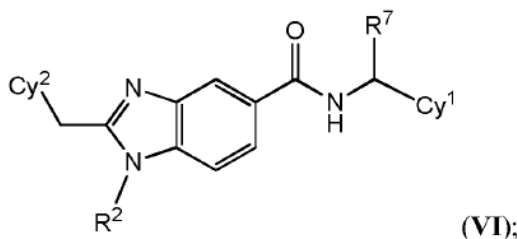
cualquier porción heterociclilo o heteroarilo de Cy^1 o Cy^2 está además opcionalmente sustituida con $=\text{O}$; y

R^7 es hidrógeno, alquilo de (C_1-C_2) , hidroxialquilo de (C_1-C_3) , $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-NH}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-N-di-alquilo de } (\text{C}_1-\text{C}_3)$, o $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-NH}_2$,

siempre que:

cuando A es N , Y es CH , R^2 es metilo, Cy^1 es fenilo y el compuesto es de fórmula IV, entonces Cy^2 no es fenilo sustituido con CN

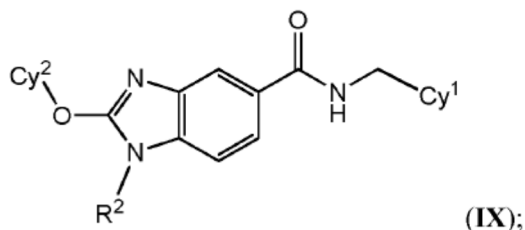
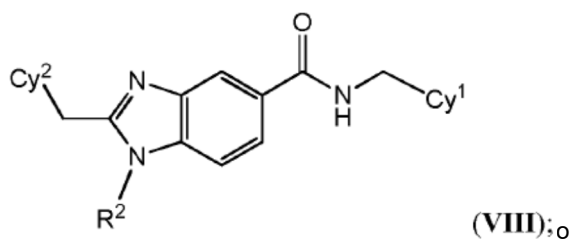
En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula **VI**, **VIa**, **VII** o **VIIa**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables en la fórmula estructural **VI** y la fórmula estructural **VII** son como se ha descrito para las fórmulas **IV**, **IVa**, **V** y **Va**.

En una forma de realización de la presente invención, R^7 es hidroxialquilo de (C_1-C_3) .

Según otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula **VIII** o fórmula **IX**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las variables en la fórmula estructural (VIII) o fórmula estructural (IX) son como se ha descrito para las fórmulas IV, IVa, V y Va.

En otra forma de realización, R² en los compuestos según la presente invención es alquilo de (C₁-C₄) o ciclopropilo.

Como se describe en el presente documento, Cy¹ en las fórmulas I a IX es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁵.

En una forma de realización de la presente invención, Cy¹ en las fórmulas IV a IX es piridinilo sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁵, en donde al menos un R⁵ es -SO₂-alquilo de (C₁-C₃).

En una forma de realización de la presente invención, Cy² se selecciona de fenilo, piridinilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, ciclopropilo, y ciclobutilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁶.

En otra forma de realización de la presente invención, Cy² se selecciona de fenilo, piridinilo, ciclohexilo, o tetrahidropirranilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁶.

En una forma de realización de la presente invención, Cy² se selecciona de fenilo y ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁶.

En otra forma de realización de la presente invención, Cy¹ es fenilo sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁵, en donde al menos un R⁵ es -SO₂-alquilo de (C₁-C₃); y Cy² es ciclohexilo sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁶.

En otra forma de realización de la presente invención, R⁵ se selecciona de halógeno, -CN, -ORᶜ, -NRᵈRᵉ, -NRᶜS(O)₂Rᶜ, -S(O)₂NRᵈRᵉ, -C(=O)ORᶜ, -C(=O)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=O)Rᶜ, -NRᶜC(=O)ORᶜ, -OC(=S)NRᵈRᵉ, -C(=O)Rᶜ, -SO₂-alquilo de (C₁-C₃) y alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno; y R⁶ se selecciona de halógeno, -CN, -ORᶜ, -NRᵈRᵉ, -NRᶜS(O)₂Rᶜ, -S(O)₂NRᵈRᵉ, -C(=O)ORᶜ, -OC(=O)ORᶜ, -OC(=O)Rᶜ, -C(=O)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=O)Rᶜ, -C(=S)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=S)Rᶜ, -NRᶜC(=O)ORᶜ, -OC(=O)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=S)ORᶜ, -OC(=S)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=O)NRᵈRᵉ, -NRᶜC(=S)NRᵈRᵉ, -C(=S)Rᶜ, -C(=O)Rᶜ, -SO₂-alquilo de (C₁-C₃) y alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno.

En otra forma de realización de la presente invención, R⁵ es -SO₂-alquilo de (C₁-C₃); y R⁶ se selecciona de halo, -ORᶜ, y alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno y Rᶜ es alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno.

En una forma de realización adicional de la presente invención, R⁶ es CF₃.

Se proporcionan ejemplos específicos de compuestos en la ejemplificación. Se incluyen en el presente documento sales farmacéuticamente aceptables, así como formas neutras de estos compuestos.

En ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar un paciente (por ejemplo, un ser humano) con un trastorno mediado por RORY que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto con cualquier compuesto descrito posteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo.

4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Según otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar un sujeto (por ejemplo, un ser humano) con un trastorno mediado por RORy usando una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas formas de realización, la cantidad de compuesto de la presente invención en una composición proporcionada es tal que es eficaz como un agonista inverso o antagonista para RORy en una muestra biológica o en un sujeto. En ciertas formas de realización, una composición proporcionada se formula para la administración a un sujeto en necesidad de tal composición. En algunas formas de realización, una composición proporcionada se formula para la administración oral a un sujeto.

El término "soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un soporte, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los soportes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta divulgación incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tal como seroalbúmina humana, sustancias tampón tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar por vía oral, parenteral, por espray de inhalación, por vía tópica, rectal, yugal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también incluir adyuvante tal como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, aceites no volátiles, estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos, tal como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de compuesto parenteralmente administrado se puede lograr disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleaginoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímero biodegradables tal como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción del compuesto respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o soporte inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes disgregantes tal como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico,

ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución tal como parafina, f) aceleradores de absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humidificantes tal como, por ejemplo, alcohol cetílico o monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos.

5 En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también comprende agentes tamponantes.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y duras rellenas usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y caparazones tal como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del aparato digestivo, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos proporcionados también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y caparazones tal como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación, y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el principio activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros auxiliares de compresión tal como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del aparato digestivo, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto en el presente documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, espráis, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante necesario o tampones según se pueda requerir. También se contempla la formulación oftálmica, gotas óticas, y colirios como que están dentro del ámbito del presente documento. Además, la presente divulgación contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar o bien proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas en el presente documento se pueden formular para la administración oral. Tales formulaciones se pueden administrar con o sin alimento. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran sin alimento. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran con alimento.

La cantidad de compuestos proporcionados que se puede combinar con materiales soporte para producir una composición en una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del paciente que se va a tratar y del modo particular de administración.

También se debe entender que una dosis y pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, el juicio del médico, y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de un compuesto proporcionado en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y composiciones divulgados en el presente documento en general son útiles para modular RORy. Por tanto, en algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar enfermedades inflamatorias, metabólicas o autoinmunitarias o trastornos mediados por RORy, que comprende administrar un compuesto o composición proporcionado. Más en particular, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento actúan como agonistas inversos o antagonistas de RORy.

Como se usan en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento puede ser administrar después de que uno o más síntomas se hayan desarrollado, es decir, tratamiento terapéutico. En otras formas de realización, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de antecedentes de síntomas y/o a la luz de factores de susceptibilidad genéticos u otros), es decir, tratamiento profiláctico. El tratamiento también se puede seguir después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

La modulación de ROR γ (o modular ROR γ), significa que un cambio o alteración en la actividad de ROR γ ha ocurrido desde la administración de uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento. La modulación puede ser una regulación por aumento (incremento) o una regulación por disminución (descenso) en la magnitud de la actividad o función de ROR γ . Las actividades y funciones ejemplares incluyen, por ejemplo, características de unión, actividad enzimática, activación de receptor celular, actividad transcripcional, y transducción de señales. En un aspecto, los compuestos divulgados en el presente documento inhiben ROR γ . En aspectos adicionales, los compuestos divulgados en el presente documento actúan como agonistas, antagonistas, o agonistas inversos de ROR γ .

En otro aspecto, los compuestos y composiciones divulgados en el presente documento son útiles para reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto. Por tanto, en algunas formas de realización, en el presente documento se proporcionan métodos de reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición proporcionado. También se pueden usar en tales métodos los moduladores de ROR γ divulgados en los documentos WO 2014/179564, WO 2015/116904, WO 2016/061160 y las solicitudes de patente en EE UU No. 14/933.468 y 14/933.524.

En otro aspecto, los compuestos y composiciones divulgados en el presente documento son útiles para inhibir la síntesis de IL-17 en un sujeto. Por tanto, en algunas formas de realización, en el presente documento se proporcionan métodos de inhibir la síntesis de IL-17 en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición proporcionado. También se pueden usar en tales métodos los moduladores de ROR γ divulgados en los documentos WO 2014/179564, WO 2015/116904, WO 2016/061160 y las solicitudes de patente en EE UU No. 14/933.468 y 14/933.524.

Las enfermedades y afecciones tratables según los métodos divulgados en el presente documento incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunitarias o trastornos mediados por ROR γ . Estas enfermedades y afecciones incluyen, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), síndrome intestinal inflamatorio (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a insulina, diabetes de tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular senil, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis, artritis psoriásica (APs), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad del injerto contra el huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II, enfermedad celiaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis sinusal, y cáncer incluyendo, pero no limitado a cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon. En un aspecto, una forma ejemplificada de cáncer tratable según los métodos en el presente documento también incluye cáncer de próstata, por ejemplo, (tumores de cáncer de próstata resistentes a castración metastásicos). En otro aspecto, una forma ejemplificada de cáncer tratable según los métodos en el presente documento incluye, por ejemplo, tumor maligno, glaucoma de angiogénesis, hemangioma infantil, mieloma múltiple, leucemia mieloblástica aguda, sarcoma crónico, leucemia mielógena crónica, melanoma con metástasis, sarcoma de Kaposi, proliferación vascular, caquexia, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal no poliposis hereditario, y tumor estromal gastrointestinal), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico y mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (por ejemplo, cáncer de conducto pancreático), cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso y carcinoma adenoescamoso), cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *in situ*, cáncer de mama inflamatorio y cáncer de mama metastásico), cáncer ovárico (por ejemplo, carcinoma epitelial ovárico, tumor de célula germinal extragonadal, tumor de célula germinal ovárico, y tumor ovárico de bajo potencial maligno), cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas, cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepático primario y cáncer de conducto biliar extrahepático), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma tiroideo medular), cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales, y carcinoma de células de transición en riñón y conducto urinario), cáncer uterino, cáncer endometrial, tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma pineal, astrocitoma poliocítico, astrocitoma difuso y astrocitoma anaplásico), melanoma, sarcoma, cáncer de vejiga

urinaria, cáncer hematológico, adenoma hipofisario, glioma, neurinoma acústico, retinoblastoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer faríngeo, cáncer laríngeo, cáncer de la lengua, timoma, cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer colorrectal, cáncer rectal, hepatoma, tumor endocrino pancreático, cáncer del conducto biliar, cáncer de vesícula biliar, cáncer de pene, cáncer de conducto urinario, tumor de testículo, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, sarcoma de útero, cáncer vaginal, cáncer de piel, micosis fungoide, tumor de células basales, sarcoma de tejidos blandos, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, síndrome mielodisplásico, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma maligno, leucemia de células T adultas, enfermedad proliferativa de médula ósea crónica, tumor endocrino pancreático, histiocitoma fibroso, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de primario desconocido, mielopoyesis dirigida por cáncer, crecimiento tumoral, y metástasis.

También se incluyen enfermedades o trastornos que están implicados por la regulación del ritmo circadiano de individuos e incluyen, por ejemplo, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno bipolar, autismo, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos del sistema nervioso central (SNC) asociados con sueño y/o ritmos circadianos alterados.

También incluidas en las enfermedades y trastornos tratables por los compuestos divulgados en el presente documento son enfermedades y trastornos mediados por expresión de IL-17, incluyendo expresión de IL-17 mediada por STAT3, en neutrófilos, e incluyen, por ejemplo, infección fúngica corneal; riesgo de infección fúngica corneal; úlcera corneal; úlcera corneal resultante de queratitis fúngica; úlcera corneal resultante de infección fúngica; infección fúngica corneal e inflamación relacionada; queratitis, queratitis fúngica; inflamación corneal; enfermedad corneal; enfermedad ocular; infección corneal, úlcera corneal, inflamación corneal o úlcera, inflamación o infección ocular mediada por hongos; infección corneal, úlcera corneal, inflamación corneal, o úlcera, inflamación o infección ocular mediada por bacterias; enfermedad microbiana; infecciones bacterianas; infecciones fúngicas; queratitis de *Aspergillus*; queratitis de *Fusarium*; linfoma de células T cutáneas; inflamación pulmonar; lesión de isquemia-reperfusión renal aguda; carbunco, incluyendo, carbunco cutáneo, carbunco de inhalación, carbunco gastrointestinal y carbunco de inyección; aspergilosis, incluyendo aspergilosis pulmonar, aspergilosis pulmonar crónica (APC), aspergilosis crónica, aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), sinusitis de *Aspergillus* alérgica, aspergiloma, aspergilosis invasiva, aspergilosis necrotizante crónica y aspergilosis cutánea (piel); e histoplasmosis incluyendo, histoplasmosis sistémica. En formas de realización particulares, el hongo o infección fúngica que media la enfermedad o trastorno descrita anteriormente incluye uno o más de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Candida*, *Curvularia* o *Histoplasma*.

Las enfermedades y trastornos mediadas por la expresión de IL-17, y que son tratables usando los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen, por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped crónica, enfermedad del injerto contra el huésped aguda, enfermedad celíaca, enfisema, fibrosis pulmonar, arteritis de células gigantes, arterioesclerosis, hepatitis, hepatitis activa crónica, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatitis vírica, trastorno hepático víricos de hepatitis B, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia epidérmica, inflamación de cartílago, degradación ósea, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, espondiloartritis, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reiter juvenil, síndrome de entesopatía y artropatía seronegativo (EAS), dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de inicio sistémico, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reiter, vasculitis, miositis, polimiositis, miositis autoinmunitaria, artrosis, poliarteritis nodosa, arteritis, polimialgia reumática, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis anquilosante, entesitis, entesopatía, dermatitis, eccema atópico, eccema, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hiperplasia epidérmica psoriásica, psoriasis en placa, psoriasis guttata, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, arteritis de células gigantes, uveítis no infecciosa, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, leishmaniasis mucosa, enfermedad de Kawasaki, tiroiditis de Hashimoto, purpura trombocitopénica inmunitaria (también conocida como trombocitopenia inmunitaria, trombocitopenia inmunitaria idiopática, purpura trombótica trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inmunitaria primaria, purpura trombocitopénica idiopática, purpura trombocitopénica inmunitaria primaria, o purpura trombocitopénica autoinmunitaria), inflamación renal, inflamación renal intersticial, enfermedad renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal terminal, lesión renal aguda, insuficiencia renal aguda inducida por cisplatino, insuficiencia renal aguda inducida por septicemia, nefritis, nefritis nefrotóxica, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, vasculitis asociada con autoanticuerpo citoplásmico antineutrófilo (ANCA), poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis de Wegener, esclerosis lateral amiotrófica, nefritis lúpica, eccema alérgico, rechazo a trasplante, espondiloartropatía no radiográfica, trastornos oftálmicos, rechazo de aloinjerto de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, insulinitis, tuberculosis, estafilococia invasiva, infección por *Staphylococcus aureus* invasiva, inflamación después de cirugía de cataratas, conjuntivitis alérgica, urticaria, urticaria crónica, asma alérgico, asma neutrofilico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardiaco, miocarditis, insuficiencia cardiaca crónica, angiostenosis, restenosis, trastornos de reperfusión, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, asma bronquial, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad ósea inflamatoria, enfermedad pulmonar inflamatoria, ataque isquémico, ataque isquémico transitorio, síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica, glaucoma, celulitis orbital, inflamación orbital repentina, inflamación posoperatoria, inflamación postraumática, inflamación alérgica, inflamación intestinal, inflamación de la mucosa, inflamación de la próstata, prostatitis, síndrome de dolor pélvico crónico, inflamación testicular, inflamación testicular crónica, orquitis, infertilidad mediada por orquitis, trastorno hepático, lesión hepática, hepatotoxicidad, neumonía, meningitis, cistitis, faringolaringitis, lesión de la mucosa gástrica, neumonía crónica, infarto pulmonar, silicosis, sarcoidosis pulmonar, anemia autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture, sinusitis, rinitis hipertrófica crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de tejido conjuntivo mixta, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia muscular medular, atrofia cerebelosa medular, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Fisher, lupus del sistema nervioso central, encefalomiелitis, encefalomiелitis diseminada aguda, atrofia de sistemas múltiples, enfermedad de Huntington, demencia cerebrovascular, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, trastorno cerebrovascular, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracerebral, enfermedad vascular de la médula espinal, infarto de la médula espinal, síndrome de Lambert-Eaton, distrofia muscular, miopatía metabólica, miopatía inflamatoria, miositis de cuerpos de inclusión, encefalitis, pénfigo, pénfigo vulgar, lupus eritematoso profundo, tiroiditis crónica, gastritis autoinmunitaria, septicemia, lesión por quemadura, dolor, neuropatía, dolor crónico, neuropatía óptica, neuropatía óptica traumática, lesión cerebral isquémica, trombosis venosa profunda, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, respuesta inmunitaria anómala, radiodermatitis, osteoporosis, infección parasitaria, clonorquiasis, infección por *Cryptosporidium*, transporte de *Streptococcus pneumoniae*, transporte neumocócico crónico, y trastorno del sistema inmunitario asociado con o que surge de actividad de linfocitos patógenos.

En una forma de realización, un paciente humano es tratado con un compuesto de la presente invención y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad para tratar o mejorar una o más de las enfermedades y afecciones enumeradas anteriormente. En una forma de realización alternativa, las enfermedades y afecciones tratadas o mejoradas por un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica (APs), asma resistente a esteroides y artritis reumatoide en el paciente.

La presente divulgación se refiere además a una terapia de combinación para tratar o mejorar una enfermedad o un trastorno descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes para tratar o mejorar enfermedades inflamatorias, metabólicas y autoinmunitarias o trastornos mediados por RORy. En algunas formas de realización, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), síndrome intestinal inflamatorio (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a insulina, diabetes de tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular senil, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis, artritis psoriásica (APs), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, TEPT, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, Alzheimer, trastornos de SNC asociados con sueño alterado y/o ritmos circadianos, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad del injerto contra el huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II, enfermedad celiaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis sinonasal, y cáncer incluyendo, pero no limitado a cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon.

Los compuestos divulgados en el presente documento también se pueden usar en combinación con inmunoterapias para el tratamiento de una enfermedad o trastorno divulgado en el presente documento.

La terapia de combinación incluye, por ejemplo, la coadministración de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más otros agentes, la administración secuencial de un compuesto de los descritos y uno o más otros agentes, la administración de una composición que contiene un compuesto del presente documento y uno o más otros agentes, o la administración simultánea de composiciones separadas que contienen un compuesto descrito en el presente documento y uno o más otros agentes.

La presente divulgación proporciona además un método de tratar un sujeto, tal como un ser humano, que padece de uno de los trastornos o enfermedades mencionados anteriormente.

En un aspecto, los moduladores de RORy divulgados en los documentos WO 2014/179564, WO 2015/116904, WO 2016/061160 y las publicaciones de solicitud de patente en EE UU No. U.S. 2016/0122318 y U.S. 2016/0122345 también se pueden usar en los métodos divulgados en el presente documento para tratar o aliviar, en un sujeto, una o más de las enfermedades y/o trastornos y/o afecciones enumeradas en el presente documento. En una forma de realización, un sujeto es tratado con uno o más moduladores de RORy divulgados en los documentos WO 2014/179564, WO 2015/116904, WO 2016/061160 y las publicaciones de solicitud de patente en EE UU No. U.S. 2016/0122318 y U.S. 2016/0122345 y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho modulador de RORy está presente en una cantidad para tratar o aliviar una enfermedad o trastorno seleccionado de infección fúngica corneal; riesgo de infección fúngica corneal; úlcera corneal; úlcera corneal resultante de queratitis fúngica; úlcera corneal resultante de infección fúngica; infección fúngica corneal e inflamación relacionada; queratitis, queratitis fúngica; inflamación corneal; enfermedad corneal; enfermedad ocular; infección corneal, úlcera corneal, inflamación corneal o úlcera, inflamación o infección ocular mediada por hongos; infección corneal, úlcera corneal, inflamación corneal, o úlcera, inflamación o infección ocular mediada por bacterias; enfermedad microbiana; infecciones bacterianas; infecciones fúngicas; queratitis de *Aspergillus*; queratitis de *Fusarium*; linfoma de células T cutáneas; inflamación pulmonar; lesión de isquemia-reperusión renal aguda; carbunco, incluyendo, carbunco cutáneo, carbunco de inhalación, carbunco gastrointestinal y carbunco de inyección; aspergilosis, incluyendo aspergilosis pulmonar, aspergilosis pulmonar crónica (APC), aspergilosis crónica, aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), sinusitis de *Aspergillus* alérgica, aspergiloma, aspergilosis invasiva, aspergilosis necrotizante crónica y aspergilosis cutánea (piel); e histoplasmosis incluyendo, histoplasmosis sistémica; y cáncer de próstata.

En una alternativa, un sujeto es tratado con uno o más moduladores de RORy divulgados en los documentos WO 2014/179564, WO 2015/116904, WO 2016/061160 y las publicaciones de solicitud de patente en EE UU No. U.S. 2016/0122318 y U.S. 2016/0122345 y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho modulador de RORy está presente en una cantidad para tratar o aliviar una enfermedad o trastorno seleccionado de enfermedad del injerto contra el huésped crónica, enfermedad del injerto contra el huésped aguda, enfermedad celiaca, enfisema, fibrosis pulmonar, arteritis de células gigantes, arterioesclerosis, hepatitis, hepatitis activa crónica, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática alcohólica, cirrosis alcohólica, hepatitis vírica, trastorno hepático víricos de hepatitis B, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia epidérmica, inflamación de cartílago, degradación ósea, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, espondiloartritis, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reiter juvenil, síndrome de entesopatía y artropatía seronegativo (EAS), dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de inicio sistémico, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reiter, vasculitis, miositis, polimiositis, miositis autoinmunitaria, artrosis, poliarteritis nodosa, arteritis, polimialgia reumática, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, entesitis, entesopatía, dermatitis, eccema atópico, eccema, ateroesclerosis, enfermedad de Still, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hiperplasia epidérmica psoriásica, psoriasis de placa, psoriasis guttata, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, arteritis de células gigantes, uveítis no infecciosa, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, leishmaniasis mucosa, enfermedad de Kawasaki, tiroiditis de Hashimoto, purpura trombocitopénica inmunitaria (también conocida como trombocitopenia inmunitaria, trombocitopenia inmunitaria idiopática, purpura trombótica trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inmunitaria primaria, purpura trombocitopénica idiopática, purpura trombocitopénica inmunitaria primaria, o purpura trombocitopénica autoinmunitaria), inflamación renal, inflamación renal intersticial, enfermedad renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal terminal, lesión renal aguda, insuficiencia renal aguda inducida por cisplatino, insuficiencia renal aguda inducida por septicemia, nefritis, nefritis nefrotóxica, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, vasculitis asociada con autoanticuerpo citoplásmico antineutrófilo (ANCA), poliangiitis microscópica, granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis de Wegener, esclerosis lateral amiotrófica, nefritis lúpica, eccema alérgico, rechazo a trasplante, espondiloartropatía no radiográfica, trastornos oftálmicos, rechazo de aloinjerto de órganos, pulmón fibroide, insuficiencia renal, complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, insulinitis, tuberculosis, estafilococia invasiva, infección por *Staphylococcus aureus* invasiva, inflamación después de cirugía de cataratas, conjuntivitis alérgica, urticaria, urticaria crónica, asma alérgico, asma neutrofílico, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angiostenosis, restenosis, trastornos de reperusión, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, asma bronquial, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad ósea inflamatoria, enfermedad pulmonar inflamatoria, ataque isquémico, ataque isquémico transitorio, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, glaucoma, celulitis orbital, inflamación orbital repentina, inflamación posoperatoria, inflamación posttraumática, inflamación alérgica, inflamación intestinal, inflamación de la mucosa, inflamación de la próstata, prostatitis, síndrome de dolor pélvico crónico, inflamación testicular, inflamación testicular crónica, orquitis, infertilidad mediada por orquitis, trastorno hepático, lesión hepática, hepatotoxicidad, neumonía, meningitis, cistitis, faringolaringitis, lesión de la mucosa gástrica, neumonía crónica, infarto pulmonar, silicosis, sarcoidosis pulmonar, anemia autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture, sinusitis, rinitis hipertrófica crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, enfermedad de tejido conjuntivo mixta, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia muscular medular, atrofia cerebelosa medular, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Fisher, lupus del sistema nervioso central, encefalomiелitis, encefalomiелitis

diseminada aguda, atrofia de sistemas múltiples, enfermedad de Huntington, demencia cerebrovascular, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, trastorno cerebrovascular, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracerebral, enfermedad vascular de la médula espinal, infarto de la médula espinal, síndrome de Lambert-Eaton, distrofia muscular, miopatía metabólica, miopatía inflamatoria, miositis de cuerpos de inclusión, encefalitis, pénfigo, pénfigo vulgar, lupus eritematoso profundo, tiroiditis crónica, gastritis autoinmunitaria, septicemia, lesión por quemadura, dolor, neuropatía, dolor crónico, neuropatía óptica, neuropatía óptica traumática, lesión cerebral isquémica, trombosis venosa profunda, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, respuesta inmunitaria anómala, radiodermatitis, osteoporosis, infección parasitaria, clonorchiasis, infección por *Cryptosporidium*, transporte de *Streptococcus pneumoniae*, transporte neumocócico crónico, y un trastorno inmunitario asociado con o que surge de actividad de linfocitos patógenos.

En algunas formas de realización, el uno o más moduladores de ROR γ divulgados en los documentos WO 2014/179564, WO 2015/116904, WO 2016/061160 y las publicaciones de solicitud de patente en EE UU No. U.S. 2016/0122318 y U.S. 2016/0122345 se administra en combinación con uno o más agentes adicionales para tratar la enfermedad o trastorno.

La presente divulgación se refiere además al uso de los compuestos proporcionados para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o la profilaxis y/o el alivio de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

Los compuestos o composiciones divulgados en el presente documento se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o aliviar la gravedad de una o más de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos proporcionados preferiblemente se formulan en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta del agente apropiado para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente divulgación lo decidirá el médico en el ámbito del juicio médico racional. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), yugal, como un espray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trata. En ciertas formas de realización, los compuestos proporcionados se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos, material de biopsia obtenido de un mamífero o extracto del mismo, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La cantidad de tanto un compuesto proporcionado como un agente terapéutico adicional (en esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que se puede combinar con los materiales soporte para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración.

En esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto proporcionado puede actuar sinérgicamente. Por tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menos de la requerida en una monoterapia que utiliza solo ese agente terapéutico.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta divulgación no será más de la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo.

Ejemplificación

Como se describe en los ejemplos a continuación, en ciertas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos en el presente documento, los siguientes métodos generales, y otros métodos

conocidos para el experto en la materia, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

Descripción general de la síntesis

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar fácilmente según los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. Muchas de las reacciones también se pueden llevar a cabo en condiciones de microondas (MW) o usando calentamiento convencional o utilizando otras tecnologías tal como reactivos/secuestrantes de fase sólida o citometría de flujo. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son ellas mismas conocidas para los expertos en la materia, pero no se mencionan en mayor detalle. Además, otros métodos para preparar los compuestos divulgados en el presente documento serán enseguida aparentes para un experto en la materia a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En casos donde los intermediarios sintéticos y productos finales contienen grupos funcionales potencialmente activos, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del intermedio. Los expertos en la materia conocen bien métodos para la selección, introducción y posterior eliminación de grupos protectores. En la discusión posterior las variables tienen los significados indicados anteriormente a menos que se indique de otra manera. Las abreviaturas usadas en estos detalles experimentales se enumeran a continuación y las adicionales las deben conocer los expertos en la materia de síntesis. Además, se puede hacer referencia a las siguientes referencias para métodos adecuados de síntesis como se describe en March, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991, y Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 4ª edición, VCH publishers Inc., 1989.

En general, los reactivos en los esquemas de reacción se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos puede ser deseable usar un exceso de un reactivo para dirigir una reacción a terminación. Este es especialmente el caso cuando el reactivo en exceso se puede eliminar fácilmente por evaporación o extracción. Las bases empleadas para neutralizar HCl en mezclas de reacción en general se usan en exceso de ligero a sustancial (1,05-5 equivalentes).

Donde se presentan datos de RMN, los espectros se obtuvieron en un Varian 400 (400 MHz) o 300 (300 MHz) y se describen como ppm campo abajo de tetrametilsilano con número de protón, multiplicidades y constantes de acoplamiento indicados entre paréntesis junto con referencia al solvente deuterado.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en los que se pueden emplear las siguientes abreviaturas.

Abreviatura	Significado
ACN, MeCN, CH ₃ CN	acetonitrilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
ac	acuoso
Boc	tert-butoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo
salmuera	NaCl acuoso saturado
c-Bu	ciclobutilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CeCl ₃	cloruro cérico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CuI	yoduro cuproso
c-Pr	ciclopropilo
DCM o CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
DIEA	diisopropil etil amina
DMF	dimetilformamida
DMS/Me ₂ S	sulfuro de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtI	yoduro de
Et	etilo
Et ₂ O	éter etílico
Et ₃ SiH	trietilsilano
Et ₃ N	trietilamina
EtOAc, EA, AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
FeCl ₃	cloruro férrico
h, hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i-BuOCOCI	cloruro de isobutoxicarbonilo
ICI	yodocloruro
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiCl	cloruro de litio
LiOH	hidróxido de litio
MCPBA, m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
Mel	yoduro de metilo
Me	metilo
mg	miligramo
MgSO ₄	sulfato de magnesio (anhidro)
min	minuto(s)
ml	mililitros
mmol	milimoles
mp, m.p.	punto de fusión
MS	espectrometría de masas
MW, uonda	microondas
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaBH ₃ CN	cianoborohidruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaOMe	metóxido de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
Na ₂ S ₂ O ₅	ditionato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
(NH ₄) ₂ CO ₃	carbonato de amonio
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
n-BuLi	N-butillitio
NMM	N-metil-morfolina
NMP	N-metil-pirrolidin-2-ona
OTf	trifluorometanosulfonato
OTs	tosilato
PdCl ₂ dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
PE	éter de petróleo
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
t-BuOK	tert butóxido de potasio
t-BuLi	tert-butil litio
t-BuOOH	peróxido de tert-butilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Ti(OEt) ₄	tetraetóxido de titanio
Zn	cinc
Zn(CN) ₂	cianuro de cinc

ES 2 856 931 T3

Método 1

Sistema de HPLC: Waters ACQUITY
 5 Columna: Waters ACQUITY CSH™ C18 1,7 µM
 Precolumna: Waters Assy. Frit, 0,2 µM, 2,1 mm
 Temp columna: 40°C
 Fase móvil: A: TFA:agua (1:1000, v:v)
 B: TFA:ACN (1:1000, v:v)

Programa de gradiente:

Tiempo (min)	% de B
0	5
1,9	95
2,20	95
2,21	5

Velocidad de flujo: 0,65 ml/min

Parámetros del espectrómetro de masas

Espectrómetro de masas: Waters SQD
 Ionización: Ionización de electrospray positivo (ESI)
 25 Modo: Barrido (1000-1400 m/z en cada 0,2 segundos)
 Voltaje capilar ES: 3,5 kv
 Voltaje cono ES: 25 v
 Temperatura de la fuente: 120°C
 Temperatura desolvatación: 500°C
 30 Flujo de gas desolvatación: Nitrógeno ajuste 650 (l/h)
 Flujo gas de cono: Nitrógeno ajuste 50 (l/h)

Método 2

5-9AB 1.5MIN

Columna	MERCK,RP-18e 25-2 mm	
Fase móvil	A: agua (4L) + TFA (1,5 ml)	
	B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml)	
	TIEMPO (min)	% de B
	0	5
	0,7	95
	1,1	95
	1,11	5
	1,5	5
Velocidad de flujo	1,5 ml/min	
longitud de onda	UV 220 nm	
Temp. horno	50°C	
Ionización MS	ESI	

Método 3

10-80CD 3MIN

Columna	Xbrige Shield RP-18, 5 µm, 2,1*50 mm	
Fase móvil	A: agua (1 l) + NH3H2O (0,5 ml)	
	B: acetonitrilo	
	TIEMPO (min)	% de B
	0	10
	2	80
	2,48	80
	2,49	10
	3	10
Velocidad de flujo	1,0 ml/min	
longitud de onda	UV 220 nm & 254 nm	
Temp. horno	30°C	

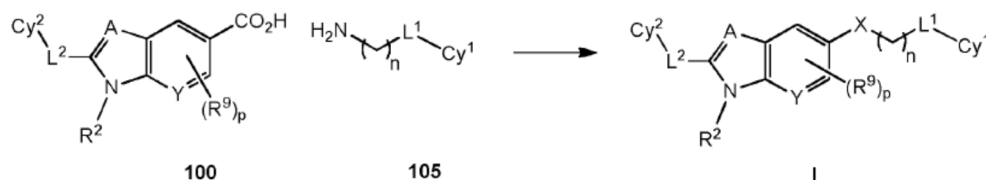
Ionización MS	ESI
---------------	-----

Método 4

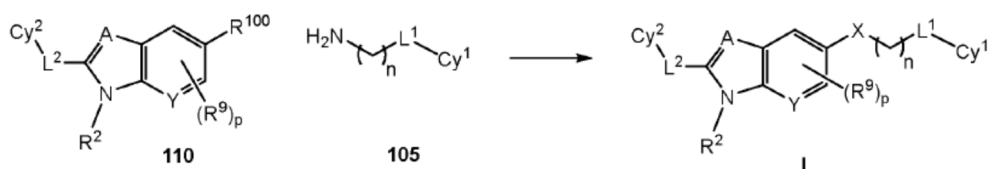
10-80AB 2MIN

Columna	Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 um	
Fase móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml)	
	B: acetonitrilo (4 l) + TFA (0,75 ml)	
	TIEMPO (min)	% de B
	0	10
	0,9	80
	1,5	80
	1,51	10
	2	10
Velocidad de flujo	1,2 ml/min	
longitud de onda	UV 220 nm	
Temp. horno	50°C	
Ionización MS	ESI	

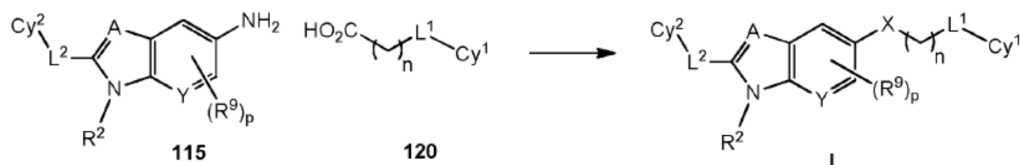
5 En un primer proceso, un compuesto de fórmula **I**, en donde X = CONH, se prepara a partir de un ácido carboxílico de fórmula **100** y una amina de fórmula **105**, usando reactivos de formación de enlace peptídico tal como EDC, HOBT o HATU.



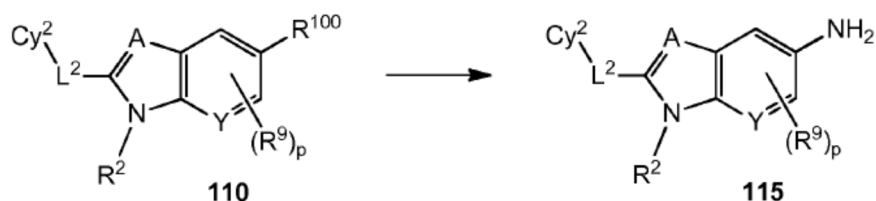
15 En un segundo proceso, un compuesto de fórmula **I**, en donde X = CONH, se prepara a partir de un compuesto de fórmula **110**, en donde R¹⁰⁰ es yodo, bromo, cloro o trifluorometanosulfonilo, monóxido de carbono y una amina de fórmula **105**. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio.



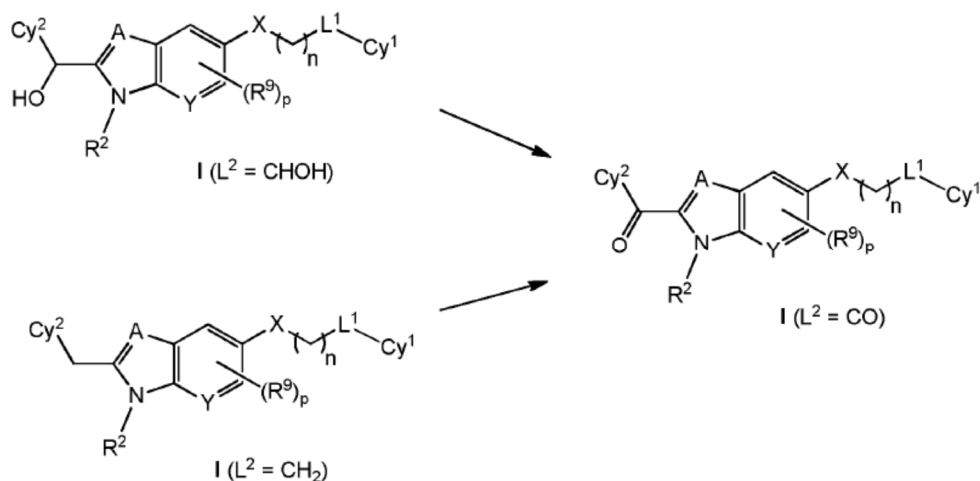
20 En un tercer proceso, un compuesto de fórmula **I**, en donde X = CNHO, se prepara a partir de una amina de fórmula **115**, y un ácido carboxílico de fórmula **120**, usando reactivos de formación de enlace peptídico tal como EDC, HOBT o HATU. Alternativamente, el ácido carboxílico **120** se puede convertir a cloruro ácido antes de la reacción.



25 En un cuarto proceso, una amina de fórmula **4** se prepara a partir de un compuesto de fórmula **110** usando NaN₃ en presencia de CuI o benzofenona imina en presencia de un catalizador de paladio.



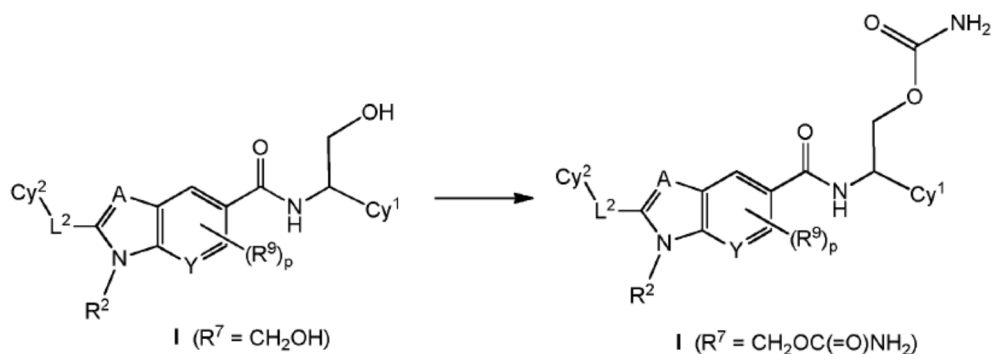
En un quinto proceso, un compuesto de fórmula I se prepara a partir de otro compuesto de fórmula I. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I, en donde L^2 es CH_2 o CHOH , se oxida a un compuesto de fórmula I, en donde L^2 es $\text{C}=\text{O}$, usando, por ejemplo, MnO_2 .



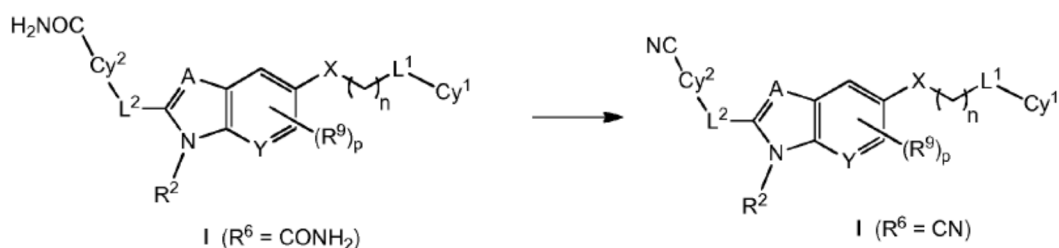
En una alternativa, un compuesto de fórmula I, en donde $L^2 = \text{CO}$, se reduce a un compuesto de fórmula I, en donde $L^2 = \text{CHOH}$, usando, por ejemplo, NaBH_4 .



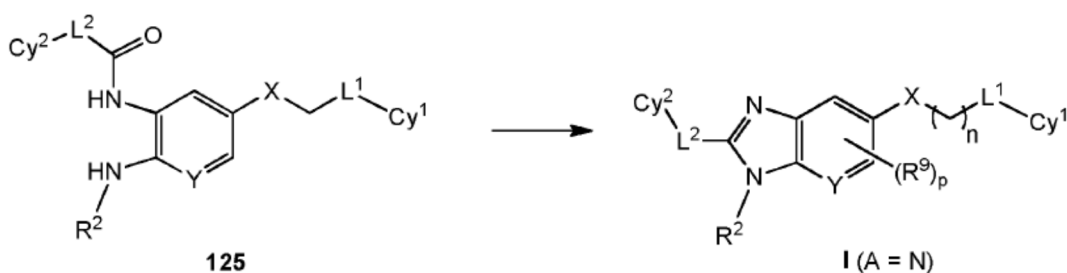
En una alternativa, un compuesto de fórmula I, en donde R^7 (o R^8) es CH_2OH se deriva para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde R^7 (o R^8) es $\text{CH}_2\text{OC(=O)NH}_2$ mediante la acción de $\text{Cl}_3\text{CC(=O)NCO}$, seguido por K_2CO_3 en MeOH.



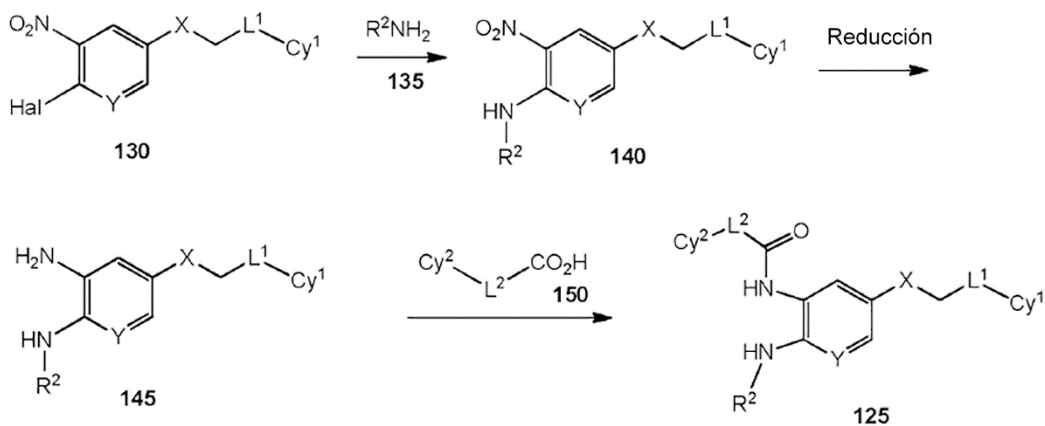
En otra alternativa, un compuesto de fórmula I, en donde R^6 (o R^5) es CONH_2 se trata con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base tal como Et_3N o piridina, para proporcionar un compuesto de fórmula I, en donde R^6 (o R^5) es CN .



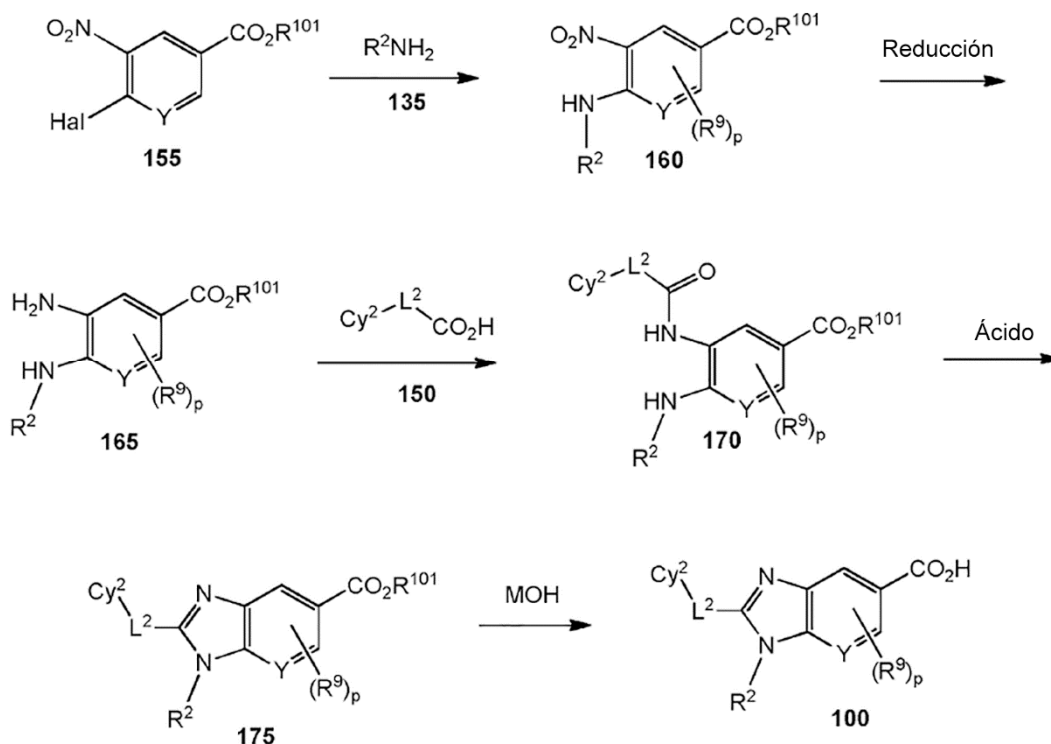
En un sexto proceso, un compuesto de fórmula **I**, en donde A es N, se prepara a partir de un compuesto de fórmula **125** por tratamiento con ácido, por ejemplo, calentando en HOAc a 100°C.



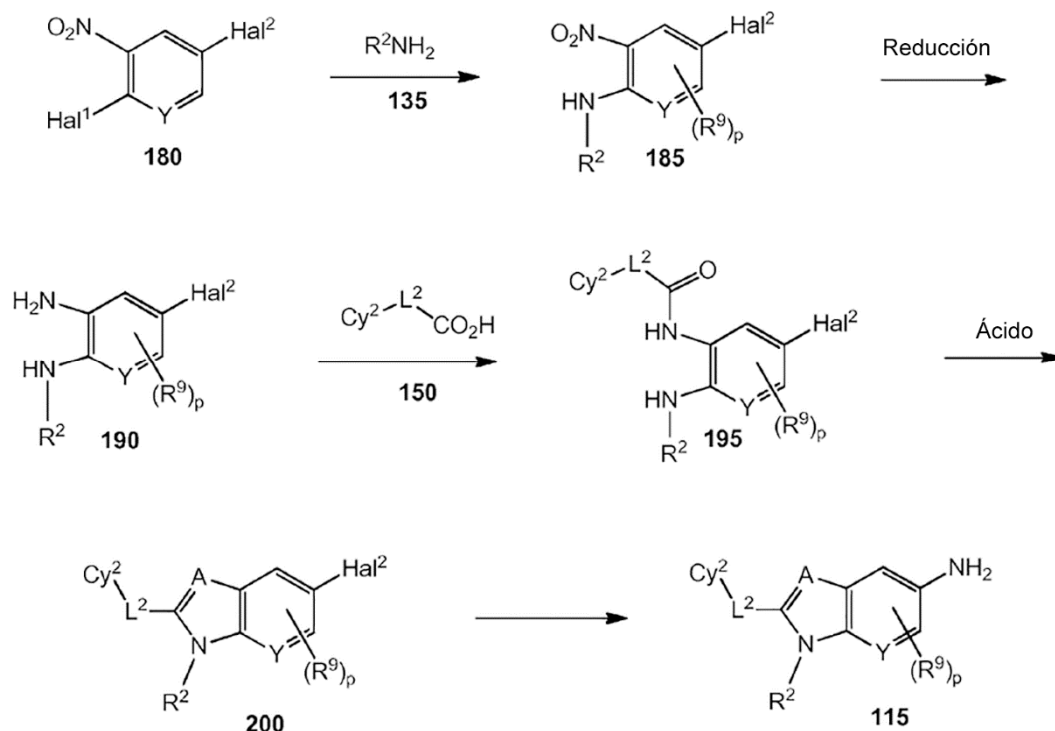
En un séptimo proceso, un compuesto de fórmula **125** se prepara por reacción con $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, o acoplamiento de Buchwald-Hartwig, de un compuesto orto halo nitro de fórmula **7**, en donde Hal = F, Cl, Br o I, con una amina de fórmula **135** para dar un compuesto de fórmula **140**. La reducción de **140**, usando, por ejemplo, polvo de cinc en presencia de NH_4Cl , agua y THF, da una diamina de fórmula **145**. La acilación de **145** con ácidos de fórmula **150**, mediada por reactivos de acoplamiento peptídico tal como HATU, da compuestos de fórmula **125**. Alternativamente, se puede emplear el cloruro ácido de **150** en la etapa final.



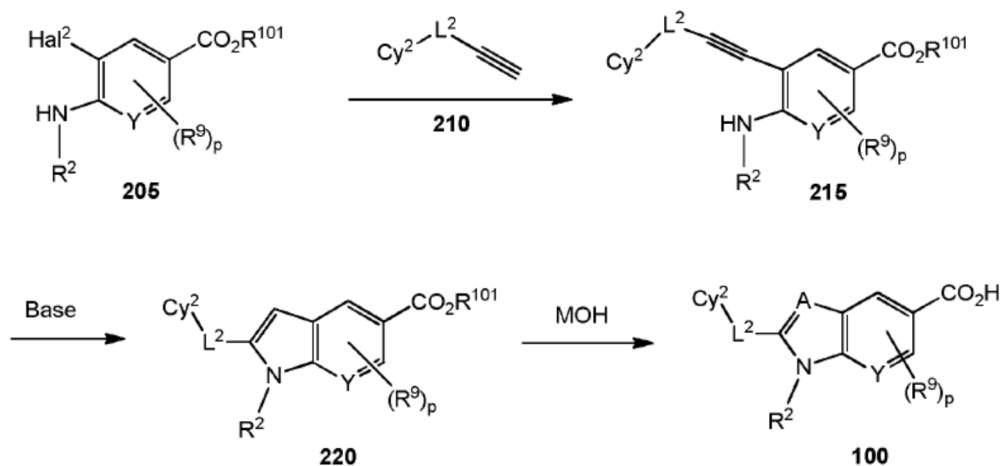
En un octavo proceso, un ácido carboxílico de fórmula **100** se prepara como sigue. Un compuesto de fórmula **160** se prepara por reacción con $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, o acoplamiento de Buchwald-Hartwig, de un compuesto orto halo nitro de fórmula **155**, en donde Hal es F, Cl, Br o I, y R^{101} es alquilo inferior, con una amina de fórmula **135** para dar un compuesto orto amino nitro de fórmula **160**. La reducción de **160**, usando, por ejemplo, polvo de cinc en presencia de NH_4Cl o hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono, da una diamina de fórmula **165**. La acilación de **165** con ácidos de fórmula **150**, mediada por reactivos de acoplamiento peptídico tal como HATU, da compuestos de fórmula **170**. Alternativamente, se puede emplear el cloruro ácido de **150** en esta etapa. El tratamiento de **170** con ácidos, por ejemplo, HOAc a 100°C o TFA a temperatura ambiente da compuestos de fórmula **175**. Por último, la fracción éster en **175** se hidroliza con MOH, en donde M = metal alcalino, para dar ácidos carboxílicos de fórmula **100**.



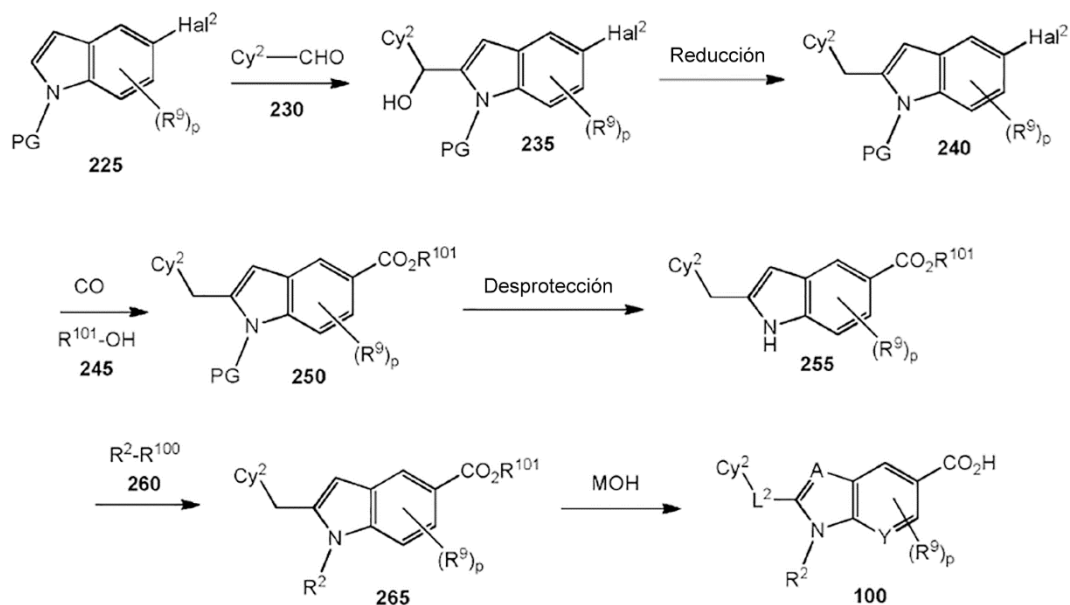
En un noveno proceso, una amina de fórmula **115**, en donde A es N, se prepara mediante la siguiente secuencia. Un compuesto dihalonitro de fórmula **180**, en donde Hal¹ es fluoro o cloro y Hal² es bromo o yodo, se hace reaccionar con una amina de fórmula **135** en condiciones de reacción con S_NAr, por ejemplo, i-Pr₂NEt en MeCN, para dar un compuesto de fórmula **185**. El grupo nitro en **185** se reduce selectivamente usando, por ejemplo, SnCl₂ en EtOH o DMF, para dar una diamina de fórmula **190**. La acilación de **190** con ácidos de fórmula **150**, mediada por reactivos de acoplamiento peptídico tal como HATU, da compuestos de fórmula **20**. Alternativamente, se puede emplear el cloruro ácido de **150** en esta etapa. El tratamiento de **195** con ácidos, por ejemplo, HOAc a 100°C o TFA a temperatura ambiente da compuestos de fórmula **200**. Por último, Hal² en **200** se convierte a un grupo amino usando, por ejemplo, NaN₃ en presencia de CuI o benzofenona imina en presencia de una fuente de paladio y un ligando adecuado para dar un compuesto de fórmula **115**.



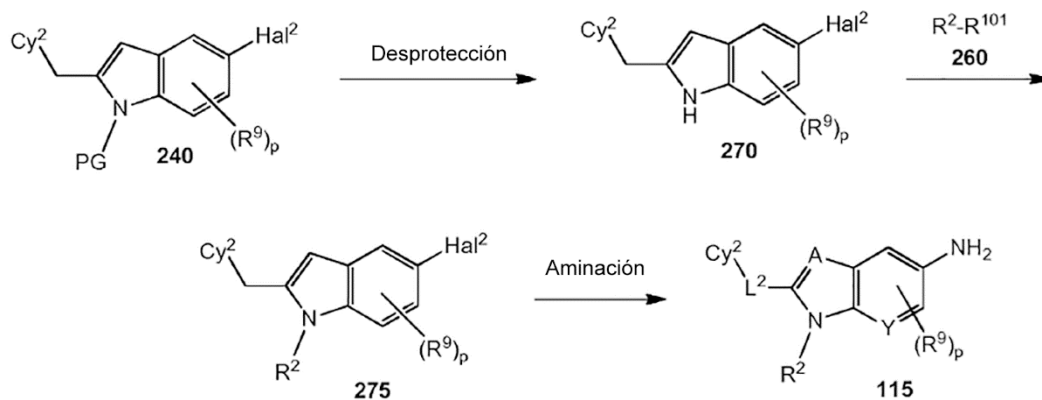
En un décimo proceso, un ácido carboxílico de fórmula **100**, en donde A es CH y R^{101} es alquilo inferior, se prepara como sigue. Un halobenceno o piridina de fórmula **205**, en donde Hal^2 es bromo o yodo, se acopla a un alquino terminal de fórmula **210** en condiciones de Sonogashira, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et_3N , para dar un compuesto de fórmula **215**. El tratamiento de **215** con una base no nucleófila tal como NaH produce el cierre del anillo para dar un indol o azaindol de fórmula **220**. Por último, la fracción éster en **220** se hidroliza con MOH, en donde M = un metal alcalino, para dar un ácido carboxílico de fórmula **100**.



En un undécimo proceso, un ácido carboxílico de fórmula **100**, en donde A y Y son ambos CH, se prepara como sigue. Un indol protegido de fórmula **225**, en donde PG es un grupo protector adecuado tal como p-toluenosulfonilo y Hal^2 es bromo o yodo, se trata con una base fuerte tal como LDA y un aldehído de fórmula **230** para dar un alcohol secundario de fórmula **235**. La reducción de la fracción alcohol de **235** con, por ejemplo, Et_3SiH , proporciona un compuesto de fórmula **240**. La carbonilación de **240** con monóxido de carbono en presencia de un alcohol de fórmula **245**, en donde R^{101} es alquilo inferior, un catalizador de paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dcpp}$, da un éster de fórmula **250**. La eliminación de grupo protector de **250** da un compuesto de fórmula **255** que se hace reaccionar con un agente alquilante **260**, en donde R^{100} es yodo, bromo, o trifluorometanosulfonilo para dar un compuesto de fórmula **265**. Por último, la fracción éster en **265** se hidroliza con MOH, en donde M = un metal alcalino, para dar un ácido carboxílico de fórmula **100**, en donde A y Y son ambos CH.



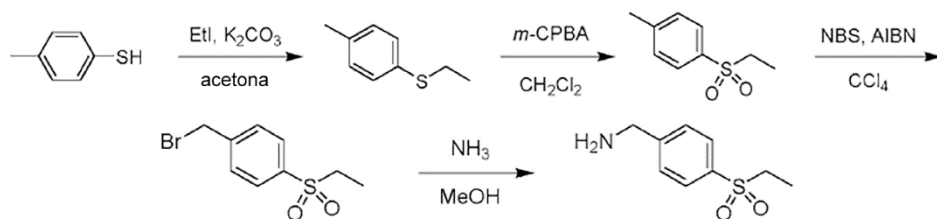
En un duodécimo proceso, una amina de fórmula **115**, en donde A e Y son ambos CH, se prepara como sigue. Un indol adecuadamente protegido de fórmula **240**, se desprotege para dar un compuesto de fórmula **270**. La reacción de **270** con un agente alquilante **260**, en donde R^{100} es yodo, bromo, o trifluorometanosulfonilo, en presencia de una base da un compuesto de fórmula **275**. Por último, Hal^2 en **275** se convierte a un grupo amino usando, por ejemplo, NaN_3 , en presencia de CuI o benzofenona imina en presencia de una fuente de paladio y un ligando adecuado para dar un compuesto de fórmula **115**.



Preparación de intermedios

Preparación 1

4-(etilsulfonil)fenil)metanamina



Etapa 1

A una mezcla de 4-metilbencenotiol (100 g, 0,8 mol) en acetona (1 l) se añadió yodoetano (190 g, 1,2 mol) y carbonato de potasio (220 g, 1,6 mol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar etil(p-tolil)sulfano crudo (120 g, 99%) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

A una solución de etil(p-tolil)sulfano crudo (35 g, 0,23 mol) en CH₂Cl₂ (1,5 l) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (101 g, 0,59 mol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró. El filtrado se añadió a Na₂SO₃ acuoso saturado (500 ml) lentamente y después se agitó durante 0,5 h. Después de repartir, la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar 1-(etilsulfonyl)-4-metilbenceno crudo (42,3 g, 100%) como un sólido amarillo pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

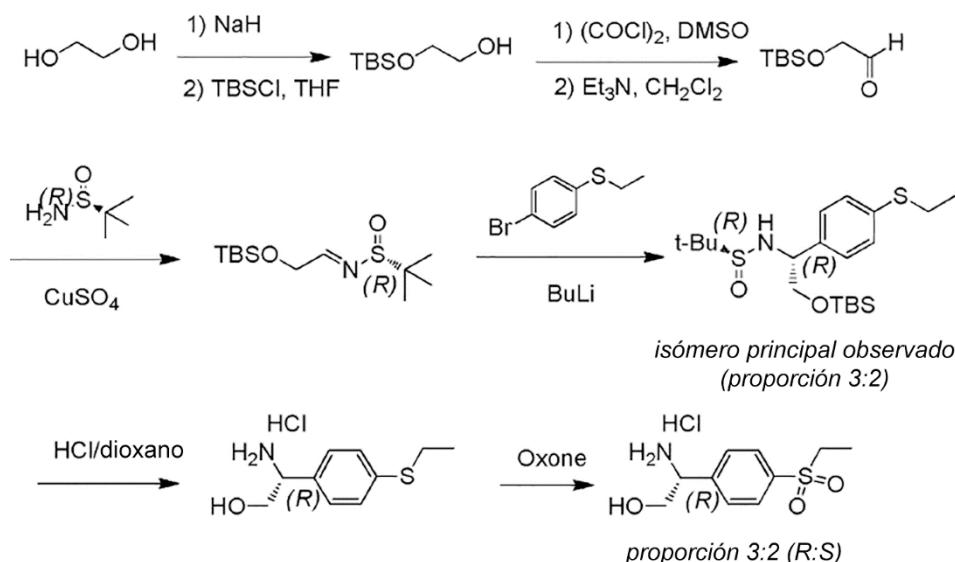
A una solución de 1-(etilsulfonyl)-4-metilbenceno crudo (5 g, 25,7 mmol) en CCl₄ (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (5,54 g, 30,8 mmol) y azabisobutironitrilo (0,46 g, 2,57 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 40 ml) después salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar 1-(bromometil)-4-(etilsulfonyl)benceno crudo (6,62 g, 98%) como un sólido amarillo. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4

A una solución de 1-(bromometil)-4-(etilsulfonyl)benceno (6,62 g, 25,2 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió una solución de hidróxido de amonio acuosa al 28% (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró después a presión reducida. El residuo se purificó por separación de HPLC preparativa básica método B para dar 4-(etilsulfonyl)fenil)metanamina (1,5 g, 30%) como un sólido amarillo. LC-MS t_R = 1,747 min en cromatografía 0-30CD₃ min (Durashell C18, 2,1*30 mm, 3 µm), MS (ESI) m/z 200,0 [M + H]⁺ y 399,0 [2M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,10 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Preparación 2

(R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)etan-1-ol (mezcla 3:2 de enantiómeros R:S)



A una suspensión de NaH (12,9 g, 0,322 mol, 60% en aceite mineral) en THF anhidro (500 ml) se añadió una solución de etano-1,2-diol (20,0 g, 0,322 mol) en THF anhidro (100 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se añadió TBSCl (48,59 g, 0,322 mol) y la mezcla se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una solución acuosa de K₂CO₃ (100 ml, 10%), y se extrajo con MTBE (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de

etilo del 1% al 33% en éter de petróleo) para dar 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etanol (55,0 g, 96%) como un aceite incoloro.

A una solución de $(\text{COCl})_2$ (13,7 ml, 162,2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (400 ml) se añadió DMSO (25,1 ml, 353,9 mmol) a -78°C en N_2 . Después de ser agitada durante 30 min, una solución de 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etanol (26,0 g, 147,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min y después se añadió Et_3N (102,74 ml, 737,0 mmol) gota a gota. Después de ser agitada a -78°C durante 30 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con solución de HCl acuosa 2 N a $\text{pH} = 4$ y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (34,0 g, 100%) como un aceite incoloro. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (34,0 g, 147,5 mmol) y (R)-metilpropano-2-sulfinamida (19,6 g, 162,2 mmol) en DCM (400 ml) se añadió CuSO_4 (47,2 g, 295,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 25°C durante 48 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 1% al 10% en éter de petróleo) para dar (R,E)-N-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida (30,0 g, 73%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,96 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

A una solución de (4-bromofenil)etil sulfano (1,88 g, 8,65 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió n-BuLi (14,4 ml, 36,0 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C en N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h, después se añadió una solución de (R,E)-N-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,0 g, 7,2 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a la mezcla a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 0,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extinguió con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (10 ml) después salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida.

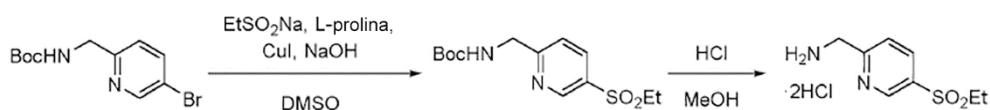
El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5% al 10% en éter de petróleo) para dar una mezcla 3:2 de (R)-N-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltilio)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (R)-N-((S)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltilio)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,86 g, 47,9%) como un aceite amarillo. Esta mezcla 3:2 de diastereómeros se usó para las posteriores reacciones. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,24-7,16 (m, 4H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 2,90 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

A una solución (R)-N-((R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-(etiltilio)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,86 g, 6,86 mmol), como una mezcla 3:2 de diastereómeros de la etapa previa, en dioxano (10 ml) se añadió HCl en dioxano (20 ml, 4 M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar (R)-2-amino-2-(4-(etiltilio)fenil)etan-1-ol sal de HCl crudo (3,0 g, 100%) como un sólido blanco. Este material crudo era una mezcla 3:2 de enantiómeros (R:S) y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de (R)-2-amino-2-(4-(etiltilio)fenil)etan-1-ol sal de HCl (3,0 g, 6,86 mmol), como una mezcla 3:2 de enantiómeros / R:S en H_2O (30 ml) se añadió Oxone® monopersulfato (8,4 g, 13,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y se liofilizó directamente. Después de la liofilización, el producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna en gel de sílice (eluyendo con MeOH) para dar (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)etan-1-ol sal de HCl crudo (mezcla 3:2 de enantiómeros, R:S) (1,25 g, 80%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Preparación 3

(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metanamina



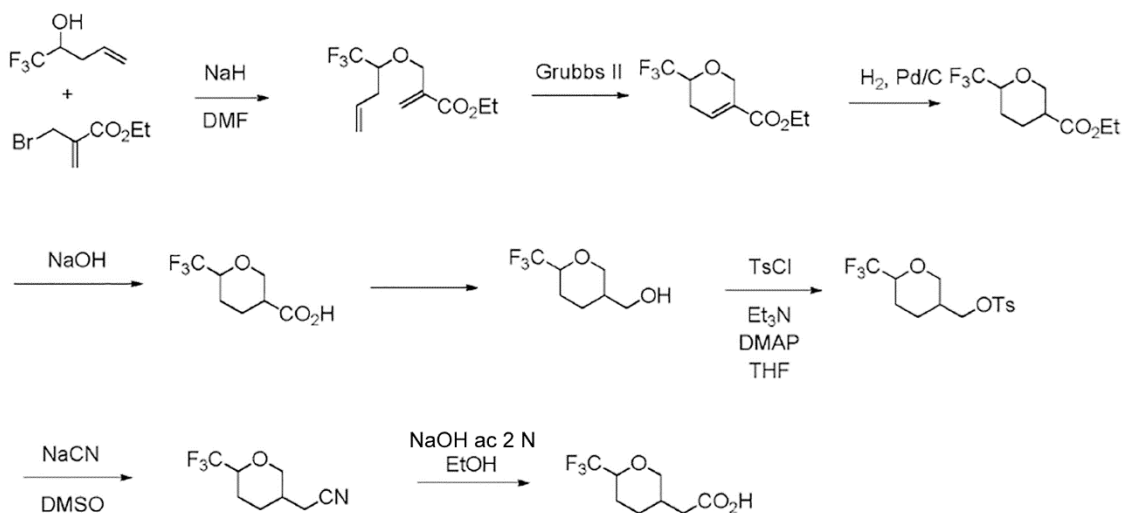
A un matraz secado a la llama equipado con una barra de agitación se añadió ((5-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de tert-butilo (2,92 g, 10,2 mmol), sal sódica del ácido etanosulfónico (2,36 g, 20,3 mmol), L-prolina (234 mg, 2,03 mmol), yoduro de cobre (I) (194 mg, 1,02 mmol) e hidróxido de sodio (81,3 mg, 2,03 mmol). El matraz se purgó con N_2 , después se añadió DMSO (35 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 15 h. El matraz se enfrió después a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y cloruro de amonio acuoso

saturado (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 35% en hexanos, gradiente hasta el 60%) para dar ((5-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de tert-butilo (1,81 g, 59%), LC-MS $t_R = 0,74$ min en cromatografía de 1 min, MS (ESI) m/z 301,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,02 (dd, $J = 0,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 0,8$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,49 (s ancho, 1H), 4,55 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

A una solución de ((5-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de tert-butilo (1,81 g, 6,03 mmol) en MeOH (40 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (4,30 ml, 60,3 mmol) gota a gota durante 5 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 1,64 g de (5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metanamina sal bis-clorhidrato (~100%). Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS $t_R = 0,25$ min en cromatografía de 1 min, MS (ESI) m/z 201,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 9,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,35 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Preparación 4

Ácido 2-(6-(trifluorometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)acético

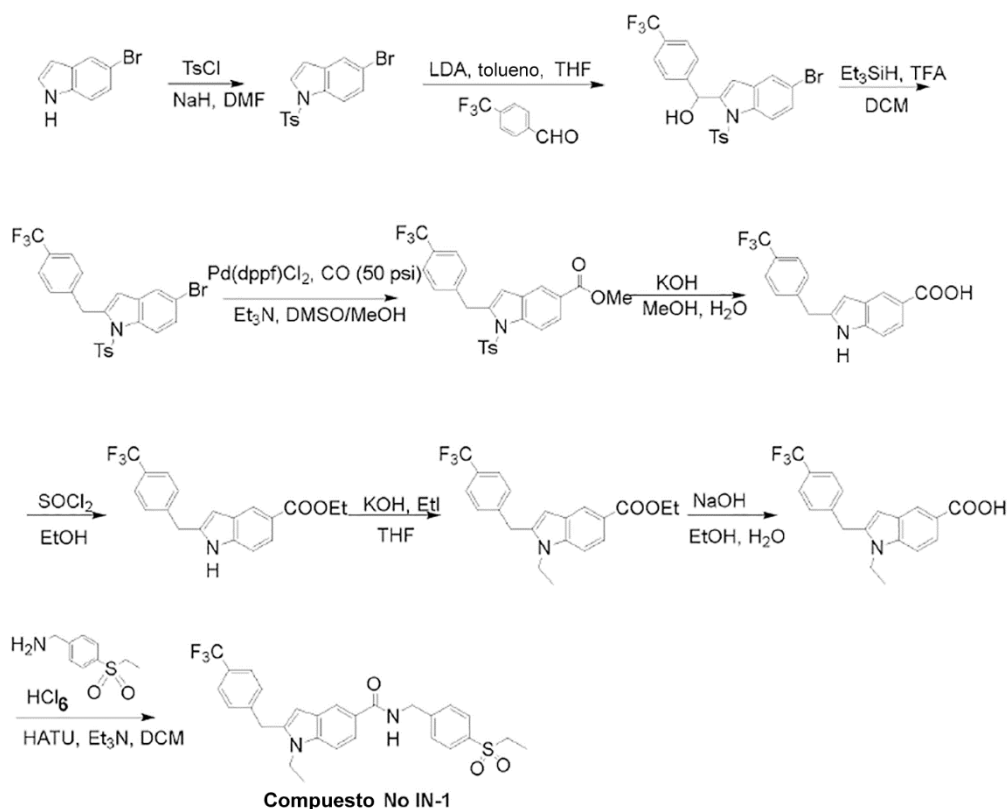


Preparación de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I se prepararon según los procedimientos generales esbozados a continuación.

Ejemplo 1

1-etil-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto IN-1)



Etapa 1

- 5 A una solución de 5-bromo-1H-indol (5,0 g, 25,5 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añadió NaH (1,2 g, 30,6 mmol, 60% en aceite mineral) en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5,8 g, 30,6 mmol) en DMF anhidra (25 ml) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua (50 ml) a 0°C. La mayoría del sólido precipitó. Después el sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido se recogió y se secó a presión reducida para dar 5-bromo-1-tosil-1H-indol (8,2 g, rendimiento del 92%) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 2

- 15 A una solución de 5-bromo-1-tosil-1H-indol (0,5 g, 1,43 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se añadió LDA (0,855 ml, 1,71 mmol, 2,0 M en THF) a -78°C en N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió gota a gota 4-(trifluorometil)benzaldehído (298 mg, 1,71 mmol) en THF (3 ml) a -78°C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se extinguió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 7:3 para dar (5-bromo-1-tosil-1H-indol-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanol (0,36 g, 48%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 3

- 30 A una solución de (5-bromo-1-tosil-1H-indol-2-il)(4-(trifluorometil)fenil)metanol (260 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió Et₃SiH (1,4 ml) y TFA (1,4 ml) a 0°C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se extinguió con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 96:4 para dar 5-bromo-1-tosil-2-(4-(trifluorometil)benzyl)-1H-indol (0,23 g, 91%) como un sólido blanco. LC-MS Método 2 t_R = 1,018 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 507,8 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H),

7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 4,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Etapas 4

A una solución de 5-bromo-1-tosil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol (300 mg, 0,59 mmol) en MeOH anhidro (20 ml) se añadieron DMSO (1 ml) y Et_3N (1 ml). Después se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,024 mmol) en N_2 . La mezcla se agitó a 75°C con CO (50 psi) durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (20 ml). Los solventes combinados se eliminaron a presión reducida. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para dar producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo: acetato de etilo = 93:7 para dar 1-tosil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (142 mg, 49%) como un sólido blanco. LC-MS Método 2 $t_R = 1,11$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 488,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapas 5

A una solución de 1-tosil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (90 mg, 0,19 mmol) en MeOH (3 ml) se añadieron KOH (207 mg, 3,69 mmol) y agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 h. Los solventes se eliminaron. Se añadió agua (5 ml). La mezcla se acidificó con solución de HCl 1 N hasta pH = 6 y la mayoría del sólido precipitó. El sólido se filtró y después se secó a presión reducida para dar ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico (59 mg, 100%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS Método 2 $t_R = 0,754$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 319,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapas 6

A una solución de ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico (59 mg, 0,185 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió SOCl_2 (1 ml). Después la mezcla se agitó a 60°C durante 3,5 h. Después la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar 2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (40 mg, 63%) como un sólido rojo. LC-MS Método 2 $t_R = 0,996$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 347,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapas 7

A una solución de 2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (30 mg, 0,086 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadieron KOH (14 mg, 0,258 mmol) y EtI (27 mg, 0,172 mmol). Después la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se extinguió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar 1-etil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (17 mg, 53%) como un sólido rojo. LC-MS Método 2 $t_R = 0,938$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 376,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapas 8

A una solución de 1-etil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (18 mg, 0,048 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió H_2O (0,5 ml) y NaOH (38 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) mostró que la reacción estaba completa. Se eliminó el solvente y se añadió agua (5 ml). La mezcla se acidificó con solución de HCl 1 N a pH = 5-6 y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para dar ácido 1-etil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico (16 mg, rendimiento del 96%) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 9

A una mezcla de ácido 1-etil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico (16 mg, 0,046 mg), clorhidrato de (4-(etilsulfonil)fenil)metanamina (16 mg, 0,069 mmol) y HATU (9 mg, 0,069 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) se añadió Et_3N (14 mg, 0,138 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (8 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por separación de HPLC preparativa básica, después se liofilizó directamente para dar 1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida (**IN-1**, 17,60 mg, 72%) como un sólido blanco. LC-MS Método 2 $t_R = 0,822$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 529,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 4,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,64 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,07 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,10 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Método de HPLC preparativa básica

Fase móvil A: agua con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0,05%

Fase móvil B; CH_3CN

5 Velocidad de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm/254 nm

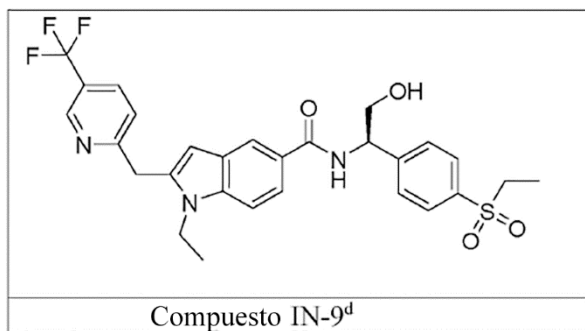
Columna: Gemini 150*25 mm*5 μm

Temperatura de columna: 30°C

10	Tiempo en min	%A	%B
	0,00	48	52
	10,00	18	82
	10,20	0	100
	12,00	0	100

15 Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos similares:

Compuesto IN-2	Compuesto IN-3
Compuesto IN-4 Isómero 1 ^{a,b}	Compuesto IN-4 Isómero 2 ^{a,c}
Compuesto IN-5***	Compuesto IN-6
Compuesto IN-7	Compuesto IN-8

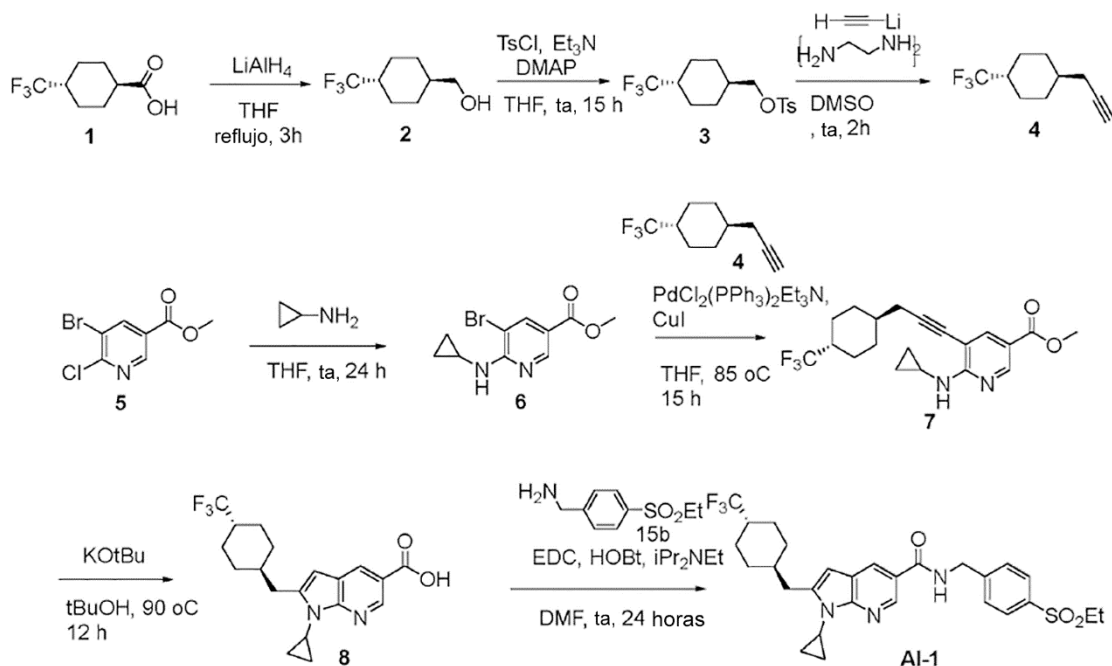


^a Los isómeros se separaron por SFC en una columna ChiralPak AS-H; ^b Isómero con t_R más largo; ^c Isómero con t_R más corto; ^d La etapa 5 se llevó a cabo en una atmósfera de nitrógeno estricta.

*** Ejemplo de referencia

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-pirrol-2,3-b]piridina-5-carboxamida (Compuesto AI-1)



Etapas 1

A una solución de **1** (650 mg, 3,31 mmol) en THF (5 ml) se añadió solución 1 M de LiAlH_4 en THF (3,97 ml, 3,97 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo durante 3 horas (baño de aceite a $\sim 80^\circ\text{C}$). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió Et_2O (5 ml) y la reacción se filtró a través de celite. El filtrado se extinguió cuidadosamente a 0°C usando NaOH 1 N hasta que el burbujeo disminuyó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos después de extinguir. Se añadieron Et_2O y H_2O para el tratamiento final. La fase en Et_2O se separó y secó usando MgSO_4 . La evaporación cuidadosa del Et_2O dio el producto **2** como un aceite. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 2

A una solución de **2** crudo (de antes), Et_3N (0,92 ml, 6,62 mmol) y DMAP (40 mg, 0,33 mmol) en THF (5 ml) se añadió TsCl (948 mg, 4,48 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 horas. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (5 ml) y DCM (10 ml) para el tratamiento final. La fase en DCM se separó, se lavó con salmuera, se secó usando Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida ISCO (eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos) para dar 250 mg de **3** como un sólido cristalino (22%, 2 etapas). LC-MS $t_R = 1,809$ min en cromatografía de 2 min (UV); sin pico de ionización

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 5H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,03-0,93 (m, 2H).

5 Etapa 3

A una suspensión de complejo acetiluro de litio etilendiamina (71 mg, 0,77 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió una solución de **3** (200 mg, 0,60 mmol) en DMSO (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua (10 ml) y Et_2O (15 ml) para el tratamiento final. La fase en Et_2O se separó y secó usando MgSO_4 . La evaporación cuidadosa del Et_2O dio el producto volátil **4** como un aceite incoloro (34 mg, 30%). Este material crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS t_R = sin pico de UV o ionización observado en LCMS. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,48 (s, 1H), 2,61 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,11-1,05 (m, 2H).

15 Etapa 4

A una solución de **5** (300 mg, 1,19 mmol) en THF (5 ml) se añadió ciclopropilamina (0,18 ml, 2,5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc para el tratamiento final. La fase en EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó usando Na_2SO_4 y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida ISCO (eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos) para el compuesto **6** (158 mg, 49%). LC-MS t_R = 1,286 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 271,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5

Una suspensión de **6** (50 mg, 0,18 mmol), **4** (34 mg, 0,18 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6 mg, 0,01 mmol), CuI (4 mg, 0,02 mmol) y Et_3N (0,05 ml, 0,36 mmol) en THF (2 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se selló y calentó a 85°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida ISCO (eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos) para el compuesto **7** (23 mg, 34%). LC-MS t_R = 1,735 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 381,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,95-3,00 (m, 1H), 2,46 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,07-2,04 (m, 4H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,22-1,13 (m, 2H), 0,97-0,95 (m, 2H), 0,62-0,63 (m, 2H).

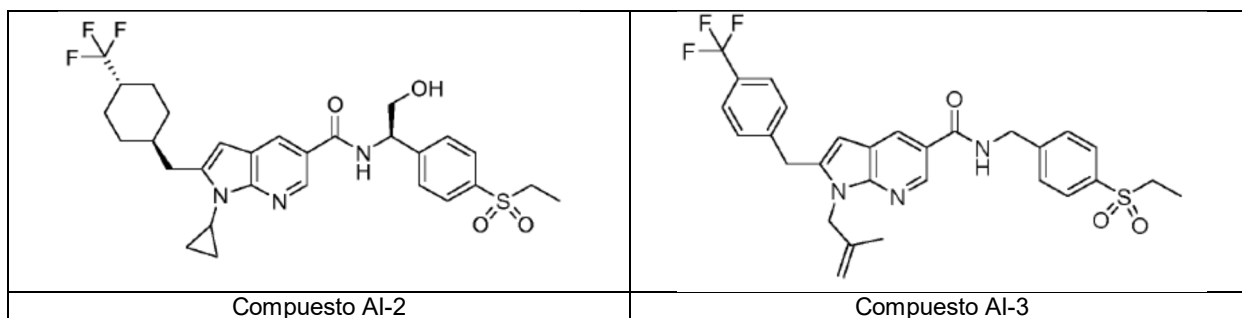
Etapa 6

A una solución de **7** (20 mg, 0,05 mmol) en $t\text{-BuOH}$ (1 ml) se añadió KOtBu (30 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas. Se añadieron NaOH 1 N (2 ml) y $i\text{PrOAc}$ (3 ml) para el tratamiento final. La fase de $i\text{PrOAc}$ se separó y extrajo con NaOH 1 N (2 ml). Las fases de NaOH se combinaron y acidificaron cuidadosamente a 0°C usando HCl conc. para ajustar el pH a ~4. El producto (**8**) se extrajo después en EtOAc dos veces. Las fases de EtOAc se combinaron, se secaron usando Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el producto **8** crudo puro (16 mg, 84%). LC-MS t_R = 1,477 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 367,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 2,97-2,94 (1H, m), 2,63 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,90-1,57 (m, 6H), 1,12-0,70 (m, 8H).

Etapa 7

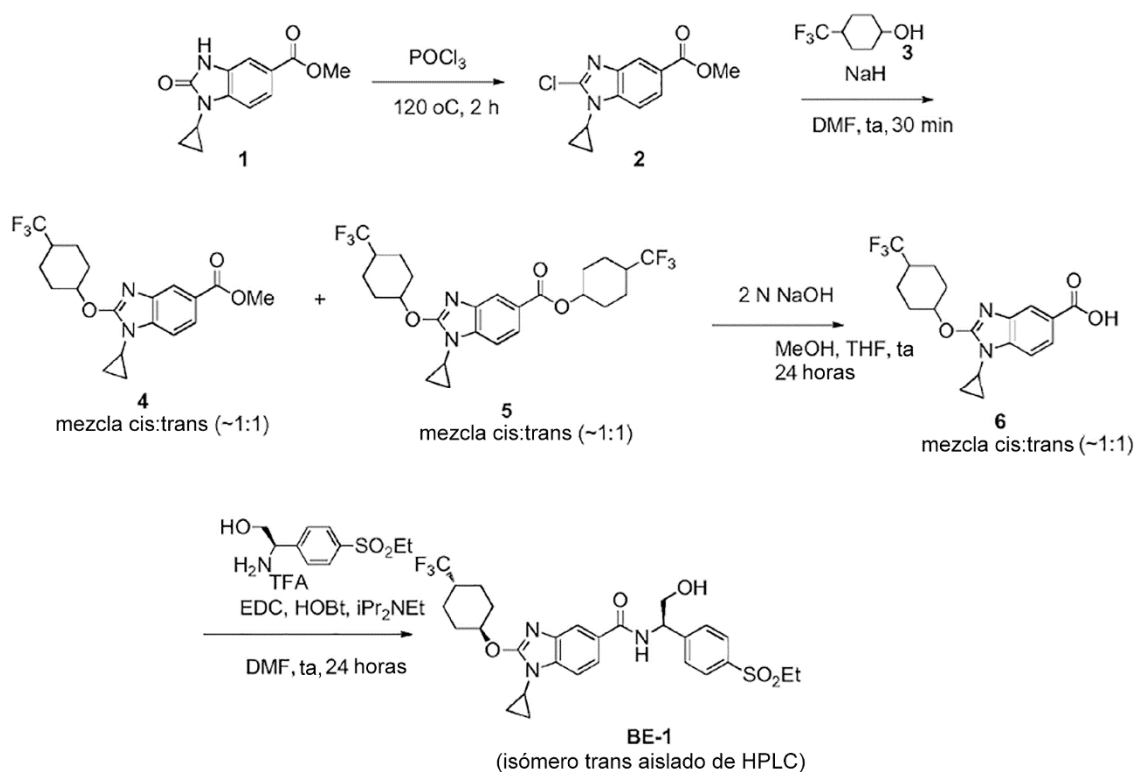
Una solución de **8** (16 mg, 0,04 mmol), 4-(etilsulfonil)bencilamina (13 mg, 0,07 mmol), EDC (13 mg, 0,07 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (9 mg, 0,07 mmol) y HOBt (10 mg, 0,07 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron H_2O y EtOAc para el tratamiento final. La fase de EtOAc se separó, se secó usando Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto crudo. La purificación por HPLC de Gilson dio 4,38 mg de **AI-1** como la sal de TFA. LC-MS t_R = 1,652 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 548,55 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 9,12 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,66 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,20-3,18 (m, 1H), 3,13 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 4H), 1,821,77 (m, 1H), 1,35-1,03 (m, 8H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ -75,39 (d).

Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos análogos:



Ejemplo 3

- 5 1-ciclopropil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxiethyl)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (Compuesto BE-1)



10 Etapa 1

El compuesto **1** es un compuesto conocido de la bibliografía. Xu, Y.; Lin, H.; Ruan, X.; Yang, S.; Hao, G.; Yang, W.; Yang, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 427-438.

- 15 Una solución de **1** (500 mg, 2,16 mmol) en POCl₃ (3 ml) se agitó a 120°C durante 2 horas. Tras enfriar, el POCl₃ se eliminó por rotavapor para dar el producto crudo. Este producto crudo se absorbió en 5 ml de DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 ml). La fase de DCM se secó después usando Na₂SO₄ y se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía rápida ISCO (eluyendo con EtOAc al 50% en hexanos) para dar 307 mg de **2** como un sólido blanco (57%). LC-MS t_R = 1,308 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 251,10 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 2H).

Etapa 2

- 25 A una solución de **3** (134 mg, 0,80 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (30 mg, 0,76 mmol) a temperatura ambiente. La reacción de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir una solución de **2** (100 mg, 0,40 mmol) en DMF (1 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se

agitó durante 30 min punto en que se añadió cuidadosamente una solución de NH_4Cl sat. (1 ml) a 0°C para extinguir la reacción. El tratamiento final se hizo usando EtOAc, lavando la fase de EtOAc una vez con salmuera. La fase de EtOAc se separó, se secó después usando Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto crudo que contiene una mezcla de **4** como una mezcla cis:trans (~1:1) además del compuesto **5** como una mezcla cis:trans (~1:1). Esta mezcla cruda de producto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS t_R = Compuesto **4** / 1,706 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 383,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

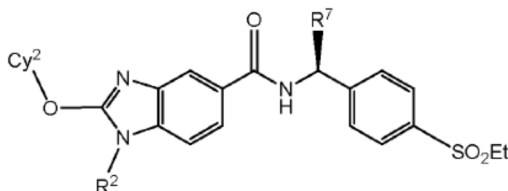
Etapa 3

Una solución de la mezcla cruda de los compuestos **4** y **5** (material crudo usado directamente de la etapa previa) se agitó en una solución de NaOH 2 N (1 ml), MeOH (1 ml), y THF (2 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió iPrOAc (5 ml) seguido por NaOH 1 N (3 ml). La fase de iPrOAc se separó y extrajo de nuevo con NaOH 1 N. Las fases acuosas se combinaron y acidificaron a pH ~4 a 0°C usando HCl conc. EL producto (**6**) se extrajo después en EtOAc (2 veces, 5 ml cada una). La fase de EtOAc se secó después usando Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto crudo **6** (mezcla de isómeros cis:trans ~1:1), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS t_R = 1,536 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 369,22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4

Una solución de **6** (23 mg, 0,06 mmol), (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol (21 mg, 0,06 mmol), EDC (13 mg, 0,06 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (15 mg, 0,12 mmol) y HOBt (10 mg, 0,07 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron H_2O y EtOAc para el tratamiento final. La fase de EtOAc se separó, se secó usando Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto crudo **7**. La purificación por HPLC de Gilson dio 3,21 mg del isómero trans puro de **7** como la sal de TFA, que era menos polar en el HPLC comparado con el isómero cis de **7**. LC-MS t_R = isómero trans / 1,455 min en cromatografía de 2 min, MS (ESI) m/z 580,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 3,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,09 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,63-1,42 (m, 4H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ -74,93 (d).

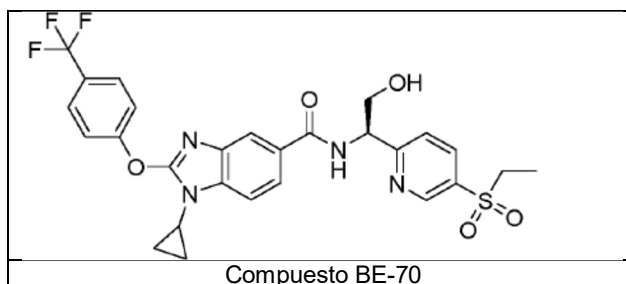
Los siguientes compuestos se preparan usando procedimientos análogos:



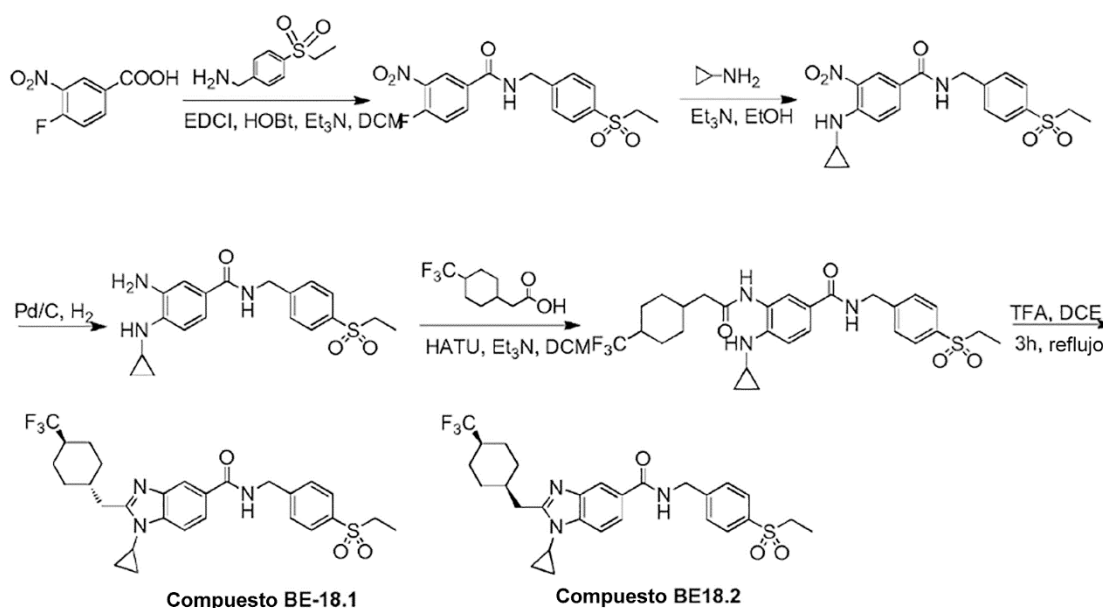
Cpto	Cy^2	L^2	R^2	R^7
BE-2	trans-4- CF_3 -ciclohexilo	O	Et	CH_2OH
BE-3	trans-4- CF_3 -ciclohexilo	O	c-Pr	H
BE-4.1 ^a	trans-4- CF_3 -ciclohexilo	O	i-Bu	H
BE-4.2 ^a	cis-4- CF_3 -ciclohexilo	O	i-Bu	H
BE-5	4- CF_3 -fenilo	O	Et	H
BE-6	4- CF_3 -fenilo	O	c-Pr	H
BE-7	4- CF_3 -fenilo	O	c-Pr	CH_2OH
BE-8	4- CF_3 -fenilo	O	Et	CH_2OH
BE-9	4- CF_3O -fenilo	O	Et	CH_2OH
BE-10	4- CF_3 -fenilo	O	Et	CH_2NMe_2
BE-11	4- CF_3 -fenilo	O	Et	CH_2NH_2
BE-12***	4,4-difluorociclohexilo	CH_2O^b	Et	CH_2OH
BE-13***	3,3-difluorociclobutilo	CH_2O^b	Et	CH_2OH
BE-14***	4- CF_3 -fenilo	CH_2O^b	Et	CH_2OH
BE-15***	4- CF_3 -fenilo	CH_2O^b	c-Pr	CH_2OH
BE-16***	4,4-difluorociclohexilo	CH_2O^b	c-Pr	CH_2OH
BE-17***	ciclopropilo	CH_2O^b	Et	CH_2OH

^a Los isómeros se separaron por cromatografía. ^b Cy^2 está unido a CH_2 y O está unido a la posición 2 del benzimidazol. *** Ejemplo de referencia.

El siguiente compuesto se prepara usando (R)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etan-1-ol en la etapa 4.

**Ejemplo 4**

- 5 1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (Compuesto BE-18.1) y 1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (Compuesto BE-18.2)



10 Etapa 1

A una mezcla de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (4,3 g, 23,2 mmol) y 4-(etilsulfonil)fenil)metanamina (2,3 g, 11,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (120 ml) se añadieron EDCI (4,4 g, 23,2 mmol), HOBT (3,1 g, 23,2 mmol) y Et_3N (3,5 g, 34,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla se extinguió con H_2O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1/2 para dar N-(4-(etilsulfonil)bencil)-4-fluoro-3-nitrobenzamida (4,0 g, 94%) como un sólido amarillo.

20 Etapa 2

A una mezcla de N-(4-(etilsulfonil)bencil)-4-fluoro-3-nitrobenzamida (2,0 g, 5,46 mmol) en EtOH (50 ml) se añadieron ciclopropanamina (623 mg, 10,93 mmol) y Et_3N (2,76 g, 27,3 mmol). La mezcla se agitó a 70°C en una atmósfera de N_2 durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19/1 para dar 4-(ciclopropilamino)-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-3-nitrobenzamida (2,13 g, 97%) como un sólido amarillo.

Etapa 3

- 30 A una solución de 4-(ciclopropilamino)-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-3-nitrobenzamida (2,13 g, 5,3 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (1,2 g, seco, 10% p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en H_2 (30 psi) durante 2 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-amino-4-(ciclopropilamino)-N-(4-(etilsulfonil)bencil)benzamida cruda (1,88 g, 95%) como un sólido amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa

sin purificación adicional. LC-MS t_R = 0,691 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 374,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4

A una mezcla de 3-amino-4-(ciclopropilamino)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)benzamida (213 mg, 0,57 mmol) y ácido 2-(4-(trifluorometil)ciclohexil)acético (80 mg, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 ml) se añadieron HATU (217 mg, 0,57 mmol) y Et_3N (192 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla se extinguió con H_2O (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 1/3 para dar 4-(ciclopropilamino)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-3-(2-(4-(trifluorometil)ciclohexil)acetamido)benzamida (260 mg, 100%) como un aceite amarillo claro. LC-MS t_R = 0,888 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 566,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5

A una solución de 4-(ciclopropilamino)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-3-(2-(4-(trifluorometil)ciclohexil)acetamido)benzamida (130 mg, 0,23 mmol) en DCE (5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a 85°C durante 2 h en una atmósfera de N_2 . Se añadió H_2O (5 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat de $NaHCO_3$ (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetona = 1/1), separación SFC (AD-H), separación de HPLC preparativa básica y después se liofilizó para dar 1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-2-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (**BE-18.1**, sal de HCl, 21,8 mg, 31%) y 1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (**BE-18.2**, sal de HCl, 7,5 mg, 11%) como sólidos blancos.

Antes de la separación SFC: Isómero SFC t_R = 4,144 y 5,392 min en cromatografía de 10 min (Columna: AD-H; Nombre del método: AD-H_4_40_2_35ML.M, ee = 53%).

Condiciones de separación SFC:

Instrumento: Berger MultiGram™ SFC, Mettler Toledo Co, Ltd

Columna: AD 250 mm*30 mm, 10 μ m

Fase móvil: A: CO_2 supercrítico, B: iPrOH (NH_3H_2O al 0,05%), A:B = 60:40 a 80 ml/min

Temperatura de columna: 38°C

Presión de la boquilla: 100 baros

Temp de la boquilla: 20°C

Temp del corrector: 25°C

Longitud de onda: 220 nm

BE-18.1 LC-MS Método 2 t_R = 0,803 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 548,2 $[M+H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 6,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,11 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 8H), 1,36-1,30 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,13-1,05 (m, 2H). Isómero SFC t_R = 4,133 min en cromatografía de 10 min (Columna: AD-H; Nombre del método: AD-H_4_40_2_35ML.M, ee = 100%).

Método de HPLC preparativa básica:

Fase móvil A: agua con solución de NH_3H_2O al 0,05%

Fase móvil B: CH_3CN

Velocidad de flujo: 30 ml/min

Detección: UV 220 nm

Columna: Agela DuraShell C18 150*25*5 μ m

Temperatura de la columna: 40°C

Tiempo en min	%A	%B
0,00	54	46
8,00	24	76
8,20	0	100
10,00	0	100

BE-18.2 LC-MS Método 2 t_R = 0,807 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 548,1 $[M+H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 6,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,11 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (d, J =

7,6 Hz, 2H), 2,20-1,90 (m, 6H), 1,43-1,31 (m, 4H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23-1,03 (m, 4H). Isómero SFC $t_R = 5,360$ min en cromatografía de 10 min (Columna: AD-H; Nombre del método: AD-H_4_40_2.35ML.M, ee = 99%).

Método de HPLC preparativa básica:

5

Fase móvil A: agua con solución de $\text{NH}_3 \text{H}_2\text{O}$ al 0,05%

Fase móvil B: CH_3CN

Velocidad de flujo: 30 ml/min

Detección: UV 220 nm

10

Columna: Agela DuraShell C18 150*25*5 μm

Temperatura de la columna: 40°C

Tiempo en min %A %B

0,00 57 43

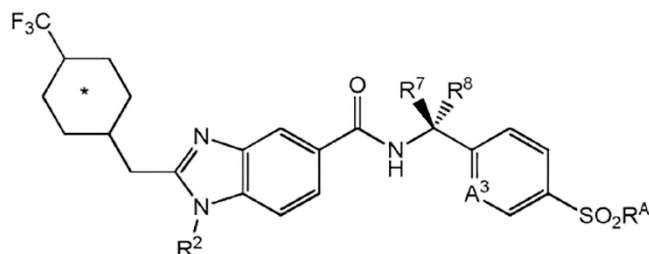
8,00 27 73

15

8,20 0 100

10,00 0 100

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:



Cpto No.	*	R ²	R ⁷	R ⁸	A ³	R ^A
BE-19.1 ^a	<i>trans</i>	i-Bu	H	H	CH	Et
BE-19.2 ^a	<i>cis</i>	i-Bu	H	H	CH	Et
BE-20	<i>trans</i>	Et	H	H	CH	Et
BE-21	<i>trans</i>	c-Pr	CH ₂ OH	H	CH	Et
BE-22	<i>trans</i>	c-Pr	H	CH ₂ OH	CH	Et
BE-23	<i>trans</i>	Et	CH ₂ OH	H	CH	Et
BE-24	<i>trans</i>	Et	H	CH ₂ OH	CH	Et
BE-25	<i>trans</i>	c-Pr	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH	Et
BE-26.1 ^a	<i>trans</i>	i-Bu	H	H	N	Et
BE-26.2 ^a	<i>cis</i>	i-Bu	H	H	N	Et
BE-27.1 ^a	<i>trans</i>	c-Pr	H	H	N	Et
BE-27.2 ^a	<i>cis</i>	c-Pr	H	H	N	Et
BE-28	<i>trans</i>	c-Pr	CH ₂ OH	H	N	Et
BE-29	<i>trans</i>	c-Pr	H	CH ₂ OH	N	Et
BE-30	<i>trans</i>	c-Pr	H	H	CH	Me
BE-31***	<i>trans</i>	c-Pr	H	H	N	NHMe
BE-32	<i>trans</i>	c-Pr	CH ₂ OH	H	CH	Me
BE-33***	<i>trans</i>	c-Pr	H	H	CH	NHMe

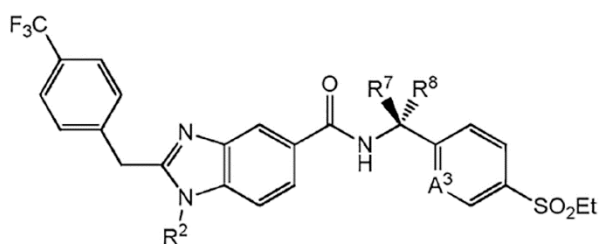
20

^a Los pares de isómeros se separaron por cromatografía

*** Ejemplo de referencia

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:

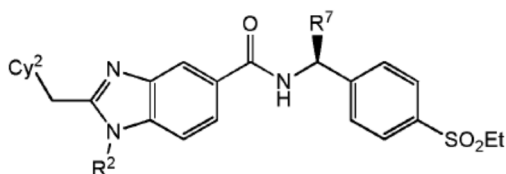
25



Cpto No.	R ²	R ⁷	R ⁸	A ³
BE-34	Me	H	H	CH
BE-35	Et	H	H	CH
BE-36	c-Pr	H	H	CH
BE-37	CF ₃ CH ₂	H	H	CH
BE-38	c-Bu	H	H	CH
BE-39***	t-BuCH ₂	H	H	CH
BE-40	i-Pr	H	H	N
BE-41	i-Bu	H	H	CH
BE-42	t-Bu	H	H	N
BE-43	i-Bu	H	H	N
BE-44	i-Bu	H	Me	CH
BE-45	i-Bu	Me	H	CH

*** Ejemplo de referencia

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:

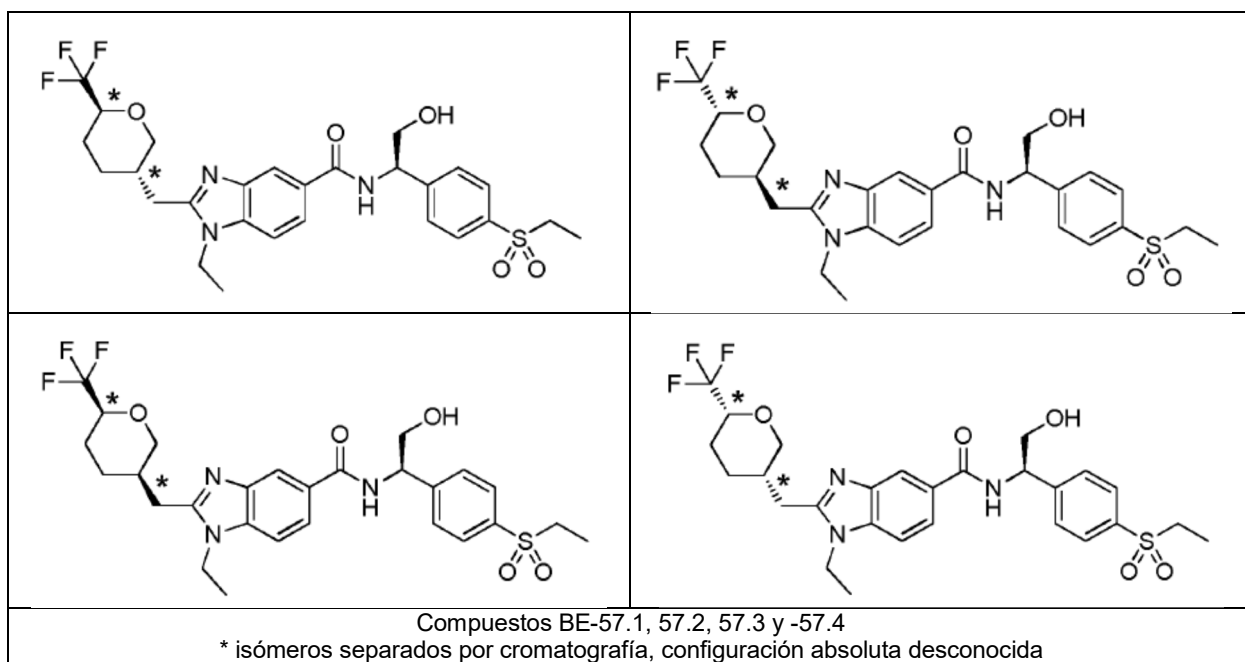
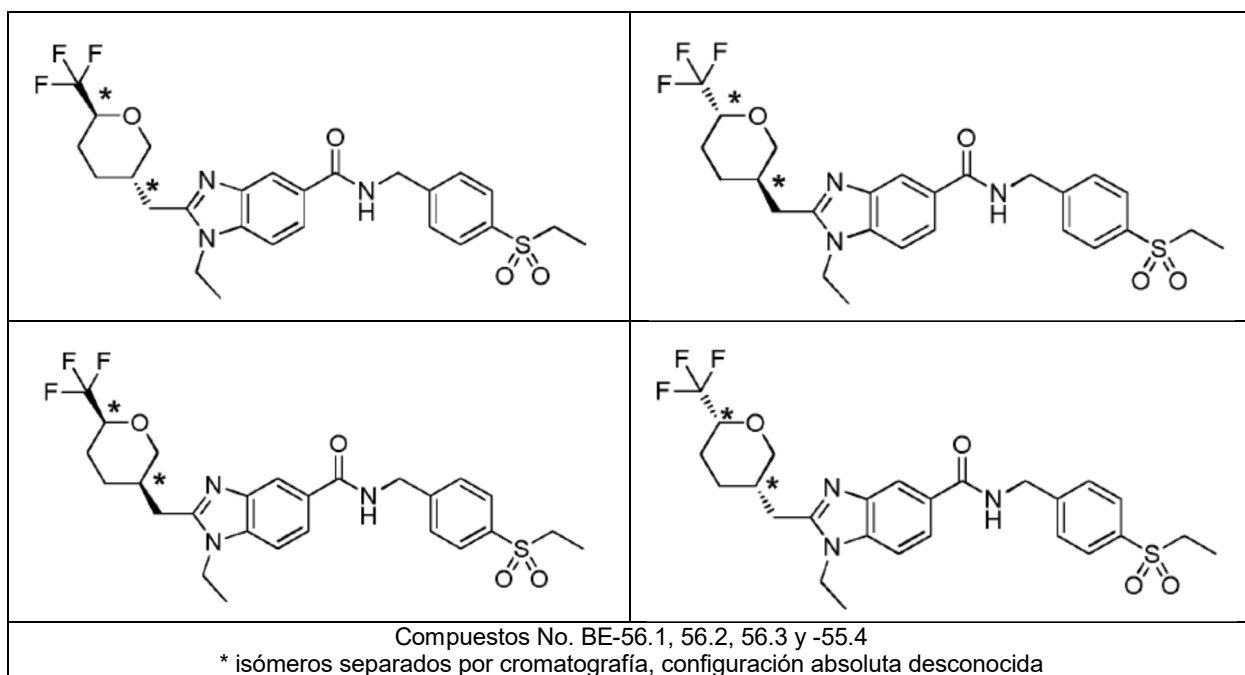
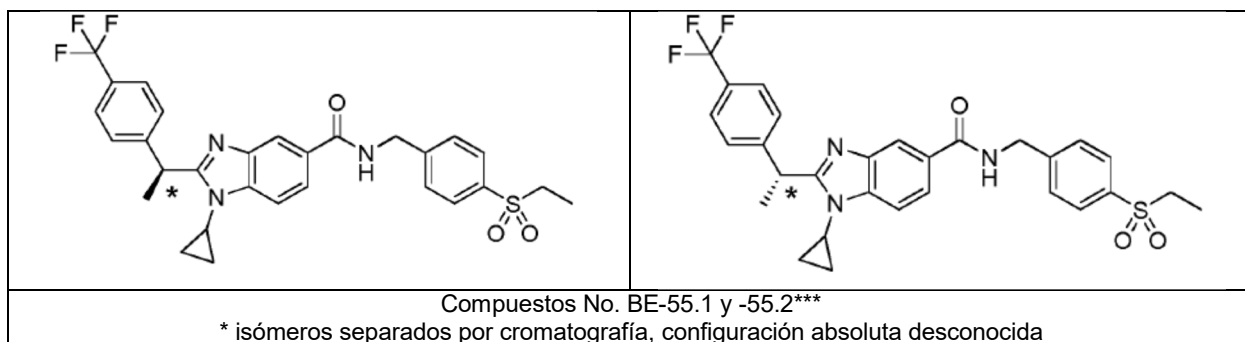


Cpto	Cy ²	R ²	R ⁷
BE-46.1 ^a	trans-4-metoxiciclohexilo	c-Pr	H
BE-46.2 ^a	cis-4-metoxiciclohexilo	c-Pr	H
BE-47	4-(trifluorometoxi)fenilo	c-Pr	CH ₂ OH
BE-48	4-(difluorometoxi)fenilo	c-Pr	H
BE-49	1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo	c-Pr	H
BE-50	1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo	c-Pr	H
BE-51	6-(trifluorometil)piridin-3-ilo	c-Pr	H
BE-52	5-cloropiridin-2ilo	c-Pr	H
BE-53	4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo	i-Bu	H
BE-54	4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo	c-Pr	CH ₂ OH

^a Los pares de isómeros se separaron por cromatografía

10

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:



Compuesto BE-58***	Compuesto BE-59***	Compuesto BE-60***

Compuesto BE-61***	Compuesto BE-62***
Compuestos BE-63.1 y 63.2*** * isómeros separados por cromatografía, configuración absoluta desconocida	

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:

Compuestos No. BE-71.1 y -71.2*** * isómeros separados por cromatografía, configuración cis/trans no asignada	

5 *** Ejemplo de referencia

Ejemplo 5

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:

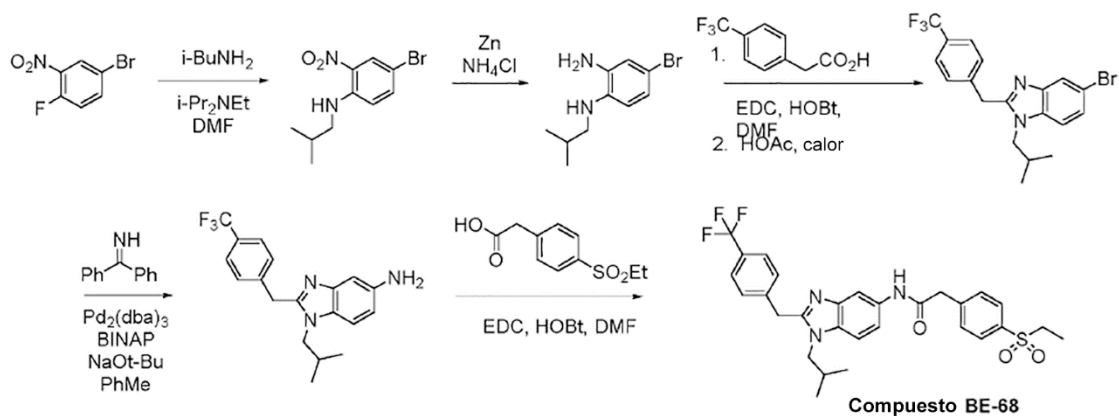
10

Compuesto BE-64***	Compuesto BE-65***
Por oxidación de BE63.1 y -63.2 con MnO ₂	Por oxidación de BE-36 con MnO ₂

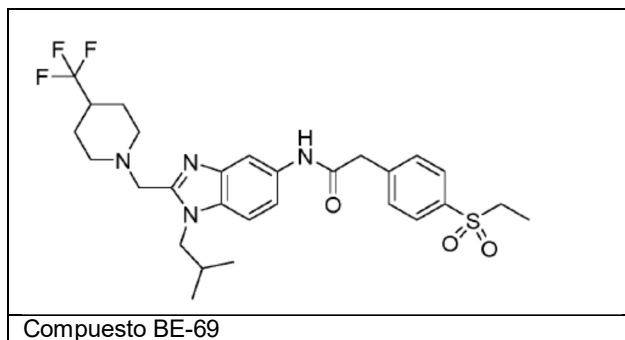
Compuesto BE-66	Compuesto BE-67
Por reacción de BE-21 con Cl ₃ CC(=O)NCO, seguido por tratamiento con K ₂ CO ₃ en MeOH	Por reacción de BE-21 con Cl ₃ CC(=O)NCO, seguido por tratamiento con K ₂ CO ₃ en MeOH

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

- 5 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(1-isobutil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acetamida (Compuesto BE-68)

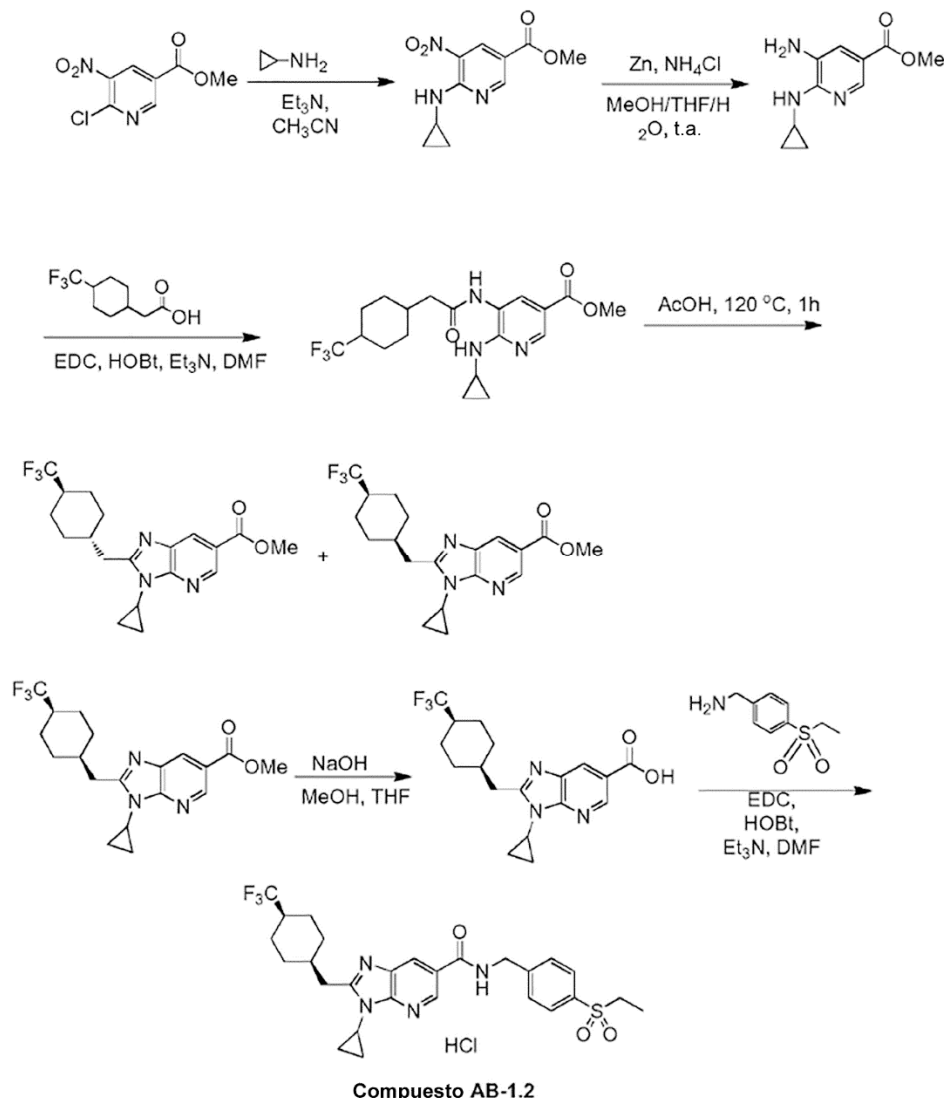


- 10 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:



Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

3-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida (Compuesto AB-1.2)



Compuesto AB-1.2

5

Etapas 1

10 A una solución de 6-cloro-5-nitronicotinato de metilo (500 mg, 2,32 mmol) en CH_3CN (15 ml) se añadieron ciclopropanamina (265 mg, 4,63 mmol) y Et_3N (585 mg, 5,78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de concentrada a presión reducida y añadir agua (5 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, concentraron a presión reducida para dar 6-(ciclopropilamino)-5-nitronicotinato de metilo (550 mg, 100%) como un sólido amarillo.

15

Etapas 2

20 A una solución de 6-(ciclopropilamino)-5-nitronicotinato de metilo (550 mg, 2,32 mmol) en $\text{MeOH/THF/H}_2\text{O}$ (40 ml, v/v = 1/1/1) se añadieron Zn (1,5 g, 23,2 mmol) y NH_4Cl (1,25 g, 23,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadir agua (15 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 para dar 5-amino-6-(ciclopropilamino)nicotinato de metilo (480 mg, 100%) como un aceite rojo.

25

Etapa 3

A una solución de 5-amino-6-(ciclopropilamino)nicotinato de metilo (207 mg, 1,0 mmol) y ácido 2-(4-(trifluorometil)ciclohexil)acético (210 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se añadieron EDCI (287 mg, 1,5 mmol), HOBt (203 mg, 1,5 mmol) y Et₃N (303 mg, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de añadir agua (10 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 para dar 6-(ciclopropilamino)-5-(2-(4-(trifluorometil)ciclohexil)acetamido)nicotinato de metilo (260 mg, 65%) como un aceite rojo. LC-MS t_R = 0,795 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Xtimate MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 400,0 [M+H]⁺.

Etapa 4

Se disolvió 6-(ciclopropilamino)-5-(2-(4-(trifluorometil)ciclohexil)acetamido)nicotinato de metilo (150 mg, 0,38 mmol) en AcOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Después de añadir agua (10 ml) y ajustar a pH = 7 por solución de NaHCO₃ saturada (5 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, concentraron a presión reducida y se purificaron por TLC preparativa con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2 para dar la mancha de baja polaridad 3-ciclopropil-2-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de metilo (50 mg, 35%) y la mancha de alta polaridad 3-ciclopropil-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de metilo (16 mg, 11%) como aceite incoloro. LC-MS t_R = 0,897 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Xtimate MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 382,1 [M+H]⁺.

Etapa 5

A una solución de 3-ciclopropil-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato de metilo (16 mg, 0,042 mmol) en THF anhidro/MeOH (2 ml, v/v = 1/1) se añadió NaOH (0,7 ml, 1 N en H₂O). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Después de ajustar a pH = 4 con solución de HCl 4 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, concentraron a presión reducida para dar ácido 3-ciclopropil-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico (15 mg, 100%) como un sólido blanco. LC-MS t_R = 0,712 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Xtimate MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 367,9 [M+H]⁺.

Etapa 6

A una solución de ácido 3-ciclopropil-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxílico (15 mg, 0,042 mmol) y (4-(etilsulfonil)fenil)metanamina (25 mg, 0,126 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se añadieron EDCI (40 mg, 0,21 mmol), HOBt (29 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (42 mg, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de añadir agua (3 ml), la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, concentraron a presión reducida y se purificaron por TLC preparativa con acetato de etilo, después separación de HPLC preparativa en HCl para dar 3-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida (**AB-1.2**, sal de HCl, 9,3 mg, 38%) como un sólido amarillo pálido. AB-1.2 (sal de HCl) LC-MS t_R = 0,852 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Xtimate MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 549,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24-2,06 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,50-1,25 (m, 9H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Isómero SFC t_R = 4,82 min en cromatografía de 16 min (Columna: AD-H; Nombre del método: AD-H_3UM_4_40_2.5ML.met, ee = 96,27%).

Método de HPLC preparativa básica:

Fase móvil A: agua con solución de HCl al 0,1%

Fase móvil B: CH₃CN

Velocidad de flujo: 25 ml/min

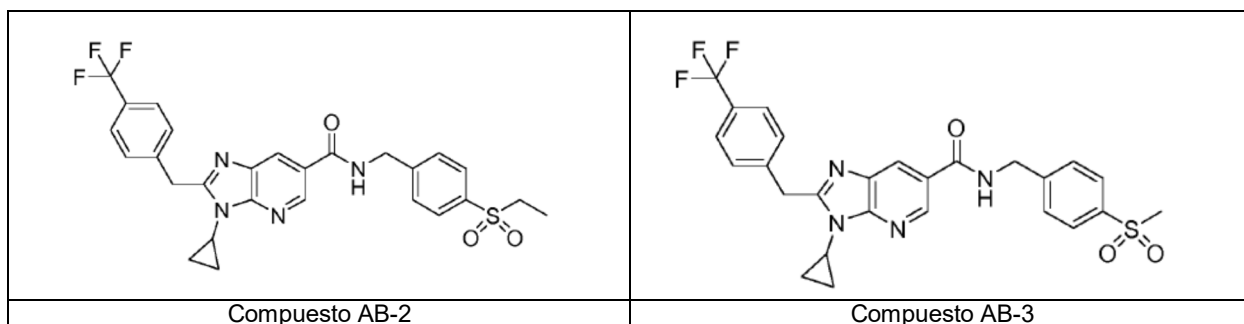
Detección: UV 220 nm/254 nm

Columna: Gemini 150*25mm*5 μm

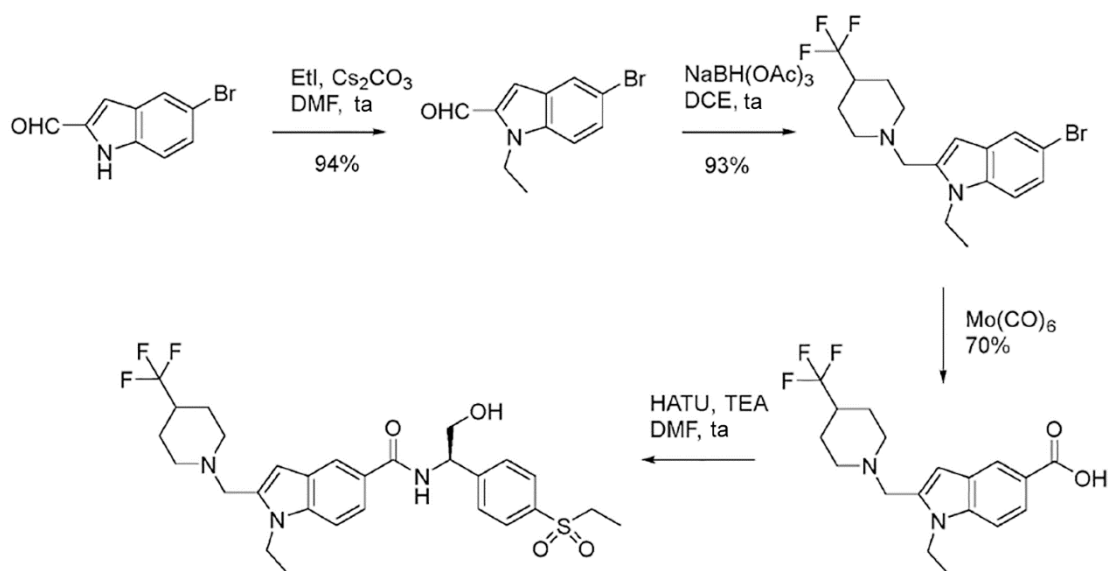
Temperatura de la columna: 30°C

Tiempo en min	%A	%B
0,00	40	60
10,00	96	4
10,20	0	100
12,00	0	100

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos:

**Ejemplo 8**

(R)-1-etil-N-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxi-etil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida
(Compuesto IN-10)

**Etapas 1. 5-bromo-1-etil-1H-indol-2-carbaldeído**

Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-2-carbaldeído (0,6420 g, 2,86 mmol), Cs₂CO₃ (4,060 g, 12,5 mmol) y EtI (1,0 ml, 12,5 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla de reacción se extinguió después con NH₄Cl saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice eluido con acetato de etilo 0 → 40%/hexanos para dar 0,6775 g (94%) de 5-bromo-1-etil-1H-indol-2-carbaldeído. LC-MS Método 1 t_R = 1,71 min, m/z 252, 254 (MH⁺); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,86 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,60 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,22 Hz, 3H).

Etapas 2. 5-bromo-1-etil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)1H-indol

Una mezcla de 5-bromo-1-etil-1H-indol-2-carbaldeído (0,4022 g, 1,60 mmol), 4-(trifluorometil)piperidina (0,5120, 3,34 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,7330g, 3,46 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La reacción se extinguió después con NaHCO₃ saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice eluido con MeOH 0 → 4%/DCM para dar 0,5769 g (93%) de 5-bromo-1-etil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)1H-indol. LC-MS Método 1 t_R = 1,12 min, m/z 389, 391 (MH⁺), 236, 238 (M⁺-152); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,13 Hz, 2H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,941,77 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,18 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -75,56.

Etapas 3. Ácido 1-etil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5 carboxílico

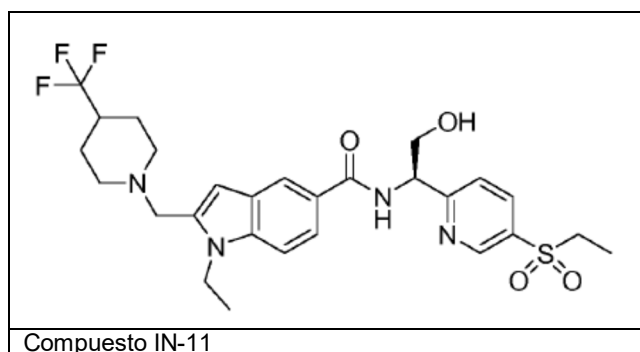
Una mezcla de 5-bromo-1-etil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)1H-indol (0,3196 g, 0,821 mmol), molibdenohexacarbonilo (0,3835 g, 1,45 mmol), paladaciclo de Hermann (0,1550 g, 0,165 mmol), tetrafluoroborato de

tri-tert-butilfosfonio (0,1595 g, 0,550 mmol), agua (0,4 ml), y DBU (0,4 ml) en dioxano (4 ml) se calentó en microondas a 150°C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex® Luna 5µ C₁₈ (2) 250 x 21,20 mm, CH₃CN al 10%/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 1,5 min, CH₃CN del 10% → 90%/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 8 min y después CH₃CN al 90%/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 4 min, velocidad de flujo 25 ml/min) para dar 0,2676 g (70%) de ácido 1-etil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil-1H-indol-5 carboxílico como una sal de TFA. LC-MS Método 1 t_R = 0,78 min, m/z 355 (MH⁺), 202 (M⁺-152); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,38-8,37 (m, 1H), 7,96 (dd, J= 8,79, 0,88 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,79 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 (q, J= 7,13 Hz, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,35 (t, J= 7,18 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -75,58.

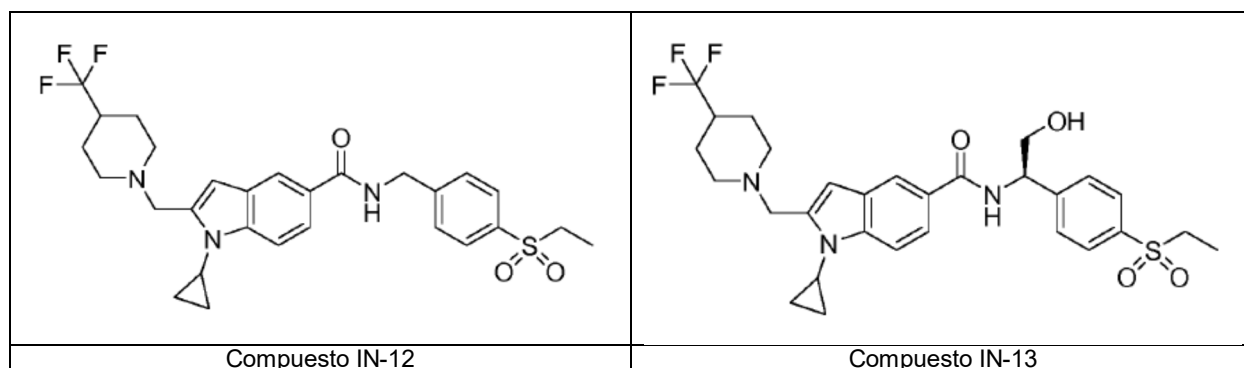
Etapla 4. (R)-1-etil-N-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-etil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil-1H-indol-5 carboxílico (0,0495 g, 0,106 mmol), (R)-2-amino-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etan-1-ol (0,0516 g, 0,194 mmol), HATU (0,2154, 0,566 mmol) y Et₃N (0,3 ml) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex® Luna 5µ C₁₈ (2) 250 x 21,20 mm, CH₃CN al 10%/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 1,5 min, CH₃CN del 10% → 90%/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 8 min y después CH₃CN al 90%/H₂O, CF₃COOH al 0,1% durante 4 min, velocidad de flujo 25 ml/min) y las fracciones se liofilizaron después para dar (R)-1-etil-N-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida sal de TFA como un sólido esponjoso blanco. LC-MS Método 1 t_R = 0,82 min, m/z 566 (MH⁺); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,72 (d, J= 7,03 Hz, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,89 (d, J= 8,20 Hz, 2H), 7,85 (dd, J= 8,79, 0,87 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,20 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 8,79 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (q, J= 7,13 Hz, 2H), 3,93 (d, J= 6,15 Hz, 2H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 4H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,22-1,19 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,35 (t, J= 7,18 Hz, 3H), 1,21 (t, J= 7,46 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (CD₃OD, 376 MHz): δ -75,58.

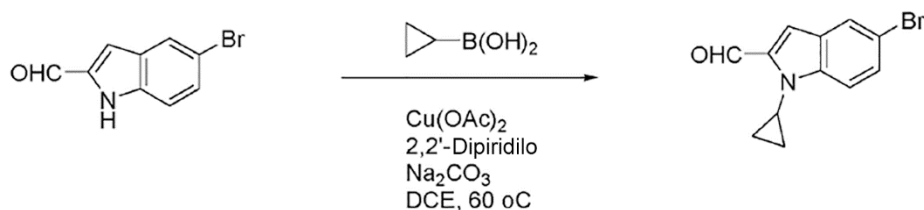
El siguiente compuesto se prepara por un procedimiento similar usando (R)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etan-1-ol en la etapa 4.



Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5-bromo-1-ciclopropil-1H-indol-2-carbaldehído usando procedimientos similares a los de las etapas 2-4



El material de partida para la etapa 2 para la preparación de estos compuestos se preparó como se muestra a continuación en la etapa alternativa 1.

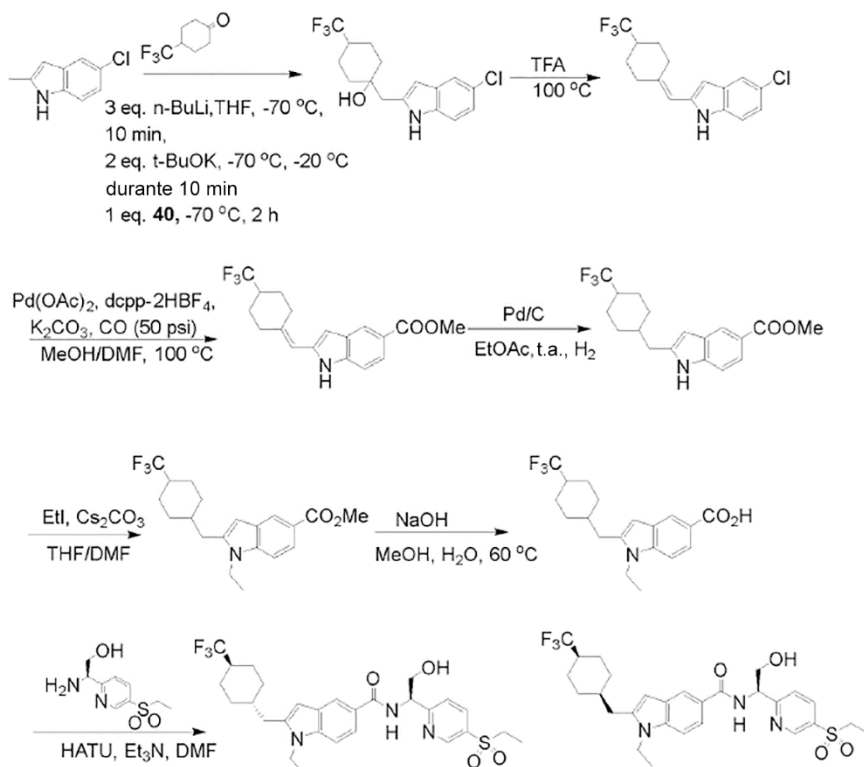


Etapla alternativa 1: 5-bromo-1-ciclopropil-1H-indol-2-carbaldehído

- 5 Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-2-carbaldehído (0,3482 g, 1,55 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,2948 g, 3,43 mmol), Cu(OAc)_2 (0,2930 g, 1,61 mmol), 2,2'-dipiridilo (0,2490 g, 1,59 mmol) y Na_2CO_3 (0,5135 g, 4,84 mmol) en dicloroetano (15 ml) se agitó vigorosamente a 60°C durante 3 h en aire. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice eluido con acetato de etilo 0 $\rightarrow$ 80%/hexanos para dar 0,3690 g (90%) de 5-bromo-1-ciclopropil-1H-indol-2-carbaldehído. LC-MS Método 1 t_R = 1,70 min, m/z 264, 266 (MH^+).

Ejemplo 9

- 15 1-etil-N-((R)-1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-2-(((trans)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida y 1-etil-N-((R)-1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-2-(((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuestos IN-14.1 y -14.2)



Etapla 1

- A una solución de 5-cloro-2-metil-1H-indol (1,5 g, 9,1 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió n-BuLi (11 ml, 27,5 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a -70°C en N_2 . La mezcla se agitó a -70°C en N_2 durante 10 min, seguido por añadir t-BuOK (18 ml, 18 mmol, 1 M en THF) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a -30°C y se agitó durante 10 min, después se enfrió a -70°C. Se añadió gota a gota una solución de 4-(trifluorometil)ciclohexanona (1,7 g, 10,2 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a -70°C en N_2 durante 2 h. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) mostró que 5-cloro-2-metil-1H-indol permanecía aun y se encontraron dos nuevas manchas. La mezcla se extinguió con solución de NH_4Cl sat. (10 ml), se añadió H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, concentraron a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1-5:1 para dar 1-((5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)ciclohexanol (1,2 g, 39%) como un sólido amarillo pálido.

Etapas 2

La solución de 1-((5-cloro-1H-indol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)ciclohexanol (1,2 g, 3,6 mmol) en TFA (3 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 h. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se ajustó a pH = 7-8 por solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 para dar 5-cloro-2-((4-(trifluorometil)ciclohexilideno)metil)-1H-indol (600 mg, 55%) como un sólido amarillo. LC-MS t_R = 5,010 min en cromatografía 10-80AB_7,0 min (Welch Xtimate 3 um, C18, 2,5*30 mm), MS (ESI) m/z 323,9 [M+H]⁺.

Etapas 3

A una solución de 5-cloro-2-((4-(trifluorometil)ciclohexilideno)metil)-1H-indol (1 g, 3,2 mmol) en DMF anhidra (15 ml) y MeOH anhidro (20 ml), se añadieron Pd(OAc)₂ (150 mg, 0,64 mmol), dcpp-2BF₄ (390 mg, 0,64 mmol) y K₂CO₃ (1,3 g, 9,4 mmol) en N₂, seguido por burbujeo con CO (15 psi) durante 10 min y se agitó a 100°C durante 16 h en CO (50 psi). La LCMS mostró que se encontró el producto deseado. La mezcla se filtró, se añadió H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar 2-((4-(trifluorometil)ciclohexilideno)metil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 28%) como un sólido amarillo. LC-MS t_R = 4,475 min en cromatografía 10-80AB_7,0 min (Welch Xtimate 3 um, C18, 2,5*30 mm), MS (ESI) m/z 337,9 [M+H]⁺.

Etapas 4

A una solución de 2-((4-(trifluorometil)ciclohexilideno)metil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,89 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió Pd/C (50 mg, 10% en peso) en H₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en H₂ (15 psi). La LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para dar 2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo crudo (280 mg, 93%) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS Método 2 t_R = 0,885 min en cromatografía 5-15AB_1,5 min (Welch RP-18e, 25-2 mm), MS (ESI) m/z 339,9 [M+H]⁺.

Etapas 5

A una solución de 2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (280 mg, 0,83 mmol) en THF anhidro (5 ml) y DMF (5 ml) se añadieron Cs₂CO₃ (850 mg, 2,61 mmol) y EtI (480 mg, 2,61 mmol) en N₂. La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h en N₂. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) mostró que la reacción estaba completa. A la mezcla se añadió EtOAc (10 ml) y se lavó con H₂O (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar 1-etil-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (230 mg, 76%) como un aceite amarillo. LC-MS Método 2 t_R = 0,912 min en cromatografía 5-15AB_1,5 min (Welch RP-18e, 25-2 mm), MS (ESI) m/z 368,0 [M+H]⁺.

Etapas 6

A una solución de 1-etil-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (230 mg, 0,63 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió solución de NaOH (1,5 ml, 3,0 mmol, 2 M en H₂O). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 h. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se ajustó a pH = 5-6 por solución de HCl (2 M en H₂O) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar ácido 1-etil-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxílico crudo (200 mg, 90%) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 7

A una solución de ácido 1-etil-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxílico (60 mg, 0,17 mmol) y (R)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etanol (90 mg, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron Et₃N (52 mg, 0,51 mmol) y HATU (195 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 12°C durante 16 h. La LCMS mostró que la reacción estaba completa. A la mezcla se añadió EtOAc (10 ml) y se lavó con H₂O (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo para dar una mezcla de 1-etil-N-((R)-1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-2-(((trans)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida y 1-etil-N-((R)-1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-2-(((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida (100 mg, 104%) como un sólido amarillo. La mezcla se separó por SFC seguido por HPLC

preparativa básica para el compuesto IN-14.1 (6,90 mg, 7%, t_R = 4,276 min) y el compuesto IN-14.2 (21,40 mg, 21%, t_R = 3,977 min) como sólidos blancos.

Antes de la separación SFC:

- 5 Isómero SFC t_R = 1,869 y 2,034 min en cromatografía de 3 min (Columna: AD-H; Nombre del método: AD-H_3UM_4_5_40_4ML_3MIN.M, ee = 41,26%).

Condiciones de separación SFC:

- 10 Instrumento: Thar 80
 Columna: AD (250 mm*30 mm, 10 μ m)
 Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: MeOH (NH₃H₂O al 0,05%), A:B = 45:45 a 80 ml/min
 Temperatura de columna: 38°C
 Presión de la boquilla: 100 baros
- 15 Temp de la boquilla: 60°C
 Temp del evaporador: 20°C
 Temp del corrector: 25°C
 Longitud de onda: 220 nm
- 20 Compuesto IN-14.1 (6,90 mg, 7%) como un sólido blanco
 LC-MS t_R = 0,795 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 566,1 [M+H]⁺.
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,49 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,72 (brs, 1H), 3,17 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,29 (m, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09-0,99 (m, 2H). Isómero SFC t_R = 4,276 min en cromatografía de 10 min (Columna: AS-H; Nombre del método: AS-H_3_5_40_3ML_8MIN_15CM.M, ee = 98,37%).
- 25

Método de HPLC preparativa básica:

- 30 Fase móvil A: agua con solución de NH₃-H₂O al 0,05%
 Fase móvil B: CH₃CN
 Velocidad de flujo: 25 ml/min
 Detección: UV 220 nm/254 nm
- 35 Columna: Gemini 150*25 5u
 Temperatura de la columna: 40°C
- | Tiempo en min | %A | %B |
|---------------|----|-----|
| 0,00 | 50 | 50 |
| 10,00 | 20 | 80 |
| 40 10,20 | 0 | 100 |
| 14,00 | 0 | 100 |

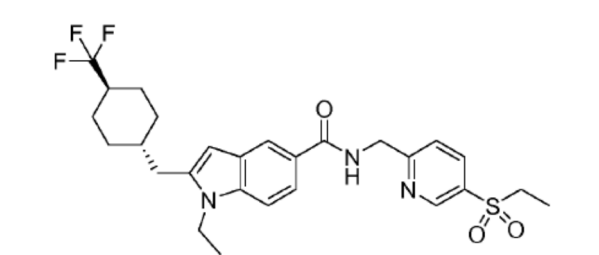
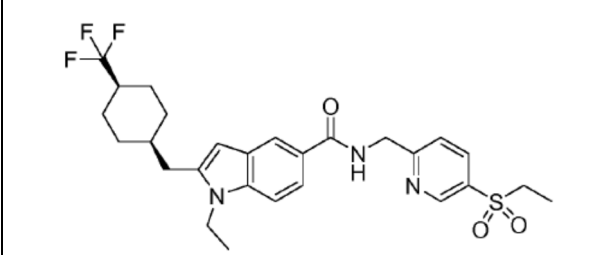
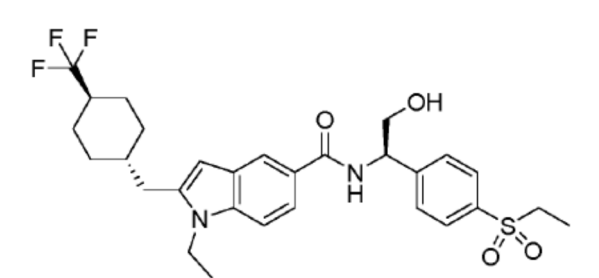
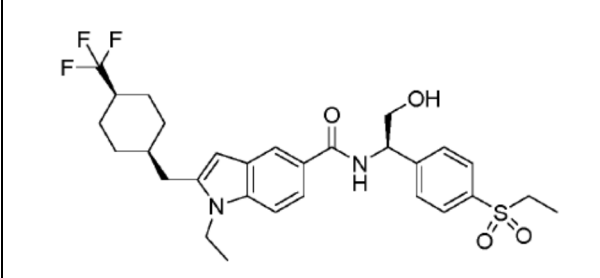
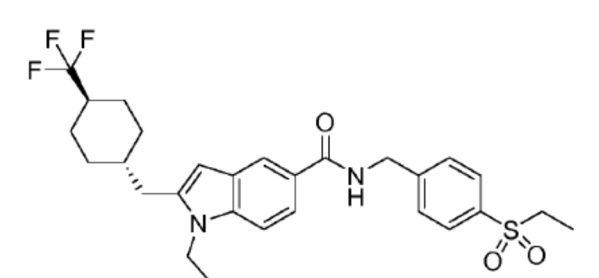
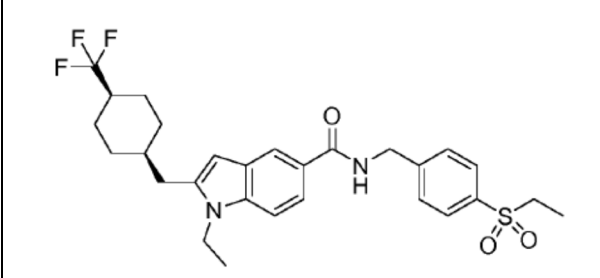
Compuesto IN-14.2 (21,40 mg, 21%) como un sólido blanco

- 45 LC-MS t_R = 0,785 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 566,0 [M+H]⁺.
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,49 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,17 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 8H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Isómero SFC t_R = 3,977 min en cromatografía de 10 min (Columna: AS-H; Nombre del método: AS-H_S_3_5_40_3ML_8MIN_15CM.M, ee = 100,00%).
- 50

Método de HPLC preparativa básica:

- 55 Fase móvil A: agua con solución de NH₃-H₂O al 0,05%
 Fase móvil B: CH₃CN
 Velocidad de flujo: 25 ml/min
 Detección: UV 220 nm/254 nm
 Columna: Gemini 150*25mm*10 μ m
 Temperatura de la columna: 40°C
- | Tiempo en min | %A | %B |
|---------------|----|-----|
| 60 0,00 | 50 | 50 |
| 10,00 | 20 | 80 |
| 10,20 | 0 | 100 |
| 14,00 | 0 | 100 |

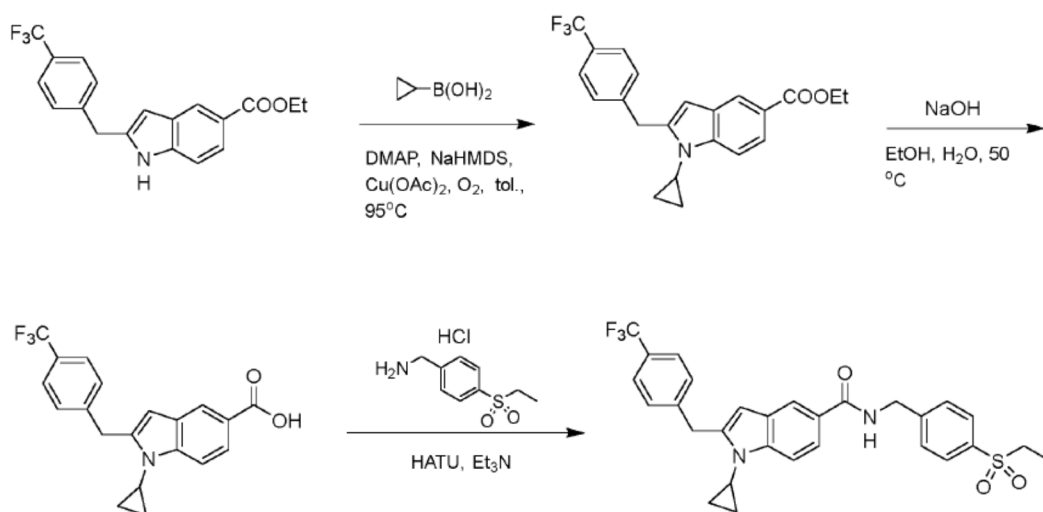
- 65 Los siguientes compuestos se prepararon sustituyendo las aminas apropiadas en la etapa 7.

	
Compuestos IN-15.1 e IN-15.2 * isómeros separados por cromatografía, configuración cis/trans no asignada	
	
Compuestos IN-16.1 e IN-16.2 * isómeros separados por cromatografía, configuración cis/trans no asignada	
	
Compuestos IN-17.1 e IN-17.2 * isómeros separados por cromatografía, configuración cis/trans no asignada	

Ejemplo 10

1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto IN-18)

5



Etapas 1

- 10 A una mezcla de 2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo del ejemplo 1 etapa 6 (50 mg, 0,14 mmol), ácido ciclopropilborónico (24 mg, 0,28 mmol), DMAP (50 mg, 0,42 mmol) y Cu(OAc)₂ (25 mg, 0,14 mmol) en tolueno

anhidro (2 ml) se añadió NaHMDS (0,42 ml, 0,42 mmol, 1 N en THF) en N₂. Después la mezcla se agitó a 95°C durante 2 h en O₂ (15 psi). La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró y lavó con acetato de etilo (15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC pre (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar 1-ciclopropil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (18 mg, 33%) como un aceite incoloro. LC-MS Método 2 t_R = 0,963 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 388,0 [M+H]⁺.

Etapa 2

A una solución de 1-ciclopropil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (20 mg, 0,05 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió solución de NaOH ac. (1 ml, 1,0 mmol, 1 N). La mezcla de reacción se agitó a 26°C durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) mostró que la reacción no estaba completa. Después la mezcla se agitó a 50°C durante otras 20 h. La LCMS mostró que la reacción estaba completa. El solvente se eliminó y se añadió agua (10 ml). La mezcla se acidificó con solución de HCl 1 N a pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para dar ácido 1-ciclopropil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico crudo (17 mg, 94%) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS Método 2 t_R = 0,821 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 360,0 [M+H]⁺.

Etapa 3

A una mezcla de ácido 1-ciclopropil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxílico (17 mg, 0,047 mmol), (4-(etilsulfonil)fenil)metanamina (17 mg, 0,07 mmol) y HATU (36 mg, 0,094 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) se añadió Et₃N (14 mg, 0,14 mmol). Después la mezcla se agitó a 26°C durante 2 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo. Se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por separación de HPLC preparativa neutra, después separación de HPLC preparativa básica y después se liofilizó directamente para dar 1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida (compuesto IN-18, 10,5 mg, 42%) como un sólido blanco.

LC-MS Método 2 t_R = 0,829 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 541,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 5H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15-1,12 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H).

Método de HPLC preparativa neutra:

Fase móvil A: agua con NH₄HCO₃ 10 mM

Fase móvil B: CH₃CN

Velocidad de flujo: 22 ml/min

Detección: UV 220 nm/254 nm

Columna: Phenomenex Synergi 150*25*10 µm

Temperatura de la columna: 30°C

Tiempo en min	%A	%B
0,00	62	42
10,00	32	72
10,20	0	100
13,00	0	100

Método de HPLC preparativa básica:

Fase móvil A: agua con hidróxido de amonio al 0,05%

Fase móvil B: CH₃CN

Velocidad de flujo: 25 ml/min

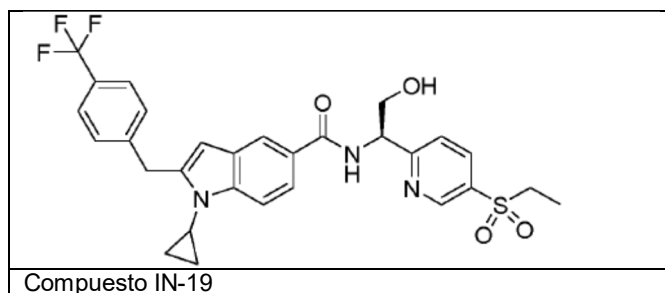
Detección: UV 220 nm/254 nm

Columna: DuraShell 150*25mm*5 µm

Temperatura de la columna: 30°C

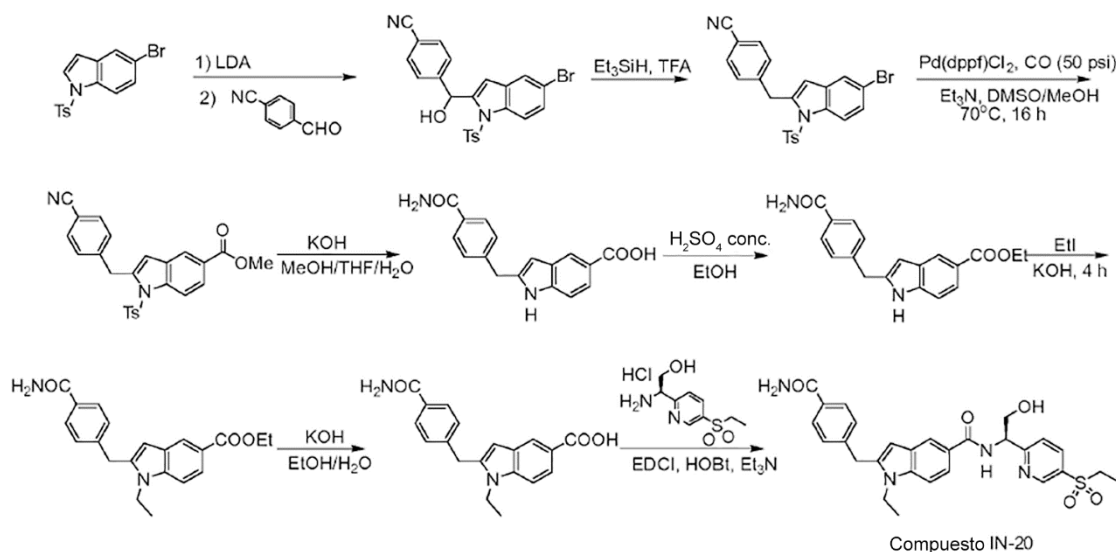
Tiempo en min	%A	%B
0,00	47	53
10,00	17	83
10,20	0	100
13,00	0	100

El compuesto siguiente se prepara por un procedimiento similar usando (R)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etan-1-ol en la etapa 3.



Ejemplo 11

(R)-2-(4-carbamoylbencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto IN-20)



Etapas 1

A una solución de 5-bromo-1-tosil-1H-indol (1 g, 2,866 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se añadió gota a gota LDA (1,92 ml, 3,84 mmol, 2 M en THF/heptano/etilbenceno) a -78°C en N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió una solución de 4-formilbenzonitrilo (1,126 g, 8,598 mmol) en THF anhidro (5 ml) gota a gota a la mezcla a -78°C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 16 h en N₂. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) mostró que la mayoría del 5-bromo-1-tosil-1H-indol se había consumido. La mezcla se extinguió con solución de NH₄Cl sat. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización de éter de petróleo/acetato de etilo (2/1, 50 ml) para dar 4-((5-bromo-1-tosil-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzonitrilo (1,20 g, 87%) como un sólido blanco. LC-MS Método 2 t_R = 0,873 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 462,9 [M-NH₃+H]⁺.

Etapas 2

A una solución de 4-((5-bromo-1-tosil-1H-indol-2-il)(hidroxi)metil)benzonitrilo (1,20 g, 2,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadieron Et₃SiH (6 ml) y TFA (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se extinguió con agua (80 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0-4/1 para dar 4-((5-bromo-1-tosil-1H-indol-2-il)metil)benzonitrilo (1,06 g, 91%) como un sólido blanco. LC-MS Método 2 t_R = 0,945 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 464,9 [M+H]⁺.

Etapas 3

A una solución de 4-((5-bromo-1-tosil-1H-indol-2-il)metil)benzonitrilo (1,4 g, 3 mmol) en MeOH (50 ml) y DMSO (10 ml) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (661 mg, 0,905 mmol) y Et₃N (606 mg, 6 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h en CO (50 psi). La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) mostró que la mayoría del 4-((5-bromo-1-tosil-1H-indol-2-

il)metil)benzonitrilo se consumió. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0-2/1 para dar 2-(4-cianobencil)-1-tosil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1,03 g, 77%) como un sólido amarillo. LC-MS Método 2 t_R = 0,889 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 444,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4

A una solución de 2-(4-cianobencil)-1-tosil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1,03 g, 2,32 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (10 ml) se añadieron KOH (2,6 g, 4,64 mmol) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 48 h en N_2 . La LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH = 5-6 con solución de HCl 1 N. Precipitaron muchos sólidos y se filtraron. La torta del filtro se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1, 30 ml) y se secó a presión reducida para dar ácido 2-(4-carbamoylbencil)-1H-indol-5-carboxílico crudo (0,8 g, >100%, contenía algo de sal) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS Método 2 t_R = 0,595 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 294,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5

A una solución de ácido 2-(4-carbamoylbencil)-1H-indol-5-carboxílico (400 mg, 1,36 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió H_2SO_4 conc. (1,5 ml). Después la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se basificó con solución de NaHCO_3 ac. a pH = 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1-0/1 para dar 2-(4-carbamoylbencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (110 mg, 25%) como un sólido amarillo. LC-MS Método 2 t_R = 0,724 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 323,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6

A una solución de 2-(4-carbamoylbencil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (110 mg, 0,342 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadieron KOH (58 mg, 1,026 mmol) y EtI (107 mg, 0,684 mmol). Después la mezcla se agitó a 40°C durante 4 h. La LCMS mostró que la reacción estaba completada. La mezcla se ajustó a pH = 5-6 con solución de HCl 1 N y se diluyó con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1-0/1 para dar 2-(4-carbamoylbencil)-1-etil-1H-indol-5-carboxilato de etilo (95 mg, 79%) como un sólido amarillo. LC-MS Método 2 t_R = 0,783 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 350,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 7

A una solución de 2-(4-carbamoylbencil)-1-etil-1H-indol-5-carboxilato de etilo (95 mg, 0,271 mmol) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió KOH (304 mg, 5,43 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 6 h en N_2 . La LCMS mostró que la reacción estaba completada. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 5-6 con solución de HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para dar ácido 2-(4-carbamoylbencil)-1-etil-1H-indol-5-carboxílico crudo (240 mg, >100%, contenía algo de sal) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS Método 2 t_R = 0,674 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 322,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 8

A una solución de ácido 2-(4-carbamoylbencil)-1-etil-1H-indol-5-carboxílico crudo (87 mg, 0,271 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadieron (R)-2-amino-2-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)etanol sal HCl (108 mg, 0,4065 mmol), EDCI (104 mg, 0,542 mmol), HOBT (73 mg, 0,542 mmol) y Et_3N (55 mg, 0,542 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en N_2 . La LCMS mostró que la reacción estaba completada. La mezcla se extinguió con agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10/1 para dar (R)-2-(4-carbamoylbencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-1H-indol-5-carboxamida cruda (40 mg, 27%) como un sólido amarillo. El producto crudo (14 mg, 0,026 mmol) se purificó por separación de HPLC preparativa básica y se liofilizó directamente para dar (R)-2-(4-carbamoylbencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto IN-20, 4,0 mg, 29%) como un sólido blanco. LC-MS Método 2 t_R = 0,675 min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 5H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,15-5,95 (brs, 1H), 5,65-5,53 (brs, 1H), 5,49 (q, J = 4,0 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 4,0, 11,2 Hz, 1H), 4,20 (s,

2H), 4,11-4,00 (m, 3H), 3,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Isómero SFC $t_R = 2,504$ min en cromatografía de 5 min (Columna: AD-H; Nombre del método: AD-H_3UM_4_40_4ML_5MIN, ee = 99%).

Método de HPLC preparativa básica:

Fase móvil A: agua con solución de NH_4OH al 0,05%

Fase móvil B: CH_3CN

Velocidad de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm/254 nm

Columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm

Temperatura de la columna: 30°C

Tiempo en min %A %B

0,00 80 20

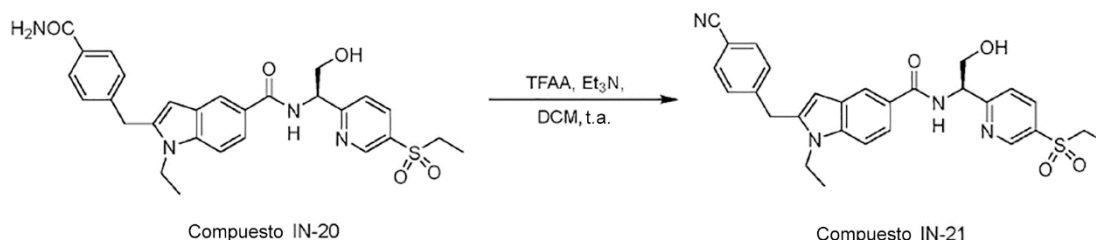
10,00 50 50

10,20 0 100

13,00 0 100

Ejemplo 12

(R)-2-(4-cianobencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-1H-indol-5-carboxamida (Compuesto IN-21)



A una solución de (R)-2-(4-carboxobenzil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-1H-indol-5-carboxamida (40 mg, 0,0748 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadieron TFAA (31 mg, 0,1495 mmol) y Et_3N (23 mg, 0,2244 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La LCMS mostró que se observó la MS deseada. La mezcla se extinguió con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con CH_2Cl_2 /acetona = 2/1 para dar producto crudo (15 mg, 39%) como un sólido amarillo pálido. El producto crudo (10 mg) se purificó adicionalmente por separación de HPLC preparativa básica y liofilizando directamente para dar (R)-2-(4-cianobencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-1H-indol-5-carboxamida (compuesto IN-21, 2,00 mg) como un sólido blanco. LC-MS Método 2 $t_R = 0,743$ min en cromatografía 5-95AB_1,5 min (Welch Merck RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 517,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,98 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30-7,18 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 5,46-5,39 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,05-3,93 (m, 3H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,09 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). Isómero SFC $t_R = 1,063$ min en cromatografía de 5 min (Columna: AD-H; Nombre del método: AD-H_3UM_4_40_4ML_5MIN, ee = 98%).

Método de HPLC preparativa básica:

Fase móvil A: agua con NH_4OH al 0,05%

Fase móvil B: CH_3CN

Velocidad de flujo: 25 ml/min

Detección: UV 220 nm/254 nm

Columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μm

Temperatura de la columna: 30°C

Tiempo en min %A %B

0,00 65 35

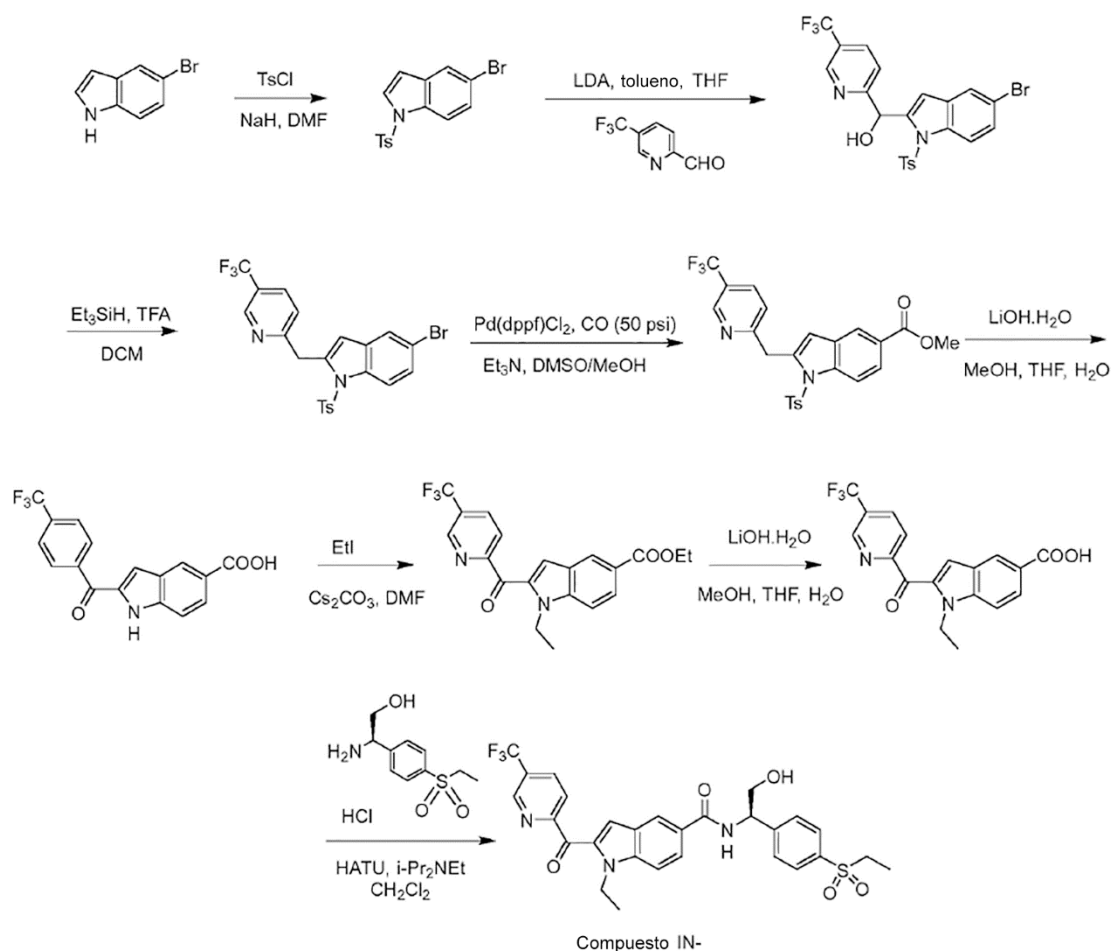
10,00 35 65

10,20 0 100

13,00 0 100

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxietil)-2-(5-(trifluorometil)picolinoil)-1H-indol-5-carboxamida (compuesto IN-22)



Las etapas 1-4 se llevan a cabo usando procedimientos análogos a esos en el ejemplo etapas 1-4.

5 Etapa 5

Una mezcla agitada de 1-tosil-2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (135 mg, 0,28 mmol), LiOH·H₂O (116 mg, 2,8 mmol) y MeOH/THF/H₂O 2:1:1 (4 ml) se calentó a 35°C durante 5 d abierto a la atmósfera. La mezcla se diluyó con EtOAc (90 ml), se lavó con HCl ac. al 2,5% (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dejó ácido 2-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-5-carboxílico (91 mg, 99%). LC-MS Método 1 t_R = 1,43 min, m/z = 335.

Etapa 6

A una mezcla agitada de ácido 2-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-5-carboxílico (91 mg, 0,27 mmol), Cs₂CO₃ (178 mg, 0,54 mmol) y DMF anhidra (1,5 ml) se añadió yodoetano (44 µl, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con EtOAc (90 ml), se lavó con HCl ac. al 2,5% (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dejó un sólido amarillo (117 mg). La cromatografía en un cartucho de sílice de 12 g, eluida con un gradiente de EtOAc al 0-60% en hexanos dio 1-etil-2-(5-(trifluorometil)picolinoil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (29 mg, 27%) como un aceite que se usó directamente. LC-MS Método 1 t_R = 1,94 min, m/z = 391.

Etapa 7

Se trata 1-etil-2-(5-(trifluorometil)picolinoil)-1H-indol-5-carboxilato de etilo (29 mg, 74 µmol) en condiciones análogas a esas en la etapa 5 para proporcionar ácido 1-etil-2-(5-(trifluorometil)picolinoil)-1H-indol-5-carboxílico (20 mg, 74%) que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS Método 1 t_R = 1,61 min, m/z = 363.

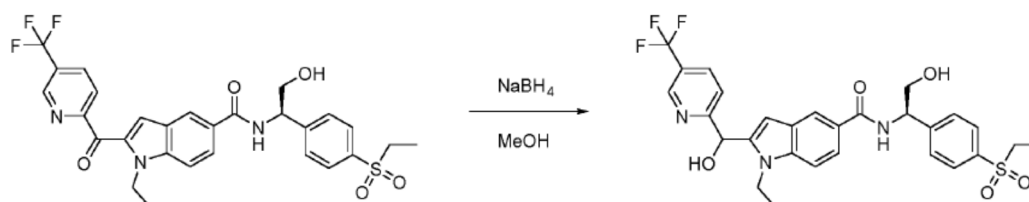
Etapa 8

A una solución agitada de ácido 1-etil-2-(5-(trifluorometil)picolinoil)-1H-indol-5-carboxílico (20 mg, 55 µmol), clorhidrato de (R)-2-amino-4-(etilsulfonyl)fenil-etan-1-ol (22 mg, 83 µmol), i-Pr₂NEt (52 µl, 0,29 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió HATU sólido (42 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó pro HPLC prep

para dar (R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi-etil)-2-(5-(trifluorometil)picolinil)-1H-indol-5-carboxamida (compuesto IN-22, 23 mg, 72%) como un sólido amarillo. LC-MS Método 1 t_R = 1,46 min, m/z = 574. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,20 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 3,18 (q, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,73 (q, 2H), 5,31 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 7,87 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,31-8,39 (m, 2H), 9,04 (s, 1H).

Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi-etil)-2-(hidroxi(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida (compuesto IN-23)



A una solución agitada de (R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi-etil)-2-(5-(trifluorometil)picolinil)-1H-indol-5-carboxamida (19 mg, 33 μ mol) en MeOH (1 ml) se añadió $NaBH_4$ en polvo (~5 mg). La mezcla se agitó durante 1 h, y se diluyó con agua (0,5 ml) y HCl ac. al 5% (0,5 ml). La solución se agitó durante 15 min y se purificó directamente por HPLC prep para dar el compuesto del título (12 mg, 63%) como un sólido. LC-MS Método 1 t_R = 1,26 min, m/z = 576. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,20 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,17 (q, 2H), 3,91 (d, 2H), 4,38 (m, 2H), 5,17 (t, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,65-7,78 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

Datos de LC-MS

Cpto No	Nombre del compuesto	Método de LC-MS	t_R (min)	Masa observada
IN-1	1-etil-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,82	529
IN-2	1-etil-N-((5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,788	530,1
IN-3	(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi-etil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,787	559,0
IN-4.1 e	(R)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxi-etil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,926	560,1
IN-4.2	(S)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxi-etil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,774	560,1
IN-5 ***	(R)-2-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,891	572,1
IN-6	(R)-2-(4-(difluorometoxi)bencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,746	558,1
IN-7	(R)-2-(3-(difluorometoxi)bencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxamida	4	1,130	558,0
IN-8	(R)-2-(4-clorobencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxi-etil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,851	526,1
IN-9	(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi-etil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida	1	1,42	560
IN-10	(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi-etil)-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida	1	0,82	566
IN-11	(R)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)-2-hidroxi-etil)-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida	1	0,79	567
IN-12	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida	1	0,91	548
IN-13	(R)-1-ciclopropil-N-(1-(4-(etilsulfonyl)fenil)-2-hidroxi-etil)-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida	1	0,84	578

IN-14.1 e IN-14.2	1-etil-N-((R)-1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,785	566,0
	1-etil-N-((R)-1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-2-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,795	566,1
IN-15.1 e IN-15.2	1-etil-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,808	536,1
	1-etil-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,800	536,1
IN-16.1 e IN-16.2	1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,801	565,0
	1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,798	565,1
IN-17.1 e IN-17.2	1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,838	535,0
	1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,837	535,1
IN-19	(R)-1-ciclopropil-N-(1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,783	572,2
IN-20	(R)-2-(4-carbamoilbencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,675	535,1
IN-21	(R)-2-(4-cianobencil)-1-etil-N-(1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-1H-indol-5-carboxamida	2	0,743	517,0
IN-22 ***	(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(5-(trifluorometil)picolinoil)-1H-indol-5-carboxamida	1	1,46	574
IN-23 ***	1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(hidroxi(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indol-5-carboxamida	1	1,27	576
AI-1***	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida	1	1,65	548
AI-2***	1-ciclopropil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-4(1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida	1	1,54	578
AI-3***	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-(2-metilalil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carboxamida	1	1,70	556
BE-1	1-ciclopropil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,46	580,51 (M + 1)
BE-2	1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,51	538,47 (M + 1)
BE-3	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,54	550,40 (M + 1)
BE-4.1 y BE-4.2	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-isobutil-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,68	566,38 (M + 1)
	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-isobutil-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,64	566,34 (M + 1)
BE-5	1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,54	532,40 (M + 1)
BE-6	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,57	544,46 (M + 1)
BE-7	(R)-1-ciclopropil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,47	574,45 (M + 1)
BE-8	(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,44	562,53 (M + 1)

BE-9	(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,49	578,47 (M + 1)
BE-10	(R)-N-(2-(dimetilamino)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)etil)-1-etil-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,82	589
BE-11	(R)-N-(2-amino-1-(4-(etilsulfonil)fenil)etil)-1-etil-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,80	561
BE-12 ***	(R)-2-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,83	550
BE-13 ***	(R)-2-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,68	522, 544
BE-14 ***	(R)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,88	576
BE-15 ***	(R)-1-ciclopropil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,76	588
BE-16 ***	(R)-1-ciclopropil-2-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,71	562
BE-17 ***	(R)-2-(ciclopropilmetoxi)-1-etil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	3	1,70	472
BE-18.1 y BE-18.2	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfoniol)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,81	548
	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfoniol)bencil)-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,80	548
BE-19.1 y BE-19.2	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-isobutil-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,72	564
	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-isobutil-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,72	564
BE-20	1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,79	536
BE-21	1-ciclopropil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,68	578
BE-22	1-ciclopropil-N-((S)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-4(1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,67	578
BE-23	1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,66	566, 588
BE-24	1-etil-N-((S)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,65	566, 588
BE-25	1-ciclopropil-N-((S)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-hidroxiopropil)-2-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	4	0,94	592
BE-26.1 y BE-26.2	N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1-isobutil-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,69	565
	N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1-isobutil-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,69	565
BE-27.1 y BE-27.2	1-ciclopropil-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,65	549

	1-ciclopropil-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,65	549
BE-28	1-ciclopropil-N-((R)-1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,65	579
BE-29	1-ciclopropil-N-((S)-1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietil)-2-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,65	579
BE-30	1-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,65	534
BE-31 ***	1-ciclopropil-N-((5-(N-metilsulfamoil)piridin-2-il)metil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	4	0,92	550
BE-32	1-ciclopropil-N-((R)-2-hidroxi-1-(4-(metilsulfonil)fenil)etil)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,66	564
BE-33 ***	1-ciclopropil-N-(4-(N-metilsulfamoil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,69	549
BE-34	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,67	516
BE-35	1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,70	530
BE-36	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,69	542
BE-37	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,79	584
BE-38	1-ciclobutil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,70	556
BE-39 ***	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-neopentil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,75	572
BE-40	N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1-isopropil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,76	545
BE-41	N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-isobutil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,70	558
BE-42	1-(tert-butil)-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,78	559
BE-43	N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-1-isobutil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,82	559
BE-44	rel-(R)-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)etil)-1-isobutil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,73	572
BE-45	rel-(R)-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)etil)-1-isobutil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,74	572
BE-46.1 y BE-46.2	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	3	1,72	510
	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,60	510
BE-47	(R)-1-ciclopropil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietil)-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,24	588,49 (M+1)
BE-48	1-ciclopropil-2-(4-(difluorometoxi)bencil)-N-(4-etilsulfonil)bencil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,70	540, 562
BE-49	4-(((1-ciclopropil)-5-((4-(etilsulfonil)bencil)carbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo	1	1,09	581,59 (M+1)
BE-50	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	0,87	563,53 (M+1)

BE-51		1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,18	543,47 (M+1)
BE-52		2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,66	509, 511
BE-53		N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-isobutil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,04	565,38 (M+1)
BE-54		(R)-1-ciclopropil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	0,82	579,54 (M+1)
BE-55.1 y BE-55.2 ***		1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 1	2	0,73	556
		1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 2	2	0,73	556
		1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 1	2	0,64	538, 560
BE-56.1, BE-56.2, BE-56.3 y BE-56.4		1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 2	2	0,64	538, 560
		1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 3	2	0,64	538, 560
		1-etil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 4	2	0,75	538, 560
		1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 1	2	0,73	568
BE-57.1, BE-57.2, BE-57.3 y BE-57.4		1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 2	2	0,73	568
		1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 3	2	0,64	568, 590
		1-etil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-((6-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 4	2	0,63	568, 590
BE-58 ***		7-bromo-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-metil-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,57	600, 602
BE-59 ***		7-bromo-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-1-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,65	594, 596
BE-60 ***		N-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-metoxi-1-metil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,47	546
BE-61 ***		(R)-1-ciclopropil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,50	586,54 (M+1)
BE-62 ***		(R)-1-ciclopropil-N-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(4-(trifluorometil)piperidina-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,66	593
BE-63.1 y BE-63.2 ***		1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(hidroxi(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 1	2	0,67	564, 586
		1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(hidroxi(trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida isómero 2	2	0,67	564, 586
BE-64 ***		1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,80	562, 584

BE-65 ***	1-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	1	1,59	556,50 (M+1)
BE-66	carbamato de (R)-2-(1-ciclopropil-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etilo	2	0,66	621
BE-67	carbamato de (S)-2-(1-ciclopropil-2-(((1r,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)-2-(4-(etilsulfonil)fenil)etilo	2	0,66	621
BE-68 ***	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-isobutil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acetamida	1	1,22	558,30 (M+1)
BE-69 ***	2-(4-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-isobutil-2-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acetamida	1	1,11	565,36 (M+1)
BE-70	(R)-1-ciclopropil-N-(1-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il)-2-hidroxietyl)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,75	575
BE-71.1 y BE-71.2 ***	1-ciclopropil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1s,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,81	594
	1-ciclopropil-N-((R)-1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-hidroxietyl)-2-(((1r,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	2	0,8	594
AB-1.1 ***	3-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida	2	0,85	549
AB-1.2 ***	3-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida	2	0,85	549
AB-2 ***	3-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida	1	1,35	529
AB-3 ***	3-ciclopropil-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida	1	1,42	543

*** Ejemplo de referencia

Ensayos biológicos

5 Ensayo de unión de radioligando a ROR γ (Ensayo 1)

Los compuestos divulgados en el presente documento se ensayaron para capacidad de unirse a ROR γ en un ensayo de competición sin células con radioligando (RL) comercialmente disponible, 25-hidroxi [26,27- 3 H]-colesterol (PerkinElmer, Cat. # NET674250UC), para un sitio de unión a ligando en una proteína del dominio de unión a ligando (LBD) de ROR γ recombinante expresada como una fusión 6xHis-glutation-S-transferasa (GST). El ensayo se realizó en placas SPA de 96 pocillos (PerkinElmer Cat. # 1450-401) en tampón HEPES 50 mM, pH 7,4 que contenía NaCl 150 mM, MgCl $_2$ 5 mM, glicerol al 10% (v/v), CHAPS 2 mM, β -octilglucopiranosido 0,5 mM y DTT 5 mM. Los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO, y se prepararon diluciones en serie semilogarítmicas (3,162x) de los compuestos en el mismo solvente. Se mezclaron dos μ l de las soluciones con 28 μ l de 25-hidroxi [26,27- 3 H]-colesterol 8,6 nM y 50 μ l de LBD de ROR γ 24 nM. La placa se agitó a 700 rpm durante 20 min y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 40 μ l de bolas de poli-Lys YSi SPA (PerkinElmer, Cat. #RPNQ0010) para alcanzar 50 μ g de las bolas por pocillo. La placa se incubó en un agitador orbital durante 20 min y después durante 10 min sin agitación a temperatura ambiente. La señal de SPA para radicación beta de tritio se registró en un lector de placas PerkinElmer Microbeta. Se calcularon los valores del porcentaje de inhibición basado en la alta señal obtenida con control de DMSO y la baja señal observada con agonista inverso de ROR γ estándar 10 μ M T0901317 (Sigma Aldrich, Cat. # T2320). Los datos del porcentaje de inhibición frente a concentración se ajustaron en un modelo de cuatro parámetros, y los valores de CI $_{50}$ se calcularon del ajuste como las concentraciones correspondientes a los puntos de inflexión en las curvas de dosis y respuesta. Se calcularon las constantes de inhibición (K $_i$) usando la siguiente ecuación, donde [RL] es la concentración en el ensayo y K $_D$ es una constante de disociación de 25-hidroxi [26,27- 3 H]-colesterol:

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[RL]}{K_D}}$$

Ensayo de 5xRORE de ROR γ en células Jurkat (ensayo 2)

Los compuestos divulgados en el presente documento se ensayaron para actividad de agonista inverso de ROR γ en un ensayo de actividad transcripcional celular. Se usó luciferasa Nanoluc® secretada como un indicador para la actividad transcripcional de ROR γ de longitud completa en células Jurkat (ATCC, Cat. # TIB-152). Se construyó un plásmido indicador insertando 5 repeticiones del elemento de respuesta de ROR (RORE) AAAGTAGGTCA (SEQ ID NO: 1) en un plásmido sin promotor comercialmente disponible pNL1.3[secNluc] (Promega, Cat. # N1021) usando sitios de restricción KpnI y HindIII. El plásmido de expresión para ROR γ se compró (GeneCopoeia, Cat # EXT6988-M02). Se transfectaron células Jurkat (30 millones de células) con 11 μ g de EXT6988-M02 y 26 μ g del plásmido indicador en medio OptiMEM® usando reactivos Lipfectamine® LTX y Plus™ (Life Technologies, Cat. # 15338-100). Después de 5-6 h de incubación a 37°C/CO₂ al 5%, las células se recogieron, se resuspendieron en medio RPMI sin rojo fenol que contenida SBF deslipidado al 10% (v/v) (Hyclone, Cat. # SH30855.03) y se dispensó en placas de cultivo celular de fondo claro de 96 pocillos (CoStar, Cat # 3603), a 80.000 células por pocillo. Los compuestos ensayados se añadieron a las células en el mismo medio (la concentración final de DMSO fue el 0,1% (v/v)), y las placas se incubaron a 37°C/CO₂ al 5% durante 16-18 h. Se determinó la actividad luciferasa en los sobrenadantes acondicionados con reactivos de ensayo NanoGlo® (Promega, Cat. # N1130). Se calcularon los valores de porcentaje de inhibición basados en los controles inhibidos por completo y no inhibido (DMSO), y los valores se regresaron frente a las concentraciones de los compuestos ensayados para derivar los valores de CI50 usando un modelo de ajuste no lineal de cuatro parámetros.

Los resultados de los ensayos 1 y 2 se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Cpto No	Ki (nM) (Ensayo 1)	CI50 (nM) (Ensayo 2)
IN-1	+++	+++
IN-2	+++	+++
IN-3	+++	+++
IN-4.1	+++	+++
IN-4.2	+++	++
IN-5 ***	+++	+++
IN-6	+++	++
IN-7	+++	++
IN-8	+++	++
IN-9	+++	+++
IN-10	+++	+++
IN-11	+++	+++
IN-12	+++	+++
IN-13	+++	+++

Cpto No	Ki (nM) (Ensayo 1)	CI50 (nM) (Ensayo 2)
IN-14.1	+++	+++
IN-14.2	+++	++
IN-15.1	+++	+++
IN-15.2	+++	+
IN-16.1	+++	+++
IN-16.2	+++	+
IN-17.1	+++	+++
IN-17.2	+++	+
IN-18	+++	+++
IN-19	+++	+++
IN-20	++	nt
IN-21	+++	++
IN-22 ***	+++	+++
IN-23 ***	++	nt
AI-1 ***	+++	+++
AI-2 ***	+++	+++
AI-3 ***	+++	++
BE-1	+++	+++
BE-2	+++	+++
BE-3	+++	++
BE-4.1	+++	++
BE-4.2	+++	+
BE-5	+++	+++
BE-6	+++	+++
BE-7	+++	+++
BE-8	+++	+++
BE-9	+++	+++
BE-10	++	nt

Cpto No	Ki (nM) (Ensayo 1)	CI50 (nM) (Ensayo 2)
BE-11	+++	+++
BE-12 ***	+++	+
BE-13 ***	+++	+
BE-14 ***	+++	+++
BE-15 ***	+++	+++
BE-16 ***	+++	+++
BE-17 ***	+++	+
BE-18.1	+++	+++
BE-18.2	+++	+
BE-19.1	+++	+++
BE-19.2	+++	+
BE-20	+++	+++
BE-21	+++	+++
BE-22	+++	++
BE-23	+++	+++
BE-24	++	nt
BE-25	+++	+++
BE-26.1	+++	+
BE-26.2	+++	+
BE-27.1	+++	+++
BE-27.2	+++	+
BE-28	+++	+++
BE-29	+	nt
BE-30	+++	+++
BE-31 ***	+++	+
BE-32	+++	+++
BE-33 ***	+++	+++
BE-34	++	++

Cpto No	Ki (nM) (Ensayo 1)	CI50 (nM) (Ensayo 2)
BE-35	+++	+++
BE-36	+++	+++
BE-37	+++	+++
BE-38	+++	++
BE-39 ***	+++	++
BE-40	++	nt
BE-41	+++	++
BE-42	++	nt
BE-43	+++	++
BE-44	++	nt
BE-45	+++	++
BE-46.1	+++	++
BE-46.2	+++	+
BE-47	+++	+++
BE-48	+++	+++
BE-49	+++	++
BE-50	++	++
BE-51	++	nt
BE-52	+++	+
BE-53	+++	+++
BE-54	+++	+++
BE-55.1 ***	++	+
BE-55.2 ***	+++	+++
BE-56.1	++	nt
BE-56.2	++	nt
BE-56.3	++	nt
BE-56.4	++	nt
BE-57.1	++	++

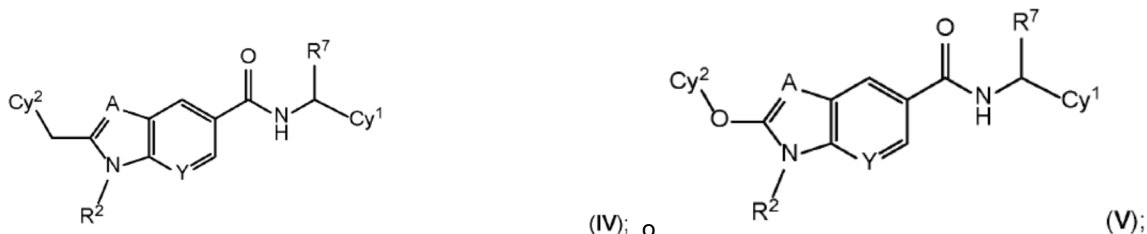
Cpto No	Ki (nM) (Ensayo 1)	CI50 (nM) (Ensayo 2)
BE-57.2	+++	++
BE-57.3	++	nt
BE-57.4	++	nt
BE-58 ***	++	nt
BE-59 ***	++	nt
BE-60 ***	++	nt
BE-61 ***	+++	+++
BE-62 ***	++	nt
BE-63.1 ***	+	nt
BE-63.2 ***	++	nt
BE-64 ***	+++	++
BE-65 ***	+++	+++
BE-66	+++	+++
BE-67	+++	+++
BE-68 ***	+++	++
BE-69 ***	++	++
BE-70	+++	+++
BE-71.1 ***	+++	+++
BE-71.2 ***	+++	+++
AB-1.1 ***	+++	+++
AB-1.2 ***	+++	+
AB-2 ***	++	nt
AB-3 ***	+++	+++

nt = no ensayado; + significa >1000 nM; ++ significa 100 nM-1000 nM; +++ significa < 10 nM.

5 *** Ejemplo de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula IV o V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es CH o N;

Y es CH;

Cy¹ es fenilo o piridilo, cada uno sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁵, en donde al menos un R⁵ es -SO₂-alquilo de (C₁-C₃)

Cy² se selecciona de fenilo, piridinilo, piperidinilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, ciclopropilo, y ciclobutilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R⁶,

R² es alquilo de (C₁-C₄), alqueno de (C₂-C₄), haloalquilo de (C₁-C₄), o cicloalquilo monocíclico;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, -CN, -OR^c, -NR^dR^e, -S(O)_kR^c, -NR^cS(O)₂R^c, -S(O)₂NR^dR^e, -C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, -OC(=O)R^c, -OC(=S)OR^c, -C(=S)OR^c, -OC(=S)R^c, -C(=O)NR^dR^e, -NR^cC(=O)R^c, -C(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=S)R^c, -NR^cC(=O)OR^c, -OC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)OR^c, -OC(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)NR^dR^e, -C(=S)R^c, -C(=O)R^c, alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo, -(CH₂)_{1,4}-cicloalquilo, heterociclilo, -(CH₂)_{1,4}-heterociclilo, arilo, -NHC(=O)-heterociclilo, -NHC(=O)-cicloalquilo, -(CH₂)_{1,4}-arilo, heteroarilo y -(CH₂)_{1,4}-heteroarilo,

en donde la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo presente en cada uno de dichos sustituyentes alquilo de (C₁-C₆), cicloalquilo, -(CH₂)_{1,4}-cicloalquilo, heterociclilo, -(CH₂)_{1,4}-heterociclilo, arilo, -(CH₂)_{1,4}-arilo, heteroarilo y -(CH₂)_{1,4}-heteroarilo para R⁶ están además opcionalmente sustituidas con halógeno, OR^c, -NO₂, -CN, -NR^cC(=O)OR^c, -NR^dR^e, -S(O)_kR^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^dR^e, C(=O)R^c, alquilo de (C₁-C₃), haloalquilo de (C₁-C₃), alcoxi de (C₁-C₃)-alquilo de (C₁-C₃), alcoxi de (C₁-C₃) o halo-alcoxi de (C₁-C₃);

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo de (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 halógenos;

cada R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de (C₁-C₆);

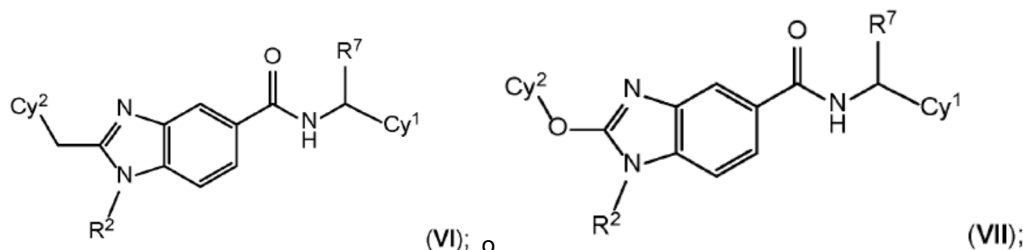
k es 0, 1 o 2;

cualquier porción heterociclilo o heteroarilo de Cy¹ o Cy² está además opcionalmente sustituida con =O; y R⁷ es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₂), hidroxi-alquilo de (C₁-C₃), -alquilo de (C₁-C₃)-NH₂, -alquilo de (C₁-C₃)-N-di-alquilo de (C₁-C₃), o -alcoxi de (C₁-C₃)-C(O)-NH₂,

siempre que:

cuando A es N, Y es CH, R² es metilo, Cy¹ es fenilo y el compuesto es de fórmula IV, entonces Cy² no es fenilo sustituido con CN.

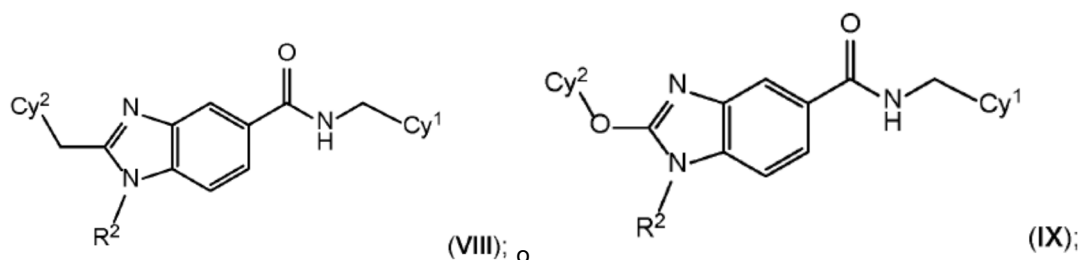
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula VI o VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R⁷ es hidroxi-alquilo de (C₁-C₃).

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es de la fórmula VIII o IX:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

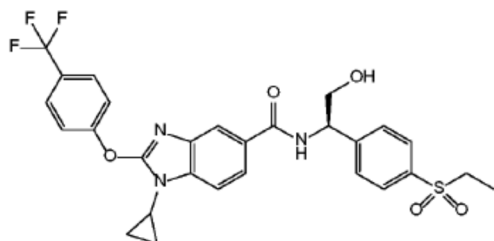
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es alquilo de (C₁-C₄) o ciclopropilo.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Cy^1 es piridinilo sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R^5 , en donde al menos uno de R^5 es -SO₂-alquilo de (C₁-C₃).
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Cy^2 se selecciona de fenilo y ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R^6 .
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7, en donde Cy^1 es fenilo sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R^5 , en donde al menos un R^5 es -SO₂-alquilo de (C₁-C₃); y Cy^2 es ciclohexilo sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de R^6 .
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

R^5 se selecciona de halógeno, -CN, -OR^c, -NR^dR^e, -NR^cS(O)₂R^c, -S(O)₂NR^dR^e, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^dR^e, -NR^cC(=O)R^c, -NR^cC(=O)OR^c, -OC(=S)NR^dR^e, -C(=O)R^c, -SO₂-alquilo de (C₁-C₃) y alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno; y

R^6 se selecciona de halógeno, -CN, -OR^c, -NR^dR^e, -NR^cS(O)₂R^c, -S(O)₂NR^dR^e, -C(=O)OR^c, -OC(=O)OR^c, -OC(=O)R^c, -C(=O)NR^dR^e, -NR^cC(=O)R^c, -C(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=S)R^c, -NR^cC(=O)OR^c, -OC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)OR^c, -OC(=S)NR^dR^e, -NR^cC(=O)NR^dR^e, -NR^c(C=S)NR^dR^e, -C(=S)R^c, -C(=O)R^c, -SO₂-alquilo de (C₁-C₃) y alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

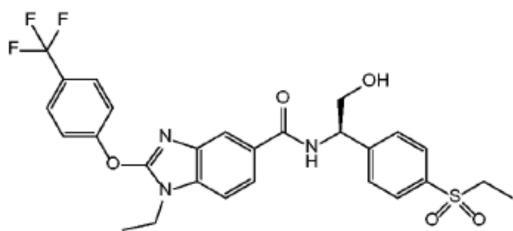
R^5 es -SO₂-alquilo de (C₁-C₃);

R^6 se selecciona de halo, -OR^c, y alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno; y R^c es alquilo de (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con halógeno.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^6 es CF₃.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es la fórmula:



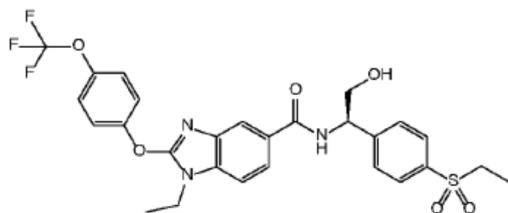
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es la fórmula:



; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es la fórmula:



; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.

17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmunitaria, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), síndrome intestinal inflamatorio (SII), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a insulina, diabetes de tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular senil, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis, artritis psoriásica (APs), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, TSPT, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, Alzheimer, trastornos de SNC asociados con sueño y/o ritmos circadianos alterados, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad del injerto contra el huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo II, enfermedad celiaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis sinonasal, y cáncer.

18. El compuesto para uso según la reivindicación 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica (APs), asma resistente a esteroides, y artritis reumatoide.