

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 904**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2017 PCT/US2017/058755**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2018 WO18081558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2017 E 17865163 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2022 EP 3532062**

54 Título: **Moduladores de ROR-γ**

30 Prioridad:

27.10.2016 US 201662413907 P

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

23.11.2022

73 Titular/es:

**ESCALIER BIOSCIENCES, BV (100.0%)
662 Encinitas Blvd., Suite 250
Encinitas, CA 92024, US**

72 Inventor/es:

**NUSS, JOHN;
HARRIS, JASON y
MOHAN, RAJU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 928 904 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

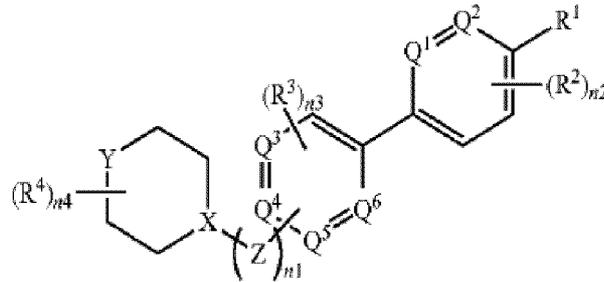
Moduladores de ROR- γ

5 **Antecedentes**

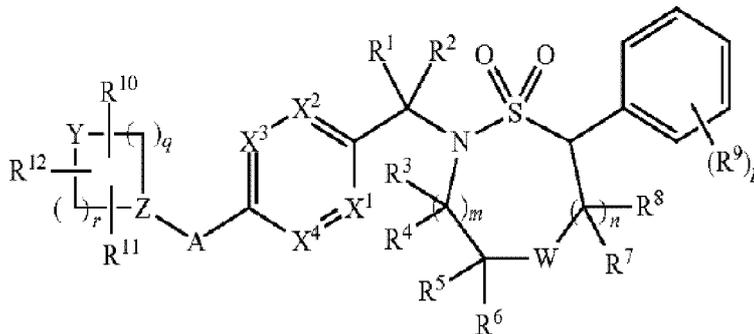
Los receptores nucleares huérfanos relacionados con el ácido retinoico (ROR, por sus siglas en inglés) tienen tres miembros: ROR α , ROR β y ROR γ . La expresión de ROR β se restringe principalmente al cerebro y la retina, mientras que las expresiones ROR α y ROR γ están muy extendidas. ROR γ también tiene una isoforma más corta, Ror γ t, que se expresa principalmente en el sistema inmunitario.

ROR γ t es esencial para el desarrollo de tejidos linfoides secundarios, en particular, los ganglios linfáticos y las placas de Peyer. Estudios recientes identificaron un papel fundamental para ROR γ t en la especificación de linaje de linfocitos T auxiliares CD4+ no comprometidos en linfocitos Th17, así como en el desarrollo de linfocitos T Tc17 (citotóxicos). La respuesta de Th17 se ha implicado en una miríada de enfermedades autoinmunitarias tales como la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis y la escoliosis múltiple. También se ha demostrado que la inhibición de la respuesta de Th17 y Tc17 es un mecanismo para que las células cancerosas evadan la inmunidad antitumoral en varios modelos tumorales experimentales. Estos hallazgos implican tanto a los agonistas de ROR γ como a los agonistas inversos como agentes terapéuticos potenciales para diversas enfermedades.

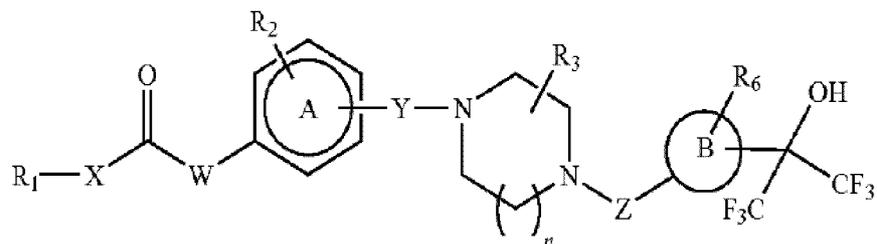
El documento US 2014/0187554 A1 (Kamenecka *et al.*; 03 de julio de 2014) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente actúan como moduladores de los receptores huérfanos del receptor de ácido retinoico tales como ROR α , ROR β o ROR γ , por lo que sería útil en el tratamiento de trastornos metabólicos, trastornos inmunitarios, cáncer y trastornos del SNC.



El documento US 2014/0031330 A1 (Bodil van Niel *et al.*; 30 de enero de 2014) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente actúan como moduladores del receptor huérfano del receptor de ácido retinoico ROR α /ROR γ y, por lo tanto, serían útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios.

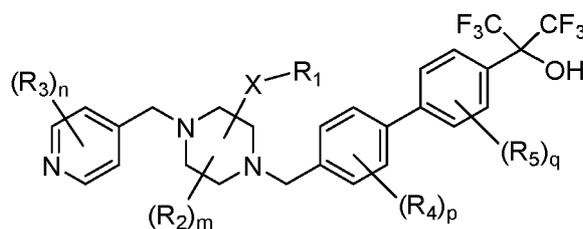


El documento US 2010/0029621 A1 (Cooke *et al.*; 04 de febrero de 2010) describe determinados derivados de hexafluoroisopropanol de la siguiente fórmula y su uso en el tratamiento de la aterosclerosis.



Sumario de la invención

5 Un primer aspecto de la invención es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



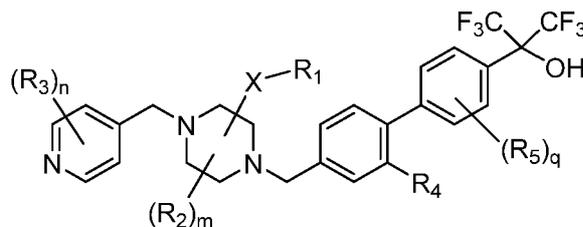
Fórmula (Ia);

10 en donde:

- X es un enlace, alquileo C₁-C₆ o heteroalquileo C₁-C₆;
- R₁ es -C(=O)OR₆;
- 15 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;
- cada R₃, cada R₄ y cada R₅ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;
- R₆ es alquilo C₁-C₆ o -alquil C₁-C₆-Y-R₉;
- 20 Y es -O-, -S- o -N(R₁₀)₂;
- cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆; cada R₈ es independientemente alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;
- R₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- 25 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
- n es 0, 1, 2, 3 o 4;
- p es 0, 1, 2, 3 o 4; y
- q es 0, 1, 2 o 3;

30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib);

en donde:

- 40 X es un enlace, alquileo C₁-C₆ o heteroalquileo C₁-C₆;

R₁ es -C(=O)OR₆;

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

5 R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₅ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₆ es alquilo C₁-C₆ o -alquil C₁-C₆-Y-R₉;

Y es -O-, -S- o -N(R₁₀)-;

10 cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R₈ es independientemente alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

15 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q es 0, 1, 2 o 3;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización, R₆ es alquilo C₁-C₆.

En una realización, R₁ es -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ o -C(=O)OCH(CH₃)₂.

En una realización, X es un enlace.

25 En una realización, X es un alquileo C₁-C₆.

En una realización, X es -CH₂-.

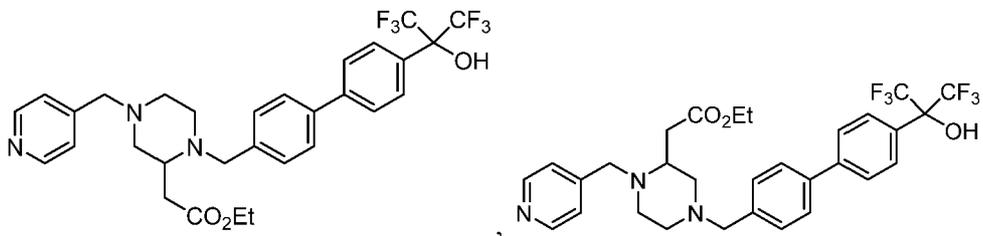
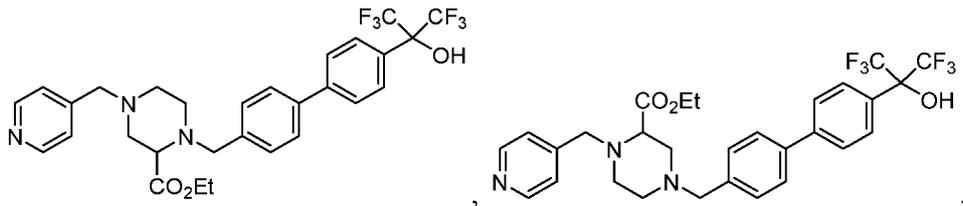
En una realización, m es 0, n es 0 y q es 0.

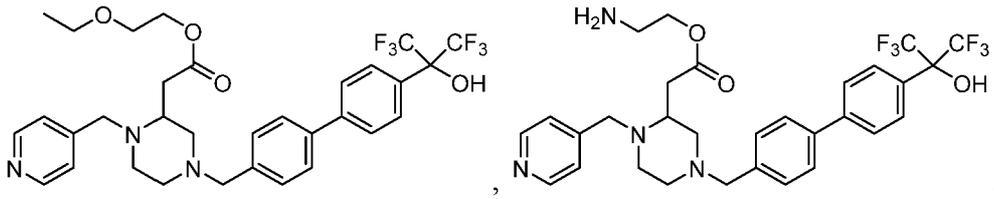
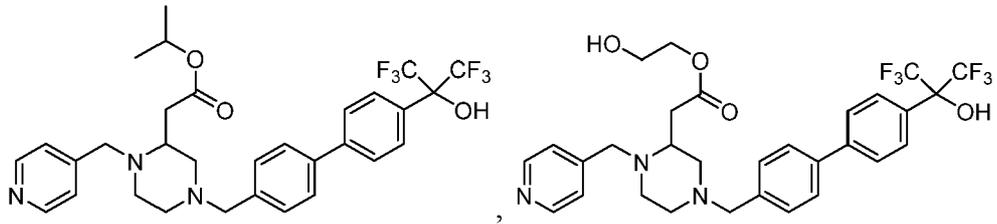
30 En una realización, R₄ es hidrógeno.

En una realización, R₄ es alquilo C₁-C₆.

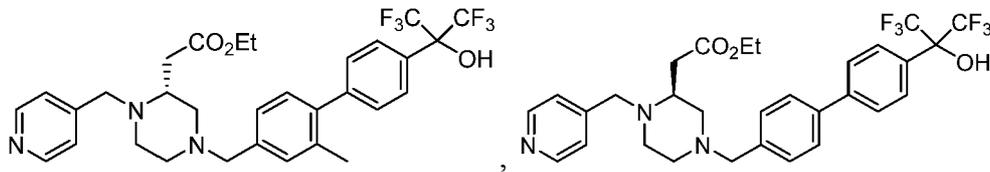
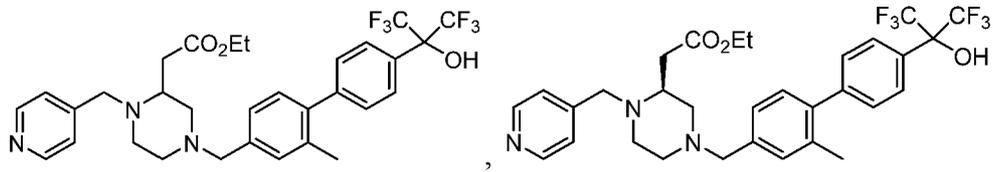
35 En una realización, R₄ es -CH₃.

En una realización, el compuesto se selecciona entre:



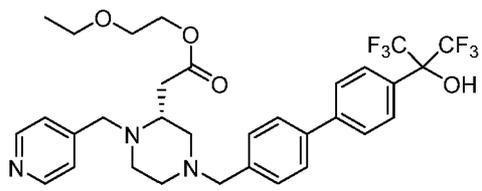
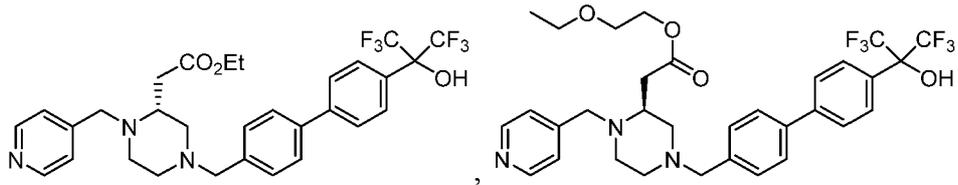


5



10

y



15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un diluyente, excipiente o aglutinante farmacéuticamente aceptable, y un compuesto del primer aspecto; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Un tercer aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un

individuo que lo necesite, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección dérmica seleccionada entre el grupo que consiste en envejecimiento cutáneo, formación de cicatrices, psoriasis, dermatitis, eccema, urticaria, rosácea, quemaduras y acné.

5 Descripción

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib), composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos y métodos de uso de los mismos, para modular ROR γ . En el presente documento también se describe la administración tópica de al menos un modulador de ROR γ que se describe en el presente documento en la piel de un mamífero en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones dérmicas.

En el presente documento también se describen métodos y composiciones que comprenden la administración tópica de un modulador de ROR γ para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones dérmicas. Las enfermedades, trastornos o afecciones dérmicas incluyen, pero sin limitación, envejecimiento cutáneo, formación de cicatrices, psoriasis, dermatitis, eccema, urticaria, rosácea, quemaduras, acné o cualquier otra afección que se describe en el presente documento. Las enfermedades o trastornos dérmicos también se refieren a trastornos pigmentarios incluyendo, pero sin limitación, vitíligo. Las enfermedades dérmicas también se refieren a neoplasias malignas y cáncer cutáneos, incluyendo melanoma y formas metastásicas de estas enfermedades.

En consecuencia, en el presente documento también se describen métodos y composiciones para el mantenimiento de la barrera dérmica y/o la normalización de la barrera dérmica y/o la reducción del daño de la barrera dérmica y/o la regeneración de la barrera dérmica.

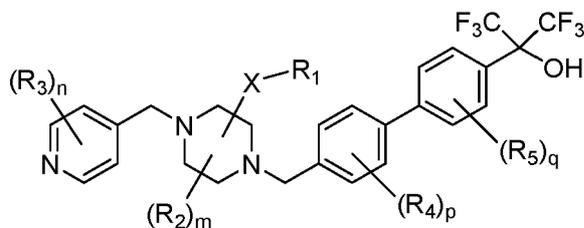
En el presente documento también se describe un método para tratar la epidermis de un sujeto mamífero que padece una función de barrera epidérmica alterada, comprendiendo dicho método administrar por vía tópica a dicha epidermis una composición tópica que comprende un principio activo que es un modulador de ROR γ , estando presente dicho principio activo en una concentración que es eficaz para potenciar el desarrollo de la barrera.

En el presente documento también se describe un método para tratar la epidermis o la membrana mucosa de un sujeto mamífero terrestre que padece una afección de diferenciación alterada o exceso de proliferación, comprendiendo dicho método administrar por vía tópica a dicha epidermis o membrana mucosa una composición tópica que comprende un principio activo que es un modulador de ROR γ , estando presente dicho principio activo en una concentración que es eficaz para potenciar el desarrollo de la barrera.

En algunas realizaciones, de los métodos o composiciones descritos anteriormente, el modulador de ROR γ es un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, de los métodos o composiciones descritos anteriormente, el modulador de ROR γ es un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, de los métodos o composiciones descritos anteriormente, la concentración de dicho principio activo en la composición tópica es de aproximadamente 0,1 μ M a 100 μ M.

En el presente documento también se describe el uso de un modulador de ROR γ en la fabricación de una formulación tópica para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección dérmica en un mamífero. En el presente documento también se describe el uso de un modulador de ROR γ y un segundo agente terapéutico en la fabricación de una formulación tópica para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección dérmica en un mamífero.

En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

en donde:

- X es un enlace, alquileo C₁-C₆ o heteroalquileo C₁-C₆;
- R₁ es -C(=O)OR₆;
- cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₃, cada R₄ y cada R₅ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₆ es independientemente alquilo C₁-C₆ o -alquil C₁-C₆-Y-R₉;

5 Y es independientemente -O-, -S- o -N(R₁₀)-;

cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R₈ es independientemente alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

R₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

10 m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q es 0, 1, 2 o 3;

15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En los compuestos de Fórmula (Ia), R₁ es -C(=O)OR₆. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia),

en donde R₆ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₁ es -

20 C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ o -C(=O)OCH(CH₃)₂. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia),

en donde R₁ es -C(=O)OCH₃ o -C(=O)OCH₂CH₃. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₆

es -alquil C₁-C₆-Y-R₉. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-

R₉ e Y es -O-. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉, Y es

-O- y R₉ es hidrógeno. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₁ es -

25 C(=O)OCH₂CH₂OH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉, Y es -

O- y R₉ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₁ es -

C(=O)OCH₂CH₂OCH₂CH₃. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉ e

Y es -N(R₁₀)-. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia), R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉, Y es -N(R₁₀)-

y R₉ es hidrógeno. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R₁ es -

30 C(=O)OCH₂CH₂NH₂. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es un enlace. En otra

realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es -alquileo C₁-C₆. En una realización adicional, es un

compuesto de Fórmula (Ia), en donde X es -CH₂-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

cada R₃, cada R₄ y cada R₅ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-

C₆. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0 o 1, y n es 0 o 1. En otra realización, es un

35 compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0 y n es 0. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

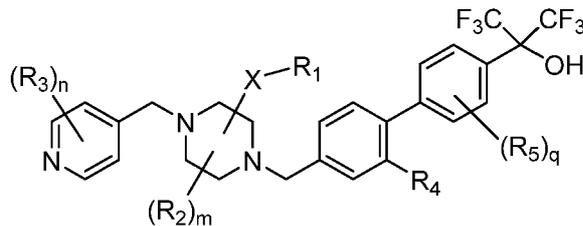
m es 0, n es 0 y q es 0. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 0 o 1 y q es 0. En otra

realización, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 1, R₄ es alquilo C₁-C₆ y q es 0 o 1. En otra realización,

es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0 o 1, n es 0 o 1, p es 0 o 1 y q es 0 o 1. En otra realización, es un

compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0, n es 0, p es 0 y q es 0.

40 En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib);

45 en donde:

X es un enlace, alquileo C₁-C₆ o heteroalquileo C₁-C₆;

R₁ es -C(=O)OR₆;

50 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

55 cada R₅ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇,

-N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₆ es independientemente alquilo C₁-C₆ o -alquil C₁-C₆-Y-R₉;

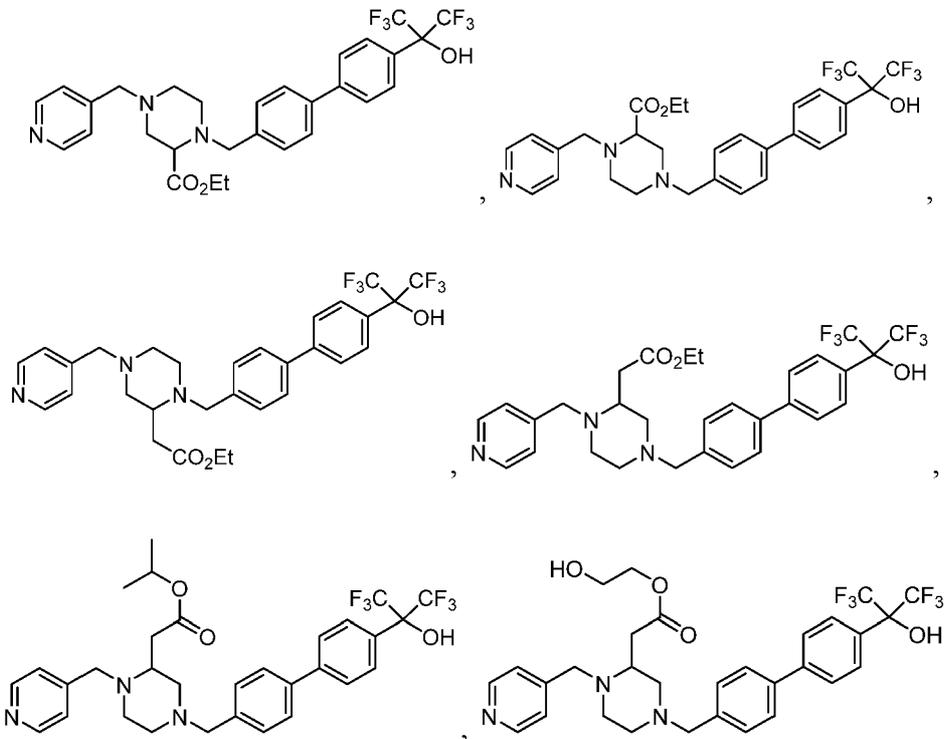
Y es independientemente -O-, -S- o -N(R₁₀)-;

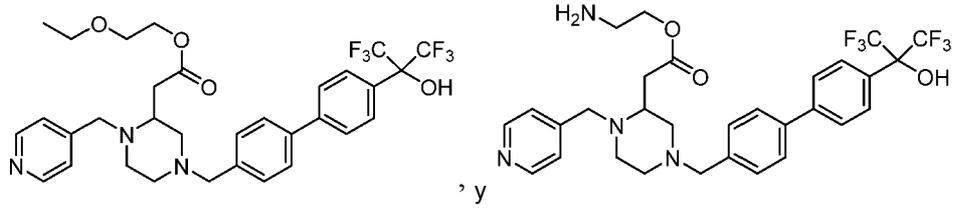
cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;
 cada R₈ es independientemente alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;
 R₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 R₁₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
 q es 0, 1, 2 o 3;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

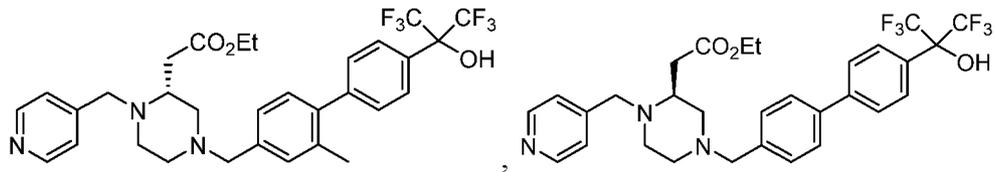
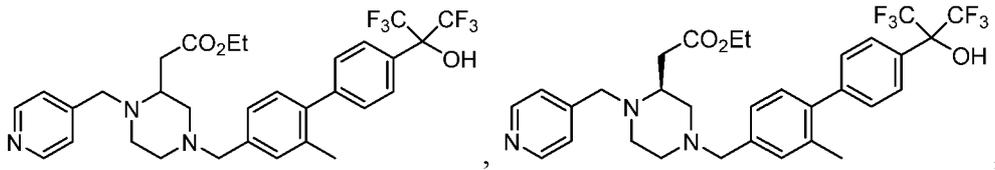
En los compuestos de Fórmula (Ib), R₁ es -C(=O)OR₆. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₆ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₁ es -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ o -C(=O)OCH(CH₃)₂. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₁ es -C(=O)OCH₃ o -C(=O)OCH₂CH₃. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉, Y es -O- y R₉ es hidrógeno. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₁ es -C(=O)OCH₂CH₂OH. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉, Y es -O- y R₉ es alquilo C₁-C₆. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₁ es -C(=O)OCH₂CH₂OCH₂CH₃. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉ e Y es -N(R₁₀)-. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₆ es -alquil C₁-C₆-Y-R₉, Y es -N(R₁₀)- y R₉ es hidrógeno. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₁ es -C(=O)OCH₂CH₂NH₂. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es un enlace. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es -alquileo C₁-C₆. En una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es -CH₂-. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde cada R₃ y cada R₅ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde m es 0 o 1, n es 0 o 1 y q es 0 o 1. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde m es 0, n es 0 y q es 0. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₄ es hidrógeno. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₄ es alquilo C₁-C₆. En otra realización, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R₄ es -CH₃.

En otra realización, es un compuesto seleccionado entre:

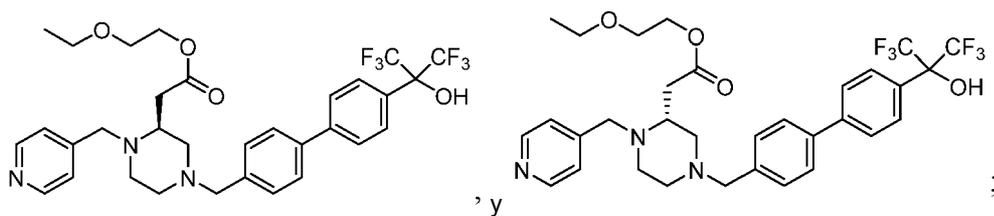
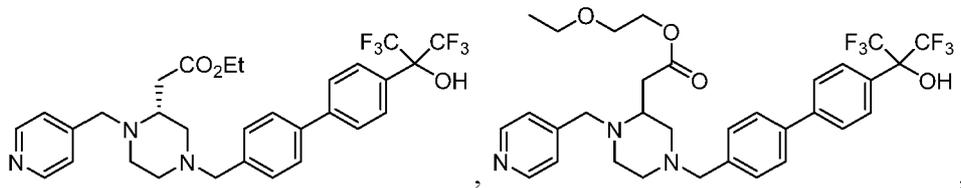




5 En otra realización, es un compuesto seleccionado entre:



10



15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende un diluyente, excipiente, portador o aglutinante farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad dérmica, el trastorno o afección se selecciona entre el grupo que consiste en esquizofrenia, formación de cicatrices, psoriasis, dermatitis, eccema, urticaria, rosácea, quemaduras y acné.

25

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 muestra la inhibición de la diferenciación de linfocitos Th17 con reducción de células IL-17A+ en presencia de un compuesto (Compuesto B).

La Figura 2 muestra un gráfico farmacocinético de un compuesto (Compuesto A) dosificado en ratas.

La Figura 3 muestra la puntuación de psoriasis total para ratones tratados con un compuesto (Compuesto A) en el modelo de psoriasis en ratones inducida por imiquimod (IMQ).

5 La Figura 4 muestra el grosor de la piel del lomo para ratones tratados con un compuesto (Compuesto A) en el modelo de psoriasis en ratones inducida por imiquimod (IMQ).

La Figura 5 muestra el grosor de la oreja para ratones tratados con un compuesto (Compuesto A) en el modelo de psoriasis en ratones inducida por imiquimod (IMQ).

10 La Figura 6 muestra la puntuación histopatológica total para ratones tratados con un compuesto (Compuesto A) en el modelo de psoriasis en ratones inducida por imiquimod (IMQ).

Descripción detallada

En el presente documento se describen métodos y composiciones que comprenden moduladores de ROR γ como principios activos en una formulación que es farmacéuticamente aceptable para la administración tópica.

15 Se aplican formulaciones tópicas que contienen moduladores de ROR γ que se describen en el presente documento para obtener un efecto beneficioso sobre la piel y/o las membranas mucosas. Los activadores se formulan en forma de lociones, soluciones, geles, cremas, cremas emolientes, pomadas, pulverizaciones o cualquier otra forma que permita la aplicación tópica. La formulación también puede contener uno o más agentes que promuevan la extensión de la formulación sobre el área afectada, pero por lo demás son biológicamente inactivos. Son ejemplos de estos agentes los tensioactivos, humectantes, agentes humectantes, emulsionantes o propelentes.

20 Las cantidades a las que se hace referencia en el presente documento como eficaces para potenciar el desarrollo de la barrera son cualquier cantidad que provoque un alivio sustancial de los síntomas de una barrera de permeabilidad epidérmica alterada o disfuncional cuando se aplica repetidamente a lo largo del tiempo. Las cantidades óptimas en cualquier caso dado pueden ser fácilmente evidentes para los expertos en la materia o son susceptibles de determinación mediante experimentación rutinaria.

25 Son ejemplos de afecciones cutáneas que son susceptibles de tratamiento tópico con moduladores de ROR γ : dermatitis atópica y seborreica; inflamación de las membranas mucosas, tales como queilitis, labios agrietados, irritación nasal y vulvovaginitis; dermatitis eccematosa resultante del contacto alérgico e irritante, eccema craquelado, dermatitis por radiación y estasis; úlceras y erosiones debidas a quemaduras químicas o térmicas, trastornos ampollosos o compromiso vascular o isquemia incluyendo úlceras venosas, arteriales, embólicas o diabéticas; ictiosis, con o sin una anomalía de la barrera asociada; epidermólisis ampollosa; psoriasis; cicatrices hipertróficas y queloides; envejecimiento intrínseco, fotoenvejecimiento y/o dermatoheliosis; cáncer de piel melanoma y no melanoma, incluyendo melanoma de lignina, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, queratosis actínicas y neoplasia inducida por virus (verruugas y condilomas acuminados).

30 Los métodos óptimos y la frecuencia de administración serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia o podrán determinarse mediante experimentación rutinaria. Los resultados eficaces en la mayoría de los casos se consiguen mediante la aplicación tópica de una capa delgada sobre el área afectada, o el área donde se busca conseguir el efecto deseado. Dependiendo de la afección que se trate, su fase o grado, y de si la aplicación se hace con fines terapéuticos o preventivos, se consiguen resultados eficaces con tasas de aplicación de una aplicación cada dos o tres días a cuatro o más aplicaciones por día.

45 Los métodos y composiciones que se describen en el presente documento son generalmente aplicables al tratamiento de la piel de mamíferos, incluyendo, por ejemplo, seres humanos, mascotas domésticas y ganado y otros animales de granja.

50 Definiciones

En el contexto de la presente divulgación, se utilizará una serie de términos.

55 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente en el campo al que pertenece la materia objeto reivindicada. En el caso en el que exista una pluralidad de definiciones para los términos en el presente documento, prevalecen los de esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección de este tipo, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y la información particular en Internet puede aparecer y desaparecer, pero puede encontrarse información equivalente buscando en Internet. La referencia a los mismos evidencia la disponibilidad y diseminación pública de dicha información.

65 Obsérvese que la descripción general anterior y la descripción detallada a continuación tienen una finalidad únicamente ilustrativa y explicativa y no restringen ninguna materia objeto reivindicada. En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente otra cosa. Cabe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. En la presente solicitud, el uso de "o"

significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", e "incluido/a", no es limitante.

5 Los encabezados de sección utilizados en el presente documento son solamente con fines de organización y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

10 La definición de términos químicos convencionales puede encontrarse en obras de referencia, incluyendo, pero sin limitación, Carey y Sundberg "*Advanced Organic Chemistry 4th Ed.*". Vol. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique de otro modo, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

15 A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y las técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica que se describen en el presente documento son los reconocidos en el campo. Pueden usarse técnicas convencionales para síntesis química, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y suministro, y tratamiento de pacientes. Pueden usarse técnicas convencionales para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y técnicas de purificación pueden realizarse, por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o como se consigue normalmente en la técnica o como se describe en el presente documento. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden realizarse en general de métodos convencionales y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva.

20 Debe entenderse que los métodos y composiciones que se describen en el presente documento no se limitan a la metodología, protocolos, estirpes celulares, construcciones y reactivos que se describen en el presente documento ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene la finalidad única de describir realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de los métodos, compuestos, y composiciones que se describen en el presente documento.

30 Como se usa en el presente documento, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. C₁-C_x se refiere al número de átomos de carbono que componen el resto al que designa (excluyendo los sustituyentes opcionales).

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. Los grupos alquilo pueden no incluir unidades de instauración. Los restos alquilo pueden ser de cadena ramificada o lineal.

35 El grupo "alquilo" puede tener de 1 a 6 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 1 a 6" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 6 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos que se describen en el presente documento puede designarse como "alquilo C₁-C₆" o designaciones similares. Solamente a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₆" indica que hay de uno a seis átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo y hexilo. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquilenilo).

45 Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo "-O-alquilo", donde el alquilo es como se define en el presente documento.

50 El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no forma parte de un grupo aromático. Es decir, un grupo alquenilo comienza con los átomos -C(R)=CR₂, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH=C(CH₃)₂ y -C(CH₃)=CHCH₃. El resto alquenilo puede estar de cadena lineal, ramificada o cíclica (en cuyo caso, también se conocería como un grupo "cicloalquenilo"). Los grupos alquenilo pueden tener de 2 a 6 carbonos. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquenileno).

60 El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un enlace triple. Es decir, un grupo alquinilo comienza con los átomos -C=C-R, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen -C=CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃ y -C≡CCH₂CH₂CH₃. La porción "R" del resto alquinilo puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica. Un grupo alquinilo puede tener de 2 a 6 carbonos. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquinileno).

65 "Amino" se refiere a un grupo -NH₂.

El término "alquilamina" o "alquilamino" se refiere al grupo -N(alquil)_xH_y, donde alquilo es como se define en el presente

documento y x e y se seleccionan entre el grupo $x=1, y=1$ y $x=2, y=0$. Cuando $x=2$, los grupos alquilo, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, puede formar opcionalmente un sistema de anillos cíclico. "Dialquilamino" se refiere a un grupo $-N(\text{alquilo})_2$, donde el alquilo es como se define en el presente documento.

5 El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizado que contiene $4n+2$ π electrones, donde n es un número entero. Pueden formarse anillos aromáticos a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los grupos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye ambos grupos arilo (por ejemplo, fenilo, naftalenilo) y grupos heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, quinolinilo).

10 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos arilo pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftalenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno).

15 "Carboxy" se refiere a $-\text{CO}_2\text{H}$.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos de la cadena principal) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos pueden condensarse con un anillo aromático (en cuyo caso, el cicloalquilo está unido a través de un átomo de carbono del anillo no aromático). Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo.

25 Los términos "heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos de la cadena principal del anillo es un átomo de nitrógeno.

30 Un grupo "heterocicloalquilo" o grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo, en donde al menos un átomo del anillo de la cadena principal es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar condensados con un arilo o heteroarilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo, pero sin limitación, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. A menos que se indique de otro modo, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. Se entiende que al referirse al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluyendo los heteroátomos) que componen el heterocicloalquilo (es decir, los átomos de la cadena principal del anillo heterocicloalquilo).

40 El término "halo" o, como alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más halógenos. Los halógenos pueden ser iguales o pueden ser diferentes. Los ejemplos no limitantes de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ y similares.

45 Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos alquilo y alcoxi, respectivamente, que están sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos no limitantes de fluoroalquilos incluyen $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos fluoroalcoxi, incluyen $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ y similares.

50 El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno o más átomos de la cadena principal se seleccionan entre un átomo distinto del carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio o combinaciones de los mismos. El heteroátomo o heteroátomos pueden estar situados en cualquiera las posiciones interiores del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Además, hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, a modo de ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Excluyendo el número de heteroátomos, un "heteroalquilo" puede tener de 1 a 6 átomos de carbono.

60 La expresión "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos mediante el enlace son parte de una subestructura más grande.

El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos con frecuencia se reconocen como entidades químicas embebidas en una molécula o anexas a una molécula.

65 Como se usa en el presente documento, el sustituyente "R" que aparece solo y sin designación numérica se refiere a un sustituyente seleccionado entre alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a

través de un anillo de carbono) y heterocicloalquilo.

La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referenciado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OH, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, -CN, alquino, alquil C₁-C₆-alquino, halo, acilo, aciloxi, -CO₂H, -CO₂-alquilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituídos (por ejemplo, -NH₂, -NHR, -N(R)₂), y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional puede ser L^SR^S, en donde L^S se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquil C₁-C₆)- o -(alqueniil C₂-C₆)-; y cada R^S se selecciona independientemente entre H, (alquilo C₁-C₆), (cicloalquilo C₃-C₆), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y heteroalquilo C₁-C₆. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, anteriormente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro del 20 %, preferentemente, dentro del 10 % y, más preferentemente, dentro del 5 % de un valor o un intervalo de valores dado.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un modulador de ROR γ que, cuando se administra a un mamífero que lo necesite, es eficaz para mejorar al menos parcialmente o para prevenir al menos parcialmente afecciones relacionadas con el envejecimiento cutáneo.

Como se usa en el presente documento, el término "expresión" incluye el proceso mediante el cual los polinucleótidos se transcriben en ARNm y se traducen en péptidos, polipéptidos o proteínas.

El término "modular" abarca una disminución o un aumento de la actividad o expresión dependiendo de la molécula diana.

El término "activador" se usa en la presente memoria descriptiva para indicar cualquier especie molecular que dé como resultado la activación del receptor indicado, independientemente de si la propia especie se une al receptor o un metabolito de la especie se une al receptor cuando la especie se administra por vía tópica. Por lo tanto, el activador puede ser un ligando del receptor o puede ser un activador que se metabolice al ligando del receptor, es decir, un metabolito que se forma en el tejido y es el ligando real.

El término "sujeto" se refiere a un ser humano, un primate no humano, cánido, férido, bóvido, óvido, pócido, múrido u otro mamífero veterinario o de laboratorio. Los expertos en la materia reconocen que una terapia que reduce la gravedad de una patología en una especie de mamífero predice el efecto de la terapia sobre otra especie de mamífero.

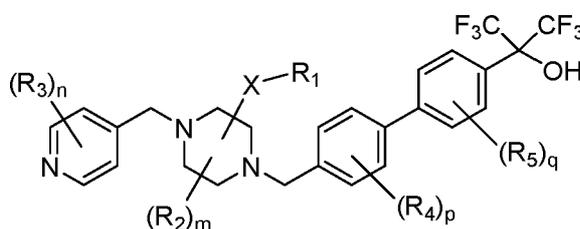
La expresión "fármaco blando", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia farmacológica y/o a un compuesto químico que es biológicamente activo en el tejido diana deseado y que se metaboliza, después de ejercer su efecto en el tejido diana, a un compuesto que es inactivo contra la diana biológica. En algunas realizaciones, el fármaco blando no tiene ninguna actividad biológica diana en la circulación sistémica.

La expresión "envejecimiento cutáneo" incluye afecciones derivadas del envejecimiento cronológico intrínseco (por ejemplo, líneas de expresión profundas, reducción del grosor de la piel, inelasticidad y/o superficie lisa sin imperfecciones), las derivadas del fotoenvejecimiento (por ejemplo, arrugas profundas, superficie amarilla y coriácea, endurecimiento de la piel, elastosis, aspereza, despigmentaciones (manchas de la edad) y/o piel manchada) y las derivadas del adelgazamiento de la piel inducido por esteroides.

Moduladores de ROR γ

Los moduladores de ROR γ contemplados para su uso en las composiciones y métodos que se describen en el presente documento son compuestos con actividades moduladoras de ROR γ . La expresión "modulador de ROR γ " incluye agonistas y agonistas inversos de ROR γ y/o ROR γ t.

En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia):

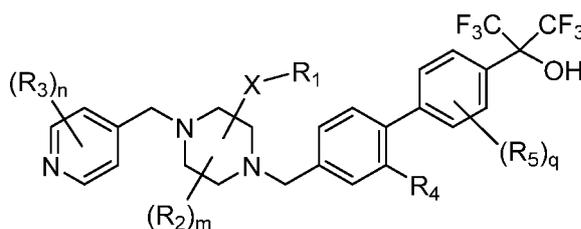


algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R₅ es -Cl. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R₅ es alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R₅ es -CH₃. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R₅ es haloalquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R₅ es -CF₃. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R₅ es alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde q es 1 y R₅ es -OCH₃.

En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 1, R₄ es alquilo C₁-C₆ y q es 0. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 0 o 1 y R₄ es -CH₃. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 0 o 1, R₄ es -CH₃ y q es 0. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 1, R₄ es -CH₃ y q es 0. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 1, R₄ es haloalquilo C₁-C₆ y q es 0. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde p es 1, R₄ es -CF₃ y q es 0.

En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0 o 1, n es 0 o 1, p es 0 o 1 y q es 0 o 1. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0, n es 0, p es 0 y q es 0. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 1, n es 0, p es 0, q es 0 y R₂ es halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0, n es 1, p es 0, q es 0, y R₃ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0, n es 0, p es 1, q es 0 y R₄ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ia), en donde m es 0, n es 0, p es 0, q es 1, y R₅ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

En el presente documento también se describe un compuesto de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib);

en donde:

X es un enlace, alquilenos C₁-C₆ o heteroalquilenos C₁-C₆;

R₁ es -C(=O)OR₆;

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₅ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₆ es independientemente alquilo C₁-C₆ o -alquil C₁-C₆-Y-R₉;

Y es independientemente -O-, -S- o -N(R₁₀)-;

cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R₈ es independientemente alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

R₉ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₀ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

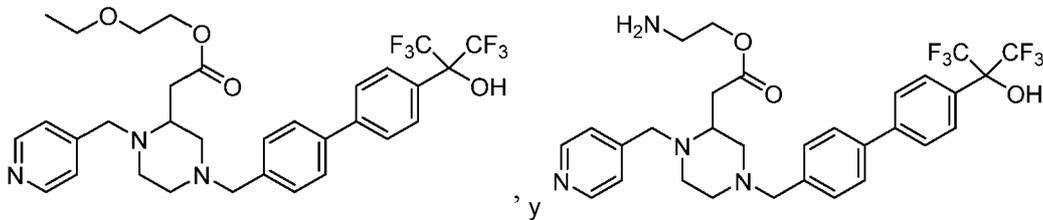
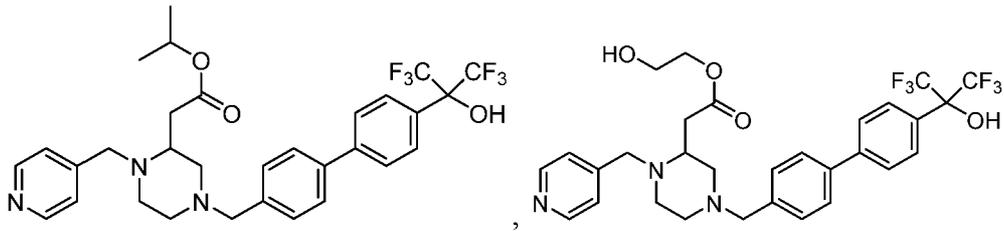
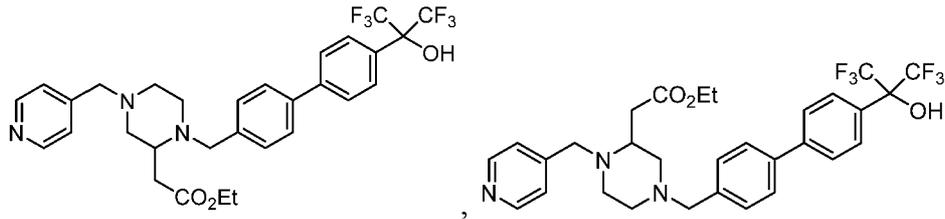
n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q es 0, 1, 2 o 3;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es un enlace. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es alquilenos C₁-C₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es -CH₂-. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ib), en donde X es heteroalquilenos C₁-C₆.

En los compuestos de Fórmula (Ib), R₁ es -C(=O)OR₆. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula (Ib), en

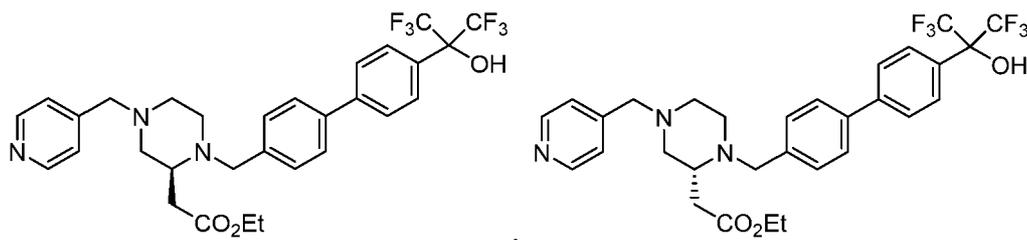
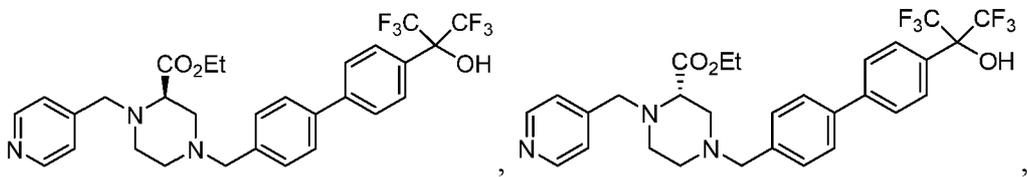
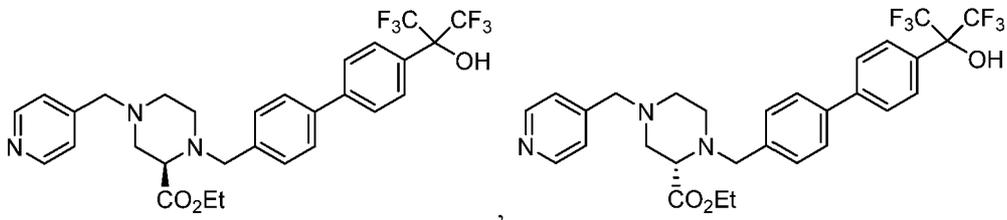


5

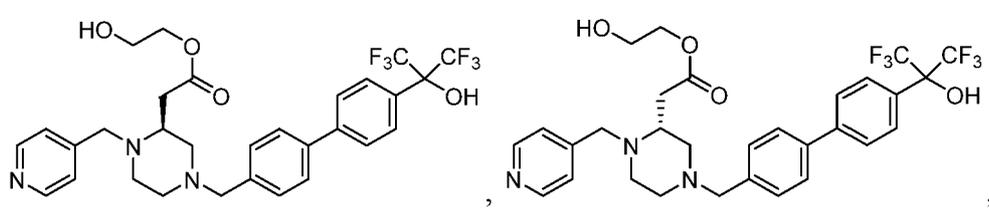
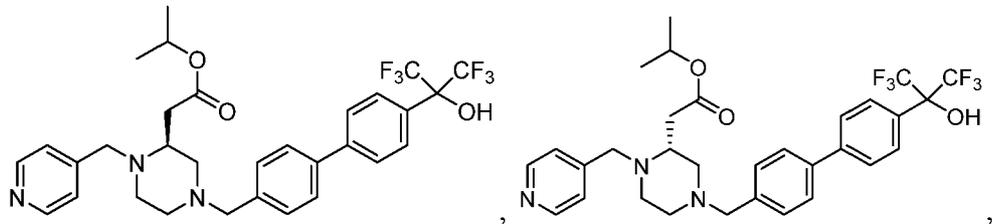
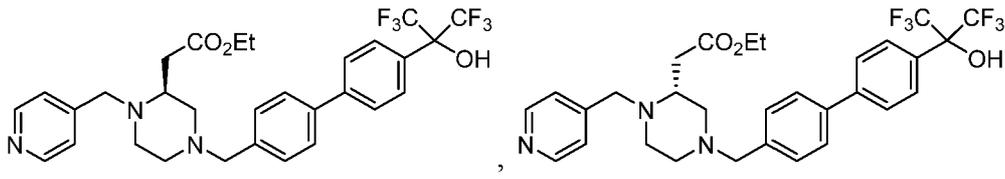
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, es un compuesto seleccionado entre:

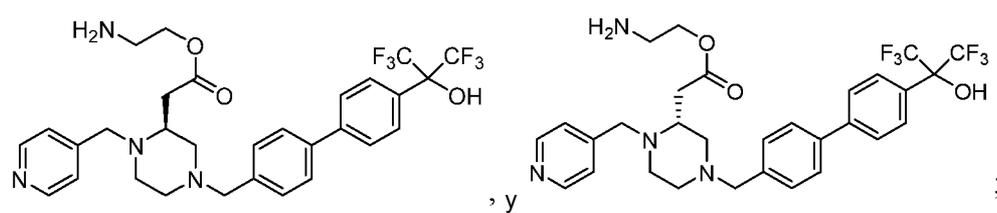
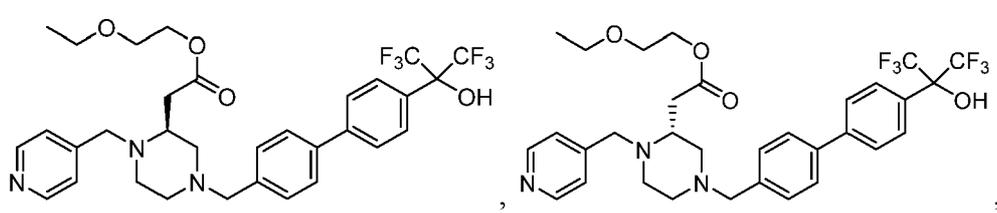
10



15



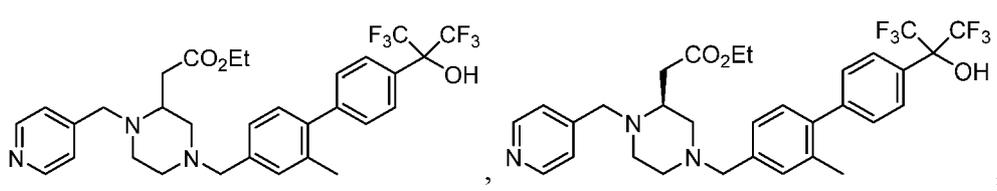
5



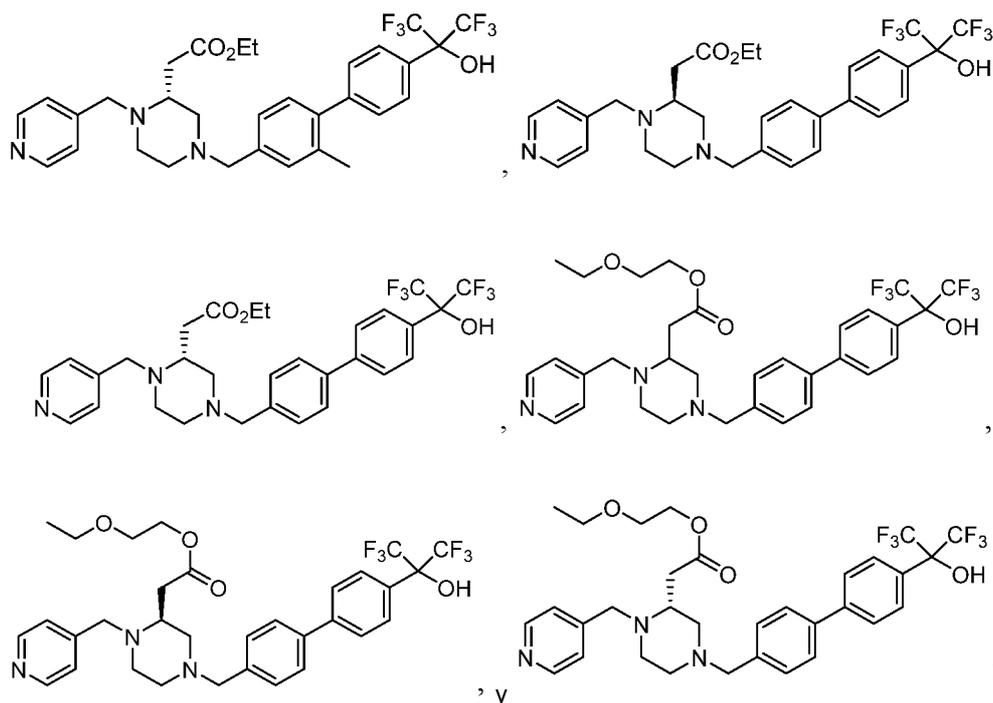
10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, es un compuesto seleccionado entre:



15



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la materia puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

15 En algunas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) está presente en la composición farmacéutica en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, cualquier compuesto descrito anteriormente es adecuado para cualquier método o composición que se describe en el presente documento.

20 En determinadas realizaciones, los compuestos presentados en el presente documento poseen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente tanto en configuración R como S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Se obtienen estereoisómeros, si se desea, mediante métodos, tales como, síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales. En algunas realizaciones, se usa un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en forma de un único enantiómero. En algunas realizaciones, se usa un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en forma de una mezcla racémica.

25 En algunas situaciones, los compuestos pueden existir en forma de tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. En realizaciones específicas, los compuestos que se describen en el presente documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En otras realizaciones, los compuestos que se describen en el presente documento existen en una forma no solvatada.

30 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) que se describen en el presente documento incluyen formas de adición de disolvente de los mismos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol.

35 Los sitios de los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) que se desvelan en el presente documento son susceptibles de diversas reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en los lugares de las reacciones metabólicas reducirá, minimizará o eliminará las vías metabólicas. En realizaciones específicas, el sustituyente adecuado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solamente a modo de ejemplo, un halógeno, deuterio o un grupo alquilo.

40 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) que se describen en el presente documento están marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en

el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra por lo general en la naturaleza. En algunas realizaciones, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio. En algunas realizaciones, los sitios metabólicos de los compuestos que se describen en el presente documento están deuterados.

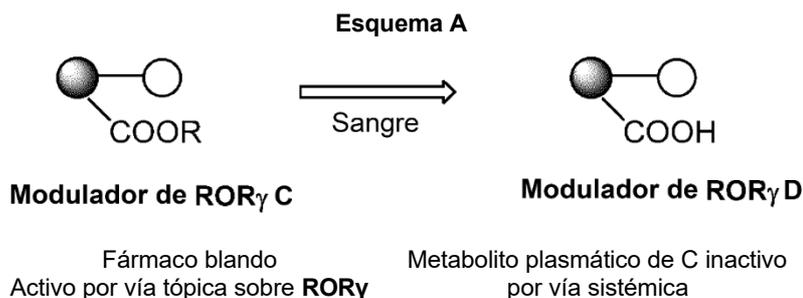
5 En algunas realizaciones, la sustitución con deuterio proporciona determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos.

10 A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse para proporcionar restos y compuestos estables.

Fármacos blandos de ROR γ

15 En algunas realizaciones que se desvelan en el presente documento son moduladores de ROR γ que se han modificado estructuralmente para incorporar un grupo funcional éster carboxílico para producir un fármaco blando de ROR γ . Los moduladores de ROR γ de éster carboxílico que se describen en el presente documento conservan la actividad de ROR γ . Sin embargo, los ácidos carboxílicos correspondientes de los derivados de éster carecen de actividad de ROR γ apreciable. Por lo tanto, los ésteres carboxílicos que se describen en el presente documento proporcionan un suministro óptimo para un modulador de ROR γ administrado por vía tópica. Los ésteres carboxílicos son moduladores de ROR γ potentes que inducen la expresión y/o los niveles de proteína de ROR γ en las células cutáneas. Sin embargo, tras la hidrólisis, los ácidos carboxílicos correspondientes están desprovistos de actividad ROR γ apreciable. Por lo tanto, los ésteres carboxílicos tendrán poca o ninguna exposición sistémica ya que se hidrolizan fácilmente tras entrar en la circulación sistémica (Esquema A).

25



Síntesis de compuestos

30 En algunas realizaciones, la síntesis de compuestos que se describen en el presente documento se logra usando medios descritos en la bibliografía química, usando los métodos que se describen en el presente documento o mediante una combinación de los mismos. Además, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentados en el presente documento pueden variar.

35 En otras realizaciones, los materiales de partida y los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos que se describen en el presente documento se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tales como, pero sin limitación, Sigma-Aldrich, Fischer-Scientific (Fischer Chemicals) y AcrosOrganics.

40 En realizaciones adicionales, los compuestos que se describen en el presente documento y otros compuestos relacionados que tienen sustituyentes diferentes se sintetizan usando técnicas y materiales que se describen en el presente documento, así como aquellos que se reconocen en el campo, tal como se describe, por ejemplo, en *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989), March, *Advanced Organic Chemistry 4th Ed.*, (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry 4th Ed.*, Vols. A y B (Plenum 2000, 2001) y Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed.*, (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación de compuestos desvelados en el presente documento pueden derivar de reacciones y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos que se encuentran en las fórmulas que se proporcionan en el presente documento. Como guía, pueden utilizarse los siguientes métodos de síntesis.

50

Uso de grupos protectores

55 En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, con el fin de evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y impedir que

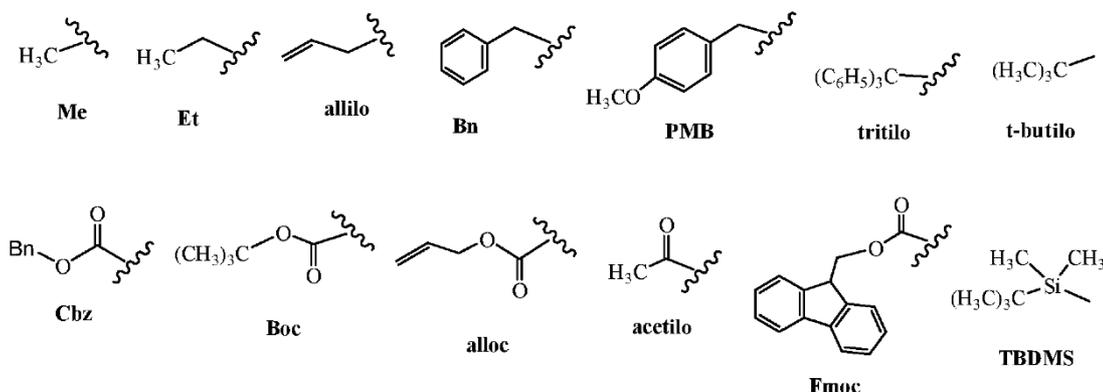
dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se retire el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector pueda retirarse mediante medios diferentes. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de retirada diferencial.

- 5 Los grupos protectores se pueden eliminar mediante ácido, base, condiciones reductoras (tales como, por ejemplo, hidrogenólisis) y/o condiciones oxidantes. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y *t*-butildimetilsililo son lábiles a los ácidos y se utilizan para proteger restos reactivos de carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son extraíbles por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a las bases. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi se pueden bloquear con grupos lábiles a las bases, tales como, pero sin limitación, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles a los ácidos tales como carbamato de *t*-butilo o con carbamatos que son tanto estables a ácidos como a bases, pero que se pueden retirar hidrolíticamente.

- 15 Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi se pueden bloquear también están bloqueados con grupos protectores que se retiran hidrolíticamente, tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de formar puentes de hidrógeno con ácidos pueden estar bloqueados con grupos lábiles a bases, tales como Fmoc. Los restos reactivos con ácido carboxílico pueden protegerse mediante la conversión en compuestos de éster simples como se ejemplifica en el presente documento, que incluyen la conversión en ésteres de alquilo, o pueden bloquearse con grupos protectores retirables oxidativamente tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes pueden estar bloqueados con carbamatos de sililo lábiles al fluoruro.

- 25 Los grupos bloqueantes de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, ya que los primeros son estables y posteriormente se pueden retirar mediante catalizadores metálicos o de ácido pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede desprotegerse con una reacción catalizada por Pd⁰ en presencia de grupos protectores de carbamato de *t*-butilo lábil en ácido o acetato amina lábil a las bases. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que se puede unir un compuesto o intermedio. Siempre que el residuo esté adherido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

- 30 Normalmente, los grupos de bloqueo/protección pueden seleccionarse entre:



- 35 Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada se describen en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, Nueva York, 1994).

Métodos de tratamiento y prevención

- 40 En el presente documento también se describen métodos para modular la actividad de ROR γ en una célula poniendo en contacto la célula con un modulador de ROR γ . Se han descrito anteriormente ejemplos de dichos moduladores de ROR γ .

- 45 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección dérmica. En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección dérmica seleccionada entre el grupo que consiste en envejecimiento cutáneo, formación de cicatrices, psoriasis, dermatitis, eccema, urticaria, rosácea, quemaduras y acné. En el presente

documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección dérmica es el envejecimiento cutáneo. En el presente documento también se describe un método de

5 tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección dérmica es la cicatrización. En el presente documento también se describe un método de

10 tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección dérmica es la psoriasis. En el presente documento también se describe un método de

15 tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección dérmica es la dermatitis. En el presente documento también se describe un método de

20 tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección dérmica es la urticaria. En el presente documento también se describe un método de

25 tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección dérmica es la rosácea. En el presente documento también se describe un método de

30 tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un individuo que lo necesite que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno o afección dérmica es el acné.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración de moduladores de ROR γ

35 Se administran moduladores de **ROR γ** que se describen en el presente documento a sujetos en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración tópica para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones dérmicas. Por "forma biológicamente compatible adecuada para la administración tópica" se entiende una

40 forma del modulador de **ROR γ** que ha de administrarse en el que cualquier efecto tóxico se ve compensado por los efectos terapéuticos del modulador. La administración de moduladores de **ROR γ** como se describen en el presente documento puede ser en cualquier forma farmacológica, incluyendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de **ROR γ** solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

45 La administración tópica de un modulador de **ROR γ** puede presentarse en forma de aerosol, una composición farmacéutica semisólida, un polvo o una solución. Por la expresión "composición semisólida" se entiende una pomada, crema, bálsamo, jalea u otra composición farmacéutica de consistencia sustancialmente similar adecuada para su aplicación en la piel. Se proporcionan ejemplos de composiciones semisólidas en el Capítulo 17 de *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Liberman y Kanig, publicado por Lea y Febiger (1970) y en el Capítulo 67 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15.^a edición (1975) publicada por Mack Publishing Company.

50 Los parches dérmicos o cutáneos son otro método para el suministro transdérmico de las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento. Los parches pueden proporcionar un potenciador de la absorción tal como DMSO para aumentar la absorción de los compuestos. Los parches pueden incluir aquellos que controlan la velocidad de suministro del fármaco en la piel. Los parches pueden proporcionar diversos sistemas de

55 dosificación, incluido un sistema de depósito o un sistema monolítico, respectivamente. El diseño del depósito puede tener, por ejemplo, cuatro capas: la capa adhesiva que entra en contacto directamente con la piel, la membrana de control, que controla la difusión de las moléculas de fármaco, el depósito de moléculas de fármaco, y una cubierta resistente al agua. Un diseño de este tipo suministra cantidades uniformes del fármaco durante un período de tiempo específico, la velocidad de suministro tiene que ser inferior al límite de saturación de diferentes tipos de piel. El diseño

60 monolítico, por ejemplo, normalmente tiene solamente tres capas: la capa adhesiva, una matriz polimérica que contiene el compuesto, y una cubierta impermeable. Este diseño aporta una cantidad de saturación de fármaco en la piel. De este modo, el suministro es controlado por la piel. A medida que la cantidad de fármaco disminuye en el parche por debajo del nivel de saturación, la velocidad de suministro cae.

65 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de **ROR γ** puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de envejecimiento cutáneo, la edad, el sexo y el peso del individuo, y de la capacidad del modulador de **ROR γ**

para desencadenar una respuesta deseada en el individuo. La pauta posológica puede ajustarse para proporcionar la respuesta cosmética óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas a diario o puede reducirse la dosis proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación cutánea.

5 Los moduladores de **ROR γ** también pueden unirse o conjugarse con agentes que proporcionen propiedades farmacéuticas o farmacodinámicas deseables. Por ejemplo, Los moduladores de **ROR γ** pueden unirse de manera estable a un polímero tal como polietilenglicol para obtener propiedades deseables de solubilidad, estabilidad, semivida y otras propiedades farmacéuticamente ventajosas (véase, por ejemplo, Davis *et al.*, *Enzyme Eng.* 4:169-73 (1978); Burnham N L, *Am. J. Hosp. Pharm.* 51:210-18 (1994)).

10 Los moduladores de **ROR γ** pueden estar en una composición que ayude en el suministro en el citosol de una célula. Por ejemplo, un modulador de **ROR γ** puede conjugarse con un resto portador tal como un liposoma que es capaz de suministrar el modulador en el citosol de una célula. Dichos métodos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Amselem S *et al.*, *Chem. Phys. Lipids* 64:219-37 (1993)).

15 Los moduladores de **ROR γ** pueden emplearse en forma de preparaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Una preparación preferida utiliza un vehículo de solución salina fisiológica, pero se contempla que también pueden usarse otros portadores farmacéuticamente aceptables tales como concentraciones fisiológicas de otras sales atóxicas, solución acuosa de glucosa al cinco por ciento, agua esterilizada o similares. Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el modulador de **ROR γ** , se contempla el uso del mismo en las composiciones.

20 También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones. También puede ser deseable que haya presente un tampón adecuado en la composición. Dichas soluciones, si se desea, pueden liofilizarse y almacenarse en una ampolla estéril lista para la reconstitución mediante la adición de agua estéril para la inyección lista. El disolvente principal puede ser acuoso o, como alternativa, no acuoso.

30 En una realización, las composiciones antienvjecimiento cutáneo que se desvelan en el presente documento pueden comprender además un ligando del receptor de ácido retinoico (RAR). Los ligandos del RAR útiles incluyen, por ejemplo, ácido retinoico todo trans (tretinoína) y/o ligandos del receptor de ácido retinoico sintéticos. La tretinoína se comercializa con marcas comerciales como Atragen®, Avita®, Renova®, Retin-A®, Vesanoid® y Vitinoin®. Los ligandos del receptor de ácido retinoico sintéticos de ejemplo incluyen tazaroteno (Avage®; 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)etnil]piridin-3-carboxilato de etilo) y Differin® (adapaleno; ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico; CD271).

Las composiciones tópicas pueden prepararse combinando la composición antienvjecimiento cutáneo con diluyentes y portadores farmacéuticamente aceptables convencionales habitualmente utilizados en formulaciones tópicas secas, líquidas, en crema y en aerosol. Las pomadas y las cremas, por ejemplo, pueden formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Una base de ejemplo es el agua. Los agentes espesantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen estearato de aluminio, alcohol cetoeostearílico, propilenglicol, polietilenglicoles, lanolina hidrogenada y similares. Las lociones pueden formularse con una base acuosa y, en general, también incluirán uno o más de los siguientes: agentes estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, perfumes y similares. Los polvos pueden formarse con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa, almidón y similares. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o una base no acuosa, y también pueden incluir uno o más agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes solubilizantes y similares.

50 En una realización, la composición tópica, por ejemplo, puede tomar la forma de hidrogel a base de ácido poliácrico o poliácridamida; en forma de una pomada, por ejemplo, con polietilenglicol (PEG) como portador, como la pomada convencional DAB 8 (50 % de PEG 300, 50 % de PEG 1500); o en forma de una emulsión, especialmente una microemulsión a base de agua en aceite o aceite en agua, opcionalmente con liposomas añadidos. Los aceleradores de la permeación adecuados (agentes de arrastre) incluyen derivados de sulfóxido tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o decilmetsulfóxido (decil-MSO) y transcutoil (dietilenglicolmonoetiléter) o ciclodextrina; así como pirrolidonas, por ejemplo 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico o la N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona biodegradable y ésteres de ácidos grasos de la misma; derivados de urea tals como dodecilurea, 1,3-didodecilurea y 1,3-difenilurea; terpenos, por ejemplo, D-limoneno, mentona, a-terpinol, carvol, óxido de limoneno o 1,8-cineol.

60 Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles también pueden contener excipientes, tales como almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico y talco, o mezclas de los mismos. Los polvos y las pulverizaciones también pueden contener excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las soluciones de metales antimicrobianos nanocristalinos pueden convertirse en aerosoles o pulverizaciones mediante cualquiera de los medios conocidos que se usan habitualmente para fabricar productos farmacéuticos en aerosol. En general, dichos métodos comprenden presurizar o proporcionar un medio para presurizar un recipiente de la solución, por lo general con un

gas portador inerte y haciendo pasar el gas presurizado a través de un pequeño orificio. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles, tales como butano y propano.

5 El portador también puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables para modificar o mantener el pH, la osmolaridad, la viscosidad, la transparencia, el color, la esterilidad, la estabilidad, la velocidad de disolución o el olor de la formulación. Las composiciones antienviejimiento cutáneo también pueden comprender antioxidantes, protectores solares, retinoides naturales (por ejemplo, retinol) y otros aditivos que se encuentran habitualmente en las composiciones para el tratamiento cutáneo.

10 La administración de la dosis puede repetirse dependiendo de los parámetros farmacocinéticos de la formulación de dosificación y la vía de administración utilizada.

15 Es especialmente ventajoso formular las composiciones en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria utilizada en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que han de tratarse; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico necesario. La especificación para las formas farmacéuticas unitarias viene dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del modulador de

20 **ROR γ** y el efecto terapéutico particular que ha de conseguirse, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición de un compuesto activo de este tipo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos. La dosis específica puede ser calculada fácilmente por un experto en la materia, por ejemplo, de acuerdo con el peso corporal o el área de superficie corporal aproximados del paciente o el volumen del espacio corporal que ha de ocuparse. La dosis también se calculará dependiendo de la vía particular de administración seleccionada. El perfeccionamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis apropiada para el tratamiento se realiza de forma rutinaria por los expertos en la materia. Dichos cálculos pueden realizarse sin experimentación indebida por un experto en la materia a la luz de las actividades moduladoras de **ROR γ** que se desvelan en el presente documento en preparaciones de ensayo de células diana. Las dosis exactas se determinan junto con estudios convencionales de dosis-respuesta.

25 Se entenderá que la cantidad de la composición realmente administrado será determinada por un practicante, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección o afecciones que han de tratarse, la elección de la composición que ha de administrarse, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía elegida de administración.

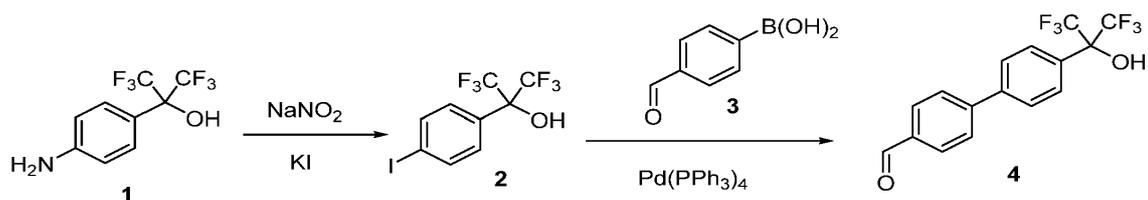
35 La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos moduladores de **ROR γ** pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación de DL₅₀/DE₅₀. Se prefieren los moduladores de **ROR γ** que presentan grandes índices terapéuticos. Aunque pueden usarse moduladores de **ROR γ** que presenten efectos secundarios tóxicos, ha de tenerse cuidado de diseñar un sistema de suministro que dirija dichos moduladores al sitio de tejido afectado para minimizar el daño potencial a células no infectadas y, de este modo, reducir los efectos secundarios.

45 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y de estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos moduladores de **ROR γ** se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier modulador de **ROR γ** utilizado en un método que se describe en el presente documento, la dosis terapéuticamente eficaz puede calcularse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración plasmática circulante que incluye la CI₅₀ (es decir, la concentración de modulador de **ROR γ** que consigue una inhibición semimáxima de los síntomas) según se determina en cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar de forma más precisa las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

55 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Los materiales de partida y los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos que se describen en el presente documento pueden sintetizarse u obtenerse de fuentes comerciales, tales como, pero sin limitación, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka y Fisher Scientific.

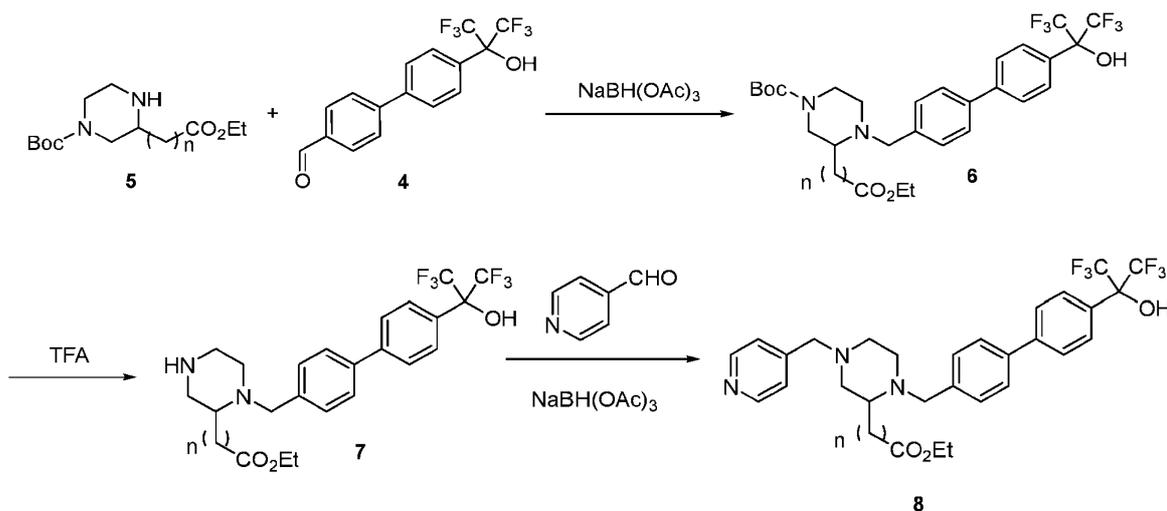
Ejemplo 1: Síntesis del Intermedio 4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (4)



Etapa A: A una solución de **1** (15 g, 1,0 eq) en DMF (120 ml) se le añadió una solución de NaNO₂ (4,4 g, 1,1 eq) en agua (30 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C durante 15 minutos y se añadió HCl 6 N (29 ml, 3,0 eq.) gota a gota a la mezcla de reacción durante más de 15 minutos a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió KI (10,1 g, 1,05 eq) en porciones (durante 15 minutos). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~500 ml) y se extrajo con EtOAc/Hexano (2:1, 3x150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHSO₃, agua y salmuera. La mezcla en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar **2** (18,85 g, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa B: Se combinaron **2** (6,6 g, 1,0 eq), **3** (3,21 g, 1,2 eq), Pd(PPh₃)₄ (2,05 g, 0,1 eq) y K₂CO₃ (7,4 g, 3,0 eq) en dioxano (150 ml) y agua (40 ml). La mezcla se lavó con N₂ durante 5 minutos y después se calentó a 80 °C durante 8 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1N y salmuera. La mezcla en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **4** (4,6 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

Protocolo de síntesis A

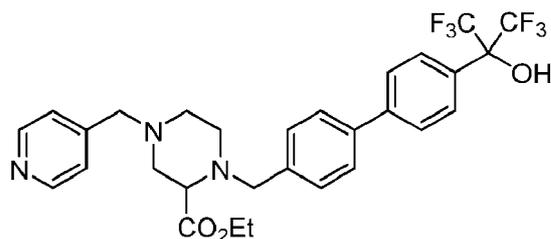


Se disolvieron Boc-piperazina **5** (1,0 eq) y aldehído **4** (1,0 eq) en 1,2-DCE y se añadió TFA (0,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se añadió NaBH(OAc)₃ (3,0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La mezcla en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para producir el compuesto **6**.

El compuesto **6** se disolvió en CH₂Cl₂ y TFA (1:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂CH₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado para proporcionar el compuesto **7**.

Se disolvieron 4-piridina aldehído (1,0 eq) y compuesto **7** (1,0 eq) en 1,2-DCE y se añadió TFA (0,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (3,0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La mezcla en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para producir el compuesto **8**.

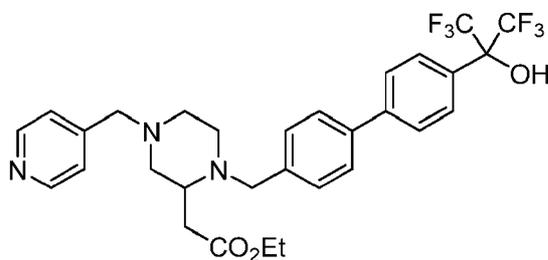
Ejemplo 2: Síntesis de 1-((4'-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo (9**)**



9

El compuesto del título 9 se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis A, en donde n es 0. CL-EM: 582,4 [M+H]⁺.

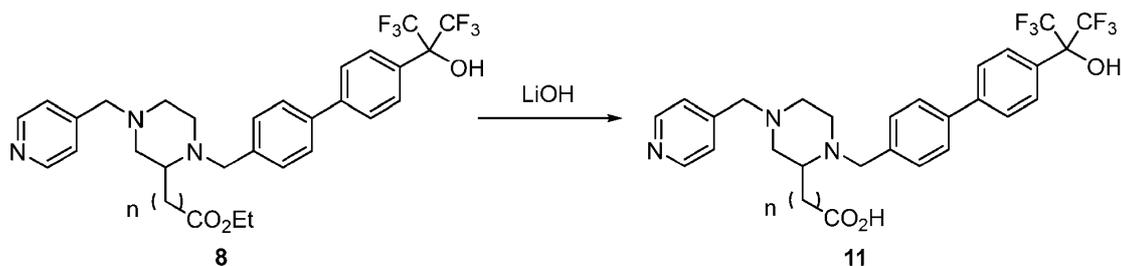
5 **Ejemplo 3: Síntesis de 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo (10)**



10

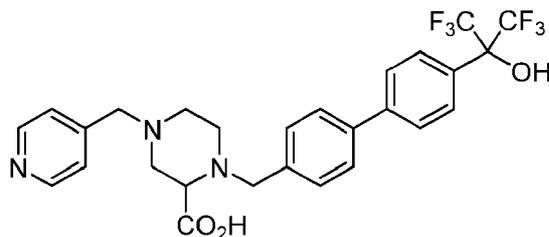
10 El compuesto del título 10 se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis A, en donde n es 1. CL-EM: 596,3 [M+H]⁺.

15 **Protocolo de síntesis B**

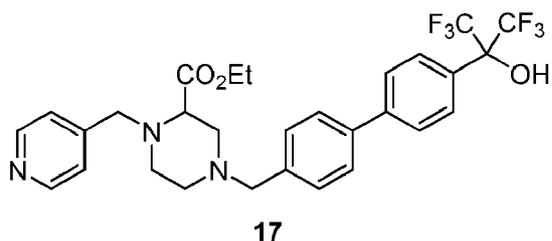


El compuesto 8 se trató con LiOH acuoso en condiciones convencionales para producir el ácido 11 correspondiente.

20 **Ejemplo de referencia 4: Síntesis de ácido 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico (12)**

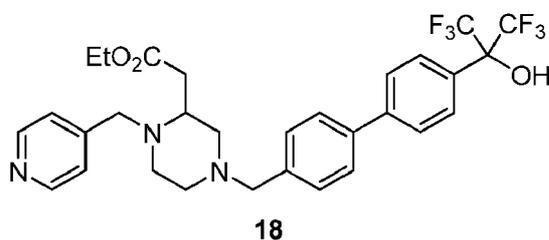


12



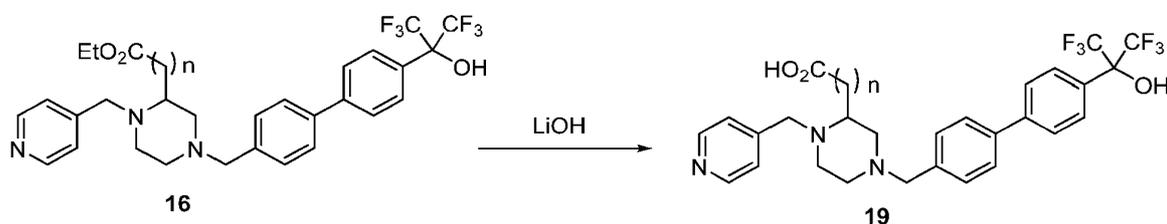
El compuesto del título **17** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis C, en donde n es 0. CL-EM: 582,4 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 7: Síntesis de 2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo (**18**)**



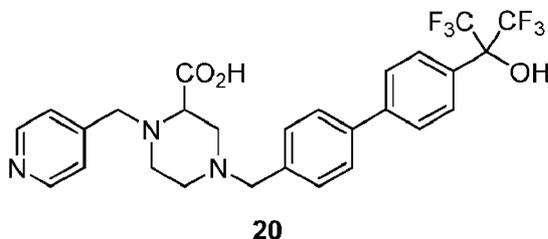
10 El compuesto del título **18** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis C, en donde n es 1. CL-EM: 596,3 [M+H]⁺.

15 **Protocolo de síntesis D**



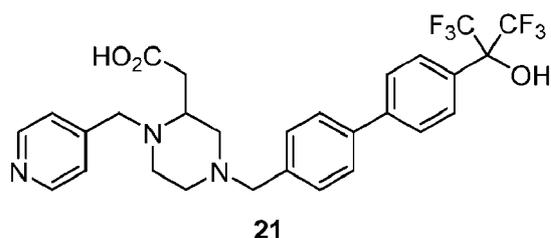
El compuesto **16** se trató con LiOH acuoso en condiciones convencionales para producir el ácido **19** correspondiente.

20 **Ejemplo de referencia 8: Síntesis de ácido 4-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico (**20**)**



25 El compuesto del título **20** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis D, en donde n es 0. CL-EM: 554,4 [M+H]⁺.

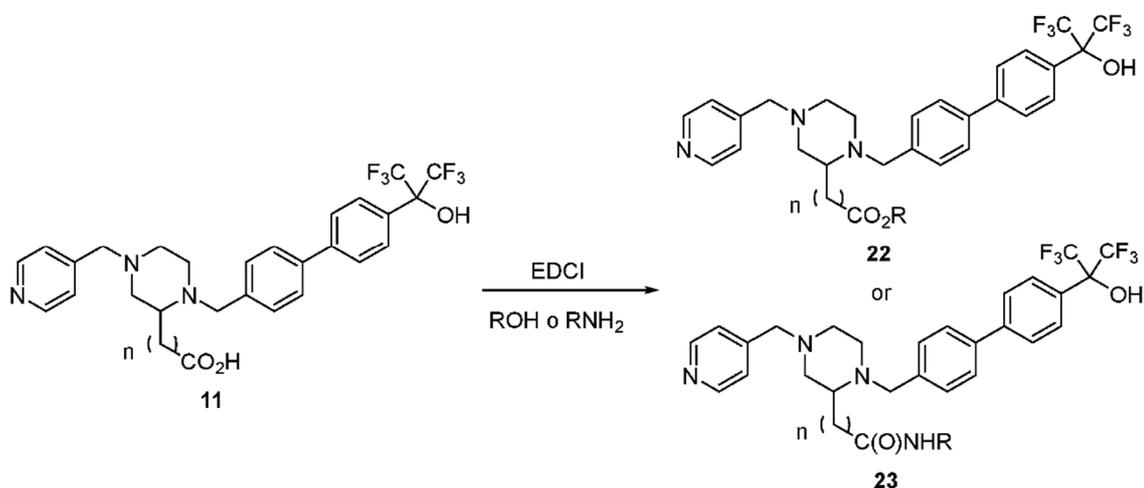
30 **Ejemplo de referencia 9: Síntesis de ácido 2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético (**21**)**



El compuesto del título **21** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis B, en donde n es 1. CL-EM: 568,3 [M+H]⁺.

5

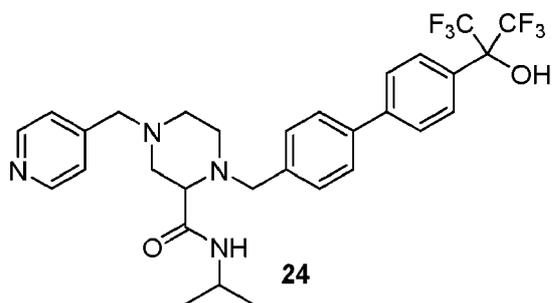
Protocolo de síntesis E



10 El compuesto **11** se combinó con ROH o RNH₂ en presencia de EDCI para producir el éster **22** o la amida **23**, respectivamente.

Ejemplo de referencia 10: Síntesis de 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida (24)

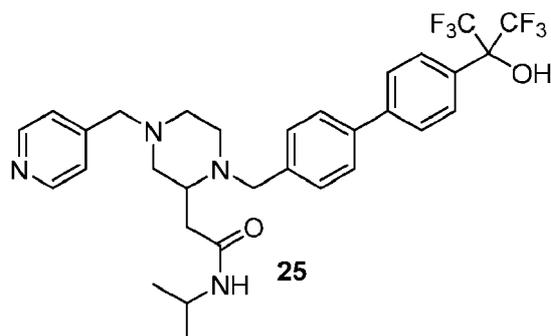
15



El compuesto del título **24** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis E, en donde n es 0. CL-EM: 595,2 [M+H]⁺.

20

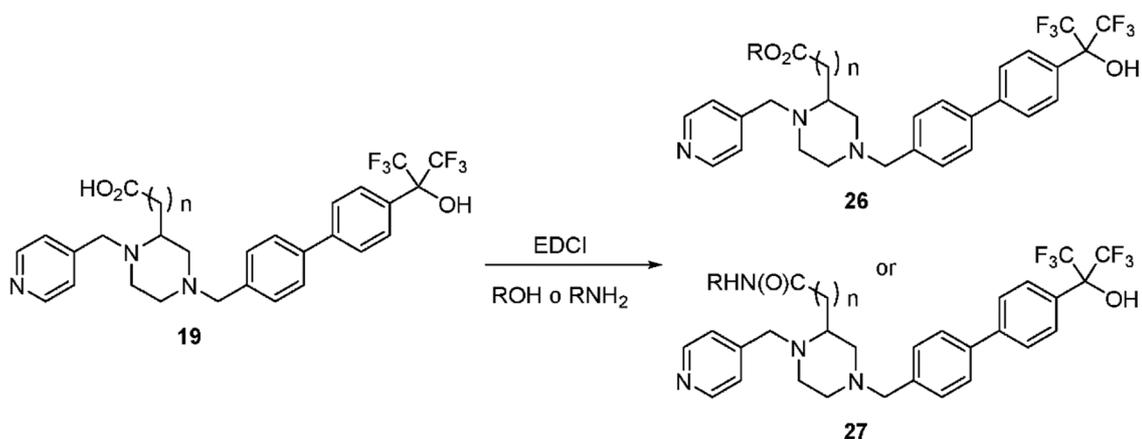
Ejemplo de referencia 11: Síntesis de 2-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-il)-N-isopropilacetamida (25)



El compuesto del título **25** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis E, en donde n es 1. CL-EM: 609,2 [M+H]⁺.

5

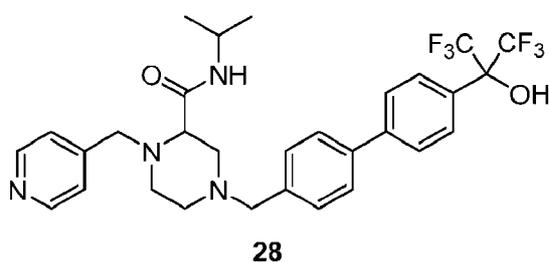
Protocolo de síntesis F



10 El compuesto **19** se combinó con ROH o RNH₂ en presencia de EDCI para producir el éster **26** o la amida **27**, respectivamente.

Ejemplo de referencia 12: Síntesis de 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida (28**)**

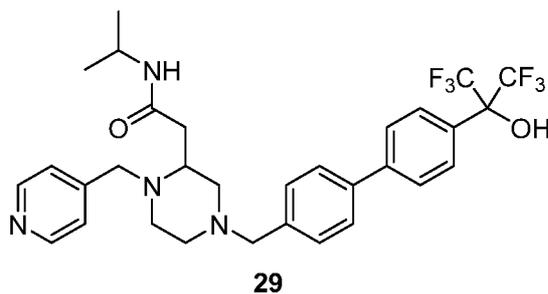
15



El compuesto del título **28** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis F, en donde n es 0. CL-EM: 595,3 [M+H]⁺.

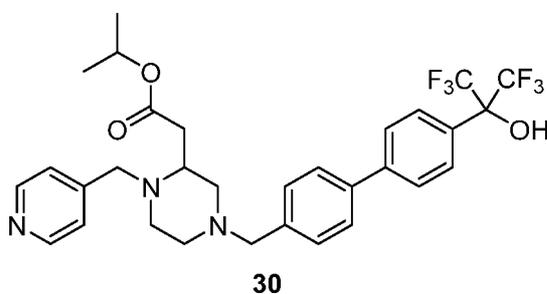
20

Ejemplo de referencia 13: Síntesis de 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida (29**)**



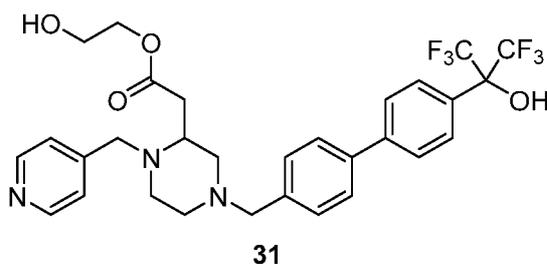
El compuesto del título **29** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis F, en donde n es 1. CL-EM: 609,3 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 14: Síntesis de 2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo (30)**



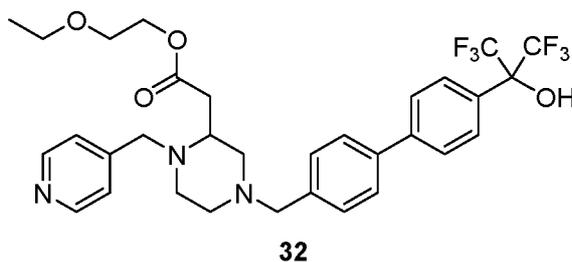
10 El compuesto del título **30** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis F, en donde n es 1. CL-EM: 610,3 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 15: Síntesis de 2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxietilo (31)**



20 El compuesto del título **31** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis F, en donde n es 1. CL-EM: 612,4 [M+H]⁺.

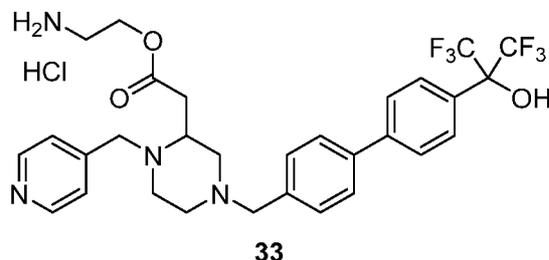
Ejemplo 16: Síntesis de 2-(4-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo (32)



25

El compuesto del título **32** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis F, en donde n es 1. CL-EM: 640,1 [M+H]⁺.

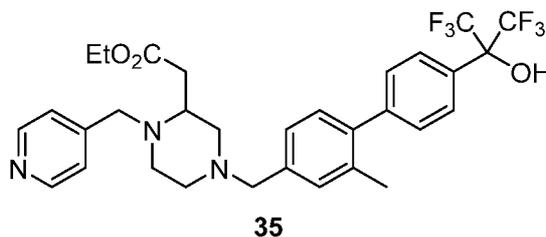
5 **Ejemplo 17: Síntesis de clorhidrato de 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo (33)**



10 Etapa A. El compuesto del título **33** se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis F, en donde el Compuesto 29 del Ejemplo 9 (1,0 eq) en DMF fue el material de partida al que se le añadió EDCI (2,5 eq) y (2-hidroxi)etil carbamato de *tert*-butilo (10 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar el éster intermedio 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etilo.

15 Etapa B. El éster se trató con HCl 4 N en dioxano para producir el compuesto del título. CL-EM: 611,3 [M+H]⁺.

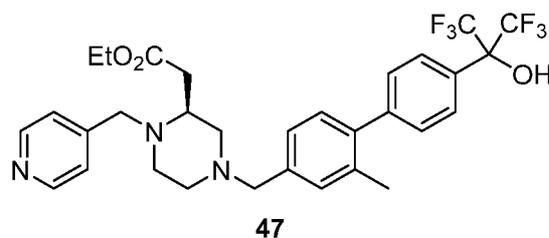
Ejemplo 18: Síntesis de 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo (35)



20 Etapa A: El aldehído intermedio 4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (compuesto 34) se sintetizó como se describe en la Etapa B del Ejemplo 1, pero sustituyendo el compuesto 3 por ácido (4-formil-2-metilfenil)borónico.

25 Etapa B: El compuesto del título se preparó como se describe en el Protocolo de síntesis C, pero sustituyendo el compuesto 4 por 4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (compuesto 34) y en donde n es 1. CL-EM: 610,2 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 19: Síntesis de (S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo (47)**



35 A una solución de suspensión disponible en el mercado diclorhidrato de ácido (*R*)-piperazina-2-carboxílico **36** (25 g, 1,0 eq) en 350 ml de dioxano y 200 ml de DMF se le añadió Et₃N (83,7 ml, 5,0 eq) y bromuro de bencilo (73 ml, 5,0 eq). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 8 h. Después de que la reacción se enfriase a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (1 l), después se extrajo con EtOAc/Hexano (1:1, 3x500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (200 ml), agua (3x500 ml) y salmuera (500 ml). La mezcla en bruto se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar aceite de (*R*)-1,4-dibencilpiperazina-2-carboxilato de bencilo **37** (22,18 g,

40

45 %).

5 A una solución de (*R*)-1,4-dibencilpiperazina-2-carboxilato de bencilo **37** (19 g, 1,0 eq) en THF (80 ml) se le añadió gota a gota LAH 1 M (72 ml, 1,5 eq) durante 15 minutos a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua helada y se inactivó con agua (4 ml), NaOH (20 %, 4 ml) y agua 6 ml. La reacción se diluyó con 100 ml de acetato y 100 ml de hexano, el sólido inorgánico se filtró y se lavó con acetato (2x30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró al vacío para producir un aceite. El aceite se disolvió en 50 ml de DCM, se añadió lentamente HCl 2 M en éter (80 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido de color blanco se recogió por filtración para proporcionar (*R*)-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)metanol **38** (17,3 g, 97 %) en forma de sal diclorhidrato.

15 Se suspendió diclorhidrato de (*R*)-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)metanol **38** (17,3 g, 1,0 eq) en 120 ml de SOCl₂. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. El exceso de SOCl₂ se retiró al vacío, el residuo se diluyó con 200 ml de agua helada. A la mezcla se le añadió Na₂CO₃ sólido para ajustar a pH 9, después se extrajo con 3x50 ml de DCM para producir un aceite de color amarillo pálido (*R*)-1,4-dibencil-2-(clorometil)piperazina **39** (13,6 g, 93 %) que se usó sin purificación.

20 Se disolvió (*R*)-1,4-dibencil-2-(clorometil)piperazina **39** (13,6 g, 1,0 eq) en 100 ml de DMSO, a la que se le añadieron NaCN (7,0 g, 2,5 eq) y KI (200 mg). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua (300 ml), después se extrajo con EtOAc/Hexano (1:1, 2x120 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera para proporcionar (*S*)-2-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)acetato en forma de un aceite de color amarillo pálido **40** (13,2 g, 100 %) que se usó sin purificación.

25 Se disolvió (*S*)-2-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)acetato **40** (13,2 g, 1,0 eq) en 120 ml de EtOH absoluto. A la solución se le añadieron cuidadosamente 80 ml de H₂SO₄. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h, después se diluyó con 500 g de hielo. La mezcla se basificó a pH 8-9 mediante la adición de NaOH al 10 % a 0 °C. El producto se extrajo con EtOAc/Hexano (1:1,3x150 ml) y se secó al vacío para proporcionar (*S*)-2-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido **41** (14,6 g, 96 %) que se usó sin purificación.

30 Se disolvió (*S*)-2-(1,4-dibencilpiperazin-2-il)acetato de etilo **41** (14,6 g, 1,0 eq) en 100 ml de EtOH, se añadió HCl 2 M en EtOH (75 ml) y Pd/C (2,5 g, 10 %). La mezcla se hidrogenó a H₂ 413,69 kPa (60 PSI) durante 8 h. El catalizador se retiró y la mezcla se concentró al vacío. El residuo sólido de color blanco se lavó con EtOAc/Hexano (1:5, 2x20 ml) para proporcionar (*S*)-2-(piperazin-2-il)acetato de etilo **42** (9,2 g, 91 %) en forma de sal diclorhidrato.

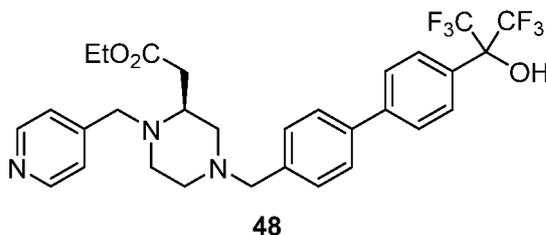
35 Se disolvió (*S*)-2-(piperazin-2-il)acetato de etilo **42** (9,2 g, 1,0 eq) en THF (50 ml) y agua (50 ml). A la mezcla se le añadió K₂CO₃ 2 M para ajustar a pH 9-10 a 0 °C, después se añadió Boc-ON (2-(*tert*-butoxicarboniloimino)-2-fenilacetato) (9,4 g, 1,0 eq). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, después a rt. durante una noche. El THF se retiró al vacío, después se extrajo con acetato (3x100 ml). La mezcla se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar (*S*)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo **43** en aceite (6,65 g, 59 %).

45 Se disolvieron (*S*)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo **43** (1,0 eq) y 4-piridina aldehído (1,0 eq) en 1,2-DCE a los que se les añadió TFA (0,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se añadió NaBH(OAc)₃ (3,0 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La mezcla en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar (*S*)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo **44**.

50 Se disolvió (*S*)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato **44** de *tert*-butilo en CH₂Cl₂ y TFA (1:1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado para producir (*S*)-2-(1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo **45**.

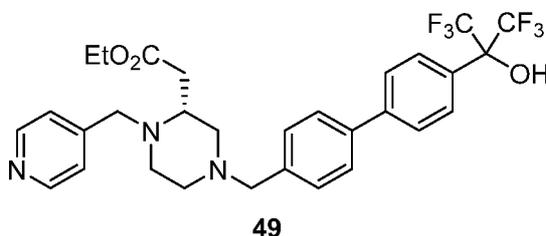
55 Se disolvieron 4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (compuesto 34 descrito en el Ejemplo 18) (1,0 eq) y (*S*)-2-(1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo **45** (1,0 eq) en 1,2-DCE y se añadió TFA (0,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (3,0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La mezcla en bruto se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. **47**. CL-EM: 610,5 [M+H]⁺.

60 **Ejemplo 20: Síntesis de (*S*)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo (**48**)**



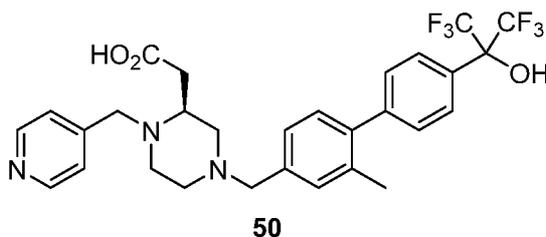
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 19, pero sustituyendo el 4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído por el compuesto aldehído 4 en la etapa de reacción final. CL-EM: 596,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: Síntesis de (R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo (49)



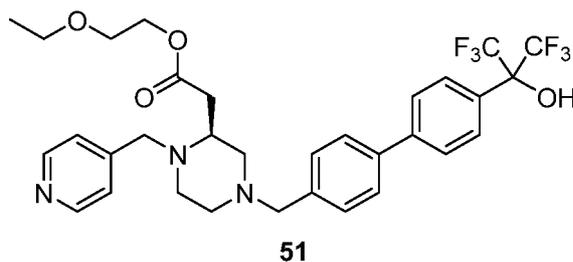
10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 19, pero sustituyendo el diclorhidrato de ácido (R)-piperazina-2-carboxílico por ácido (S)-piperazina-2-carboxílico disponible en el mercado, y sustituyendo el 4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído por el compuesto aldehído 4 en la etapa de reacción final. CL-EM: 596,4 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 22: Síntesis de ácido (S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético (50)



20 El compuesto 47 del Ejemplo 19 se trató con solución de LiOH.H₂O IN en metanol para proporcionar el compuesto del título. CL-EM: 582,4 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 23: Síntesis de (S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo (51)**



30 El compuesto 48 del Ejemplo 20 se trató con LiOH.H₂O IN en metanol para proporcionar ácido (S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-

hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético. El ácido acético intermedio de la etapa anterior (1,0 eq) y 2-etoxietan-1-ol (10 eq) se disolvieron en DMF. A la mezcla se le añadió EDCI (2,5 eq). La mezcla se agitó a TA durante la noche y después se calentó a 55 °C durante 8 h. La mezcla en bruto se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. CL-EM: 640,5 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 24: Síntesis de ejemplos adicionales

La Tabla 1 muestra compuestos adicionales de Fórmula (Ia) que se preparan usando los protocolos y los intermedios descritos anteriormente. Un asterisco (*) indica un compuesto de referencia.

10

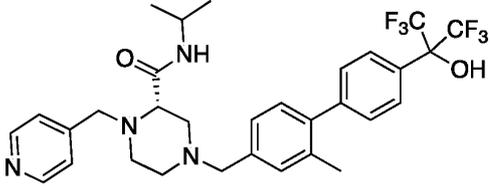
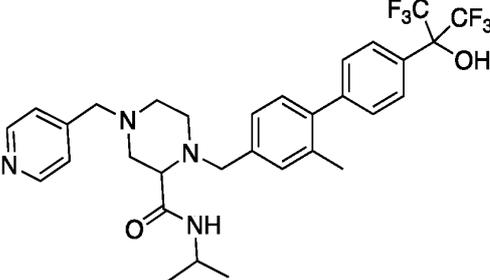
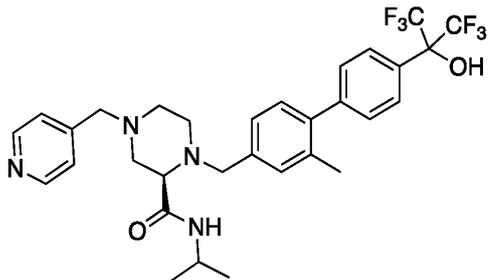
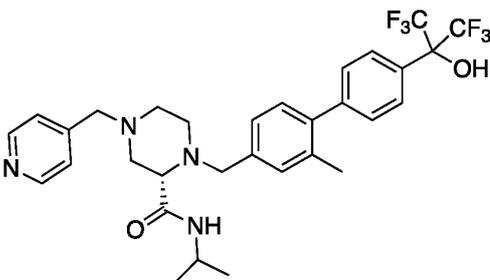
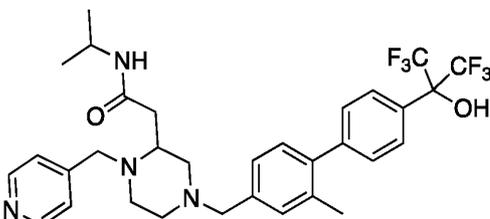
Tabla 1

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
52 (*)		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo F usando 179
53 (*)		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo F usando 180
54 (*)		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo E usando 181
55 (*)		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo E usando 181
56 (*)		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida	Protocolo F usando 183

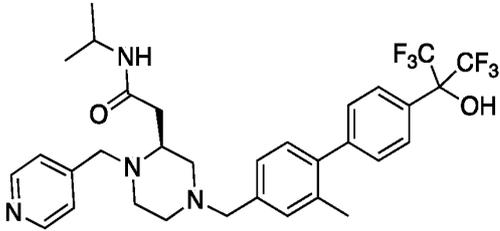
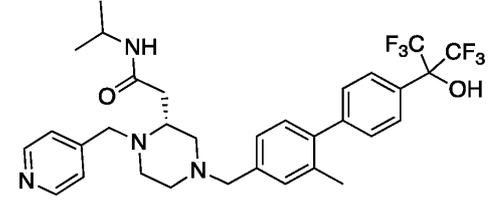
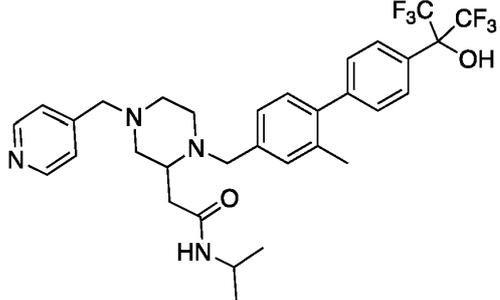
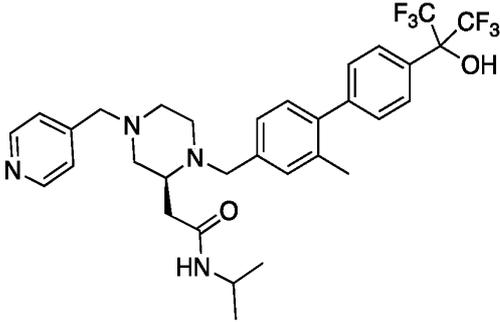
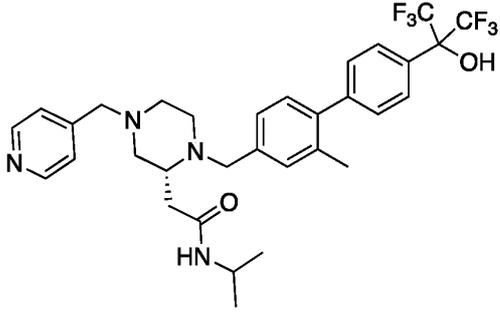
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
57 (*)		<i>(R)</i> -2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-(piridin-4-il)metil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -isopropilacetamida	Protocolo F usando 184
58 (*)		<i>(S)</i> -2-(1-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-il)metil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -isopropilacetamida	Protocolo E usando 185
59 (*)		<i>(R)</i> -2-(1-(4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-il)metil)piperazin-2-il)- <i>N</i> -isopropilacetamida	Protocolo E usando 186
60 (*)		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)- <i>N</i> -isopropil-1-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo F usando 187
61 (*)		<i>(R)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)- <i>N</i> -isopropil-1-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo F usando 188

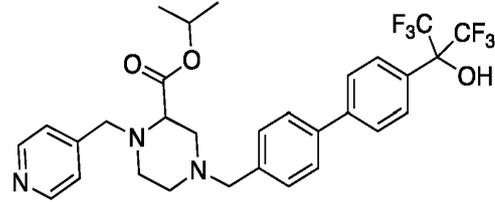
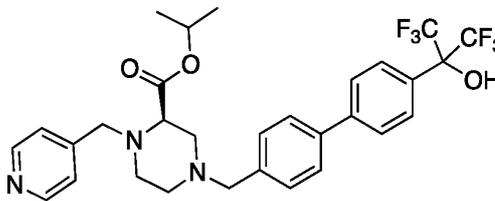
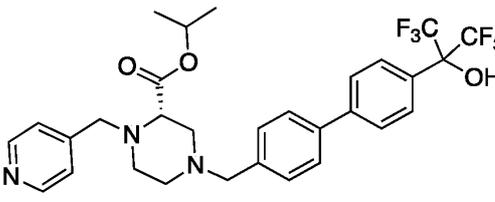
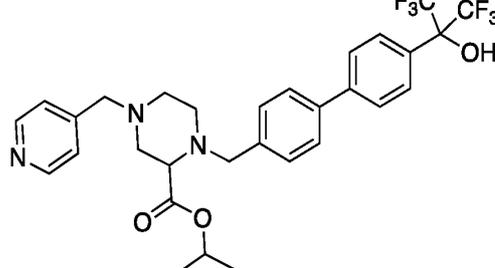
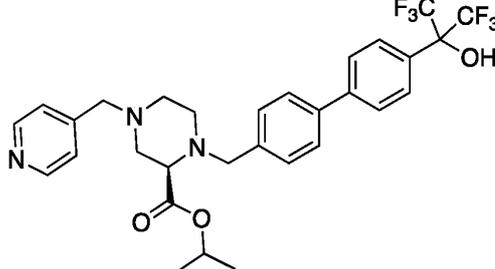
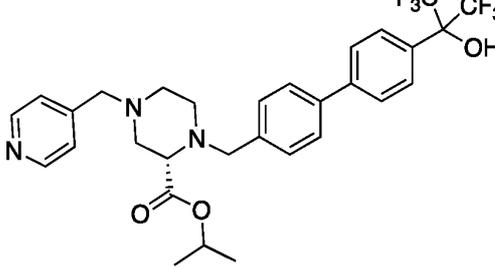
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
62 (*)		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-1-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo F usando 189
63 (*)		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo E usando 190
64 (*)		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo E usando 191
65 (*)		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-N-isopropil-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxamida	Protocolo E usando 192
66 (*)		2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida	Protocolo F usando 193

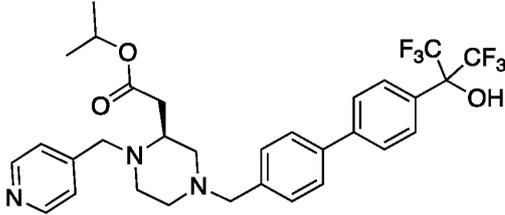
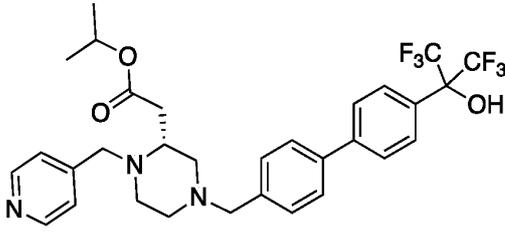
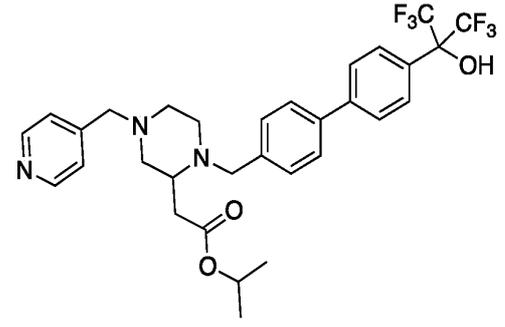
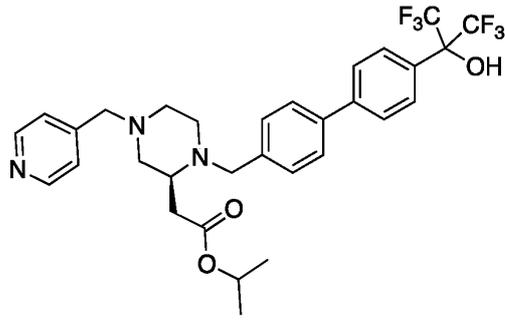
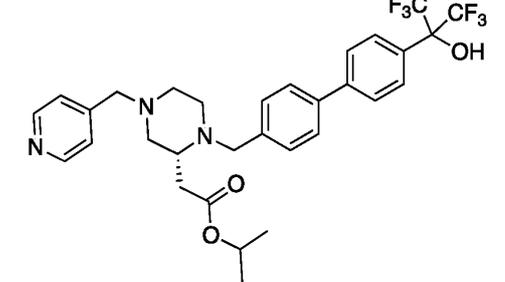
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
67 (*)		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida	Protocolo F usando 50
68 (*)		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida	Protocolo F usando 194
69 (*)		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida	Protocolo E usando 195
70 (*)		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida	Protocolo E usando 196
71 (*)		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)-N-isopropilacetamida	Protocolo E usando 197

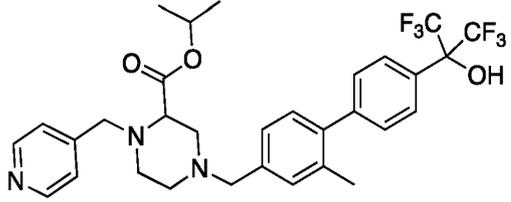
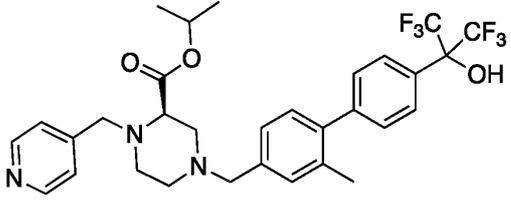
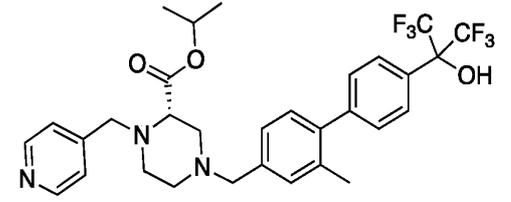
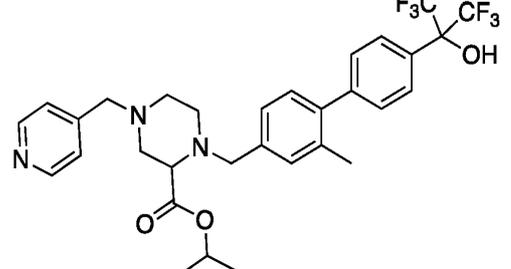
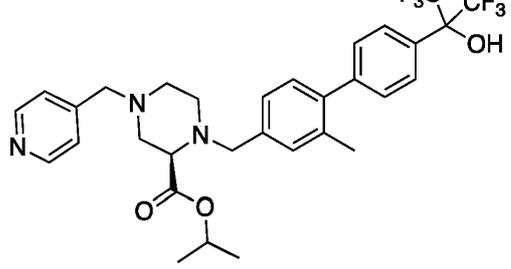
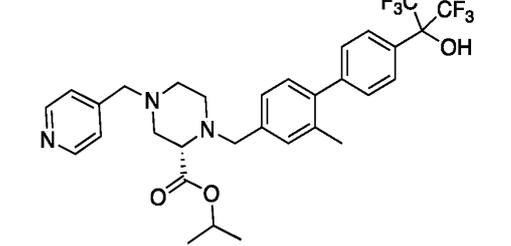
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
72		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo F usando 20
73		<i>(R)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo F usando 179
74		<i>(S)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo F usando 180
75		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo E usando 12
76		<i>(R)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo E usando 181
77		<i>(S)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo E usando 182

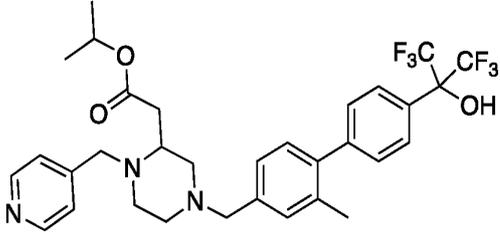
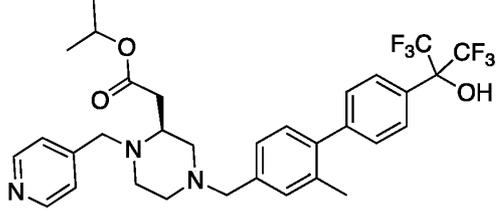
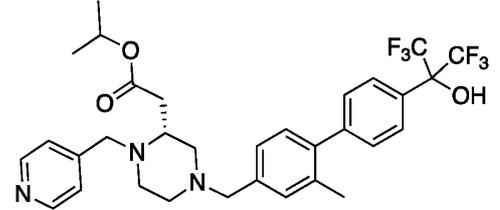
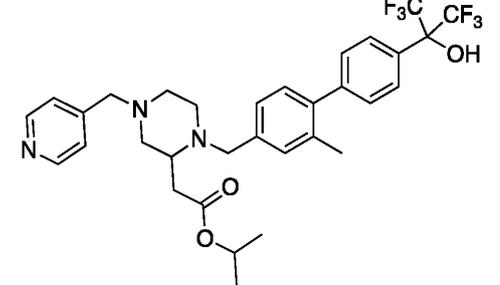
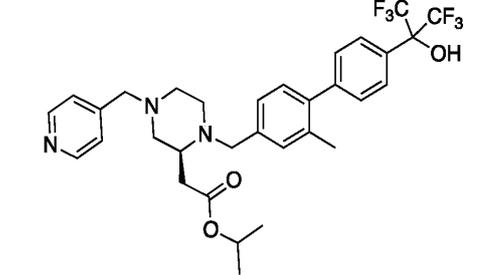
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
78		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo F usando 183
79		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo F usando 184
80		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo E usando 13
81		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo E usando 185
82		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo E usando 186

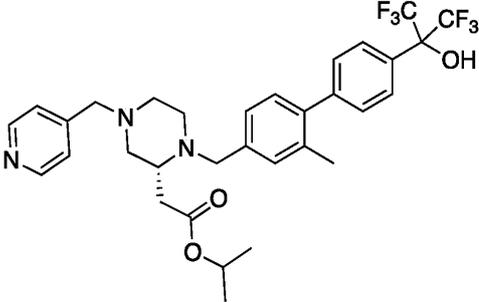
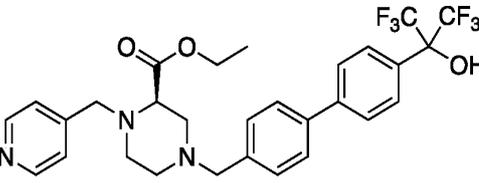
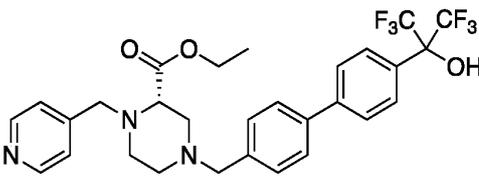
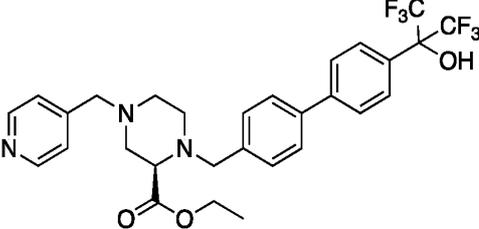
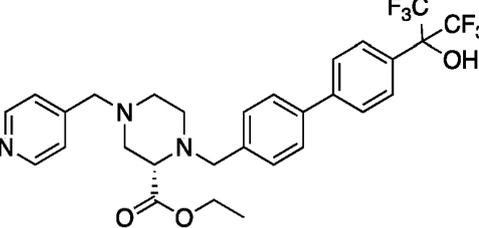
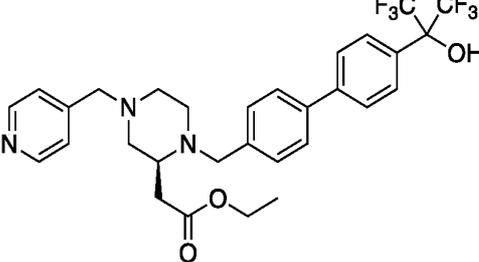
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
83		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo F usando 187
84		<i>(R)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo F usando 188
85		<i>(S)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo F usando 189
86		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo E usando 190
87		<i>(R)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo E usando 191
88		<i>(S)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de isopropilo	Protocolo E usando 192

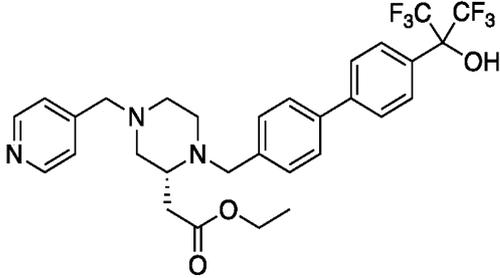
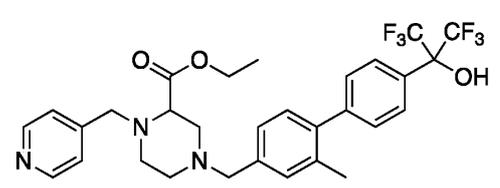
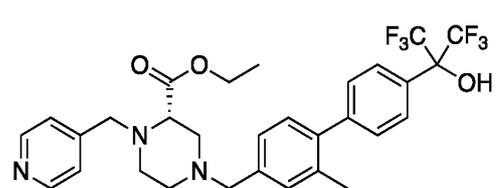
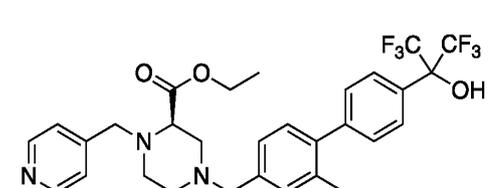
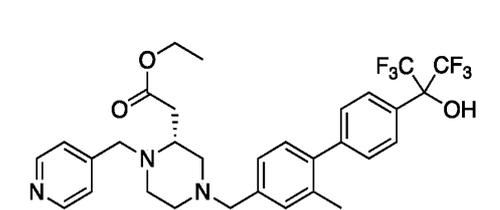
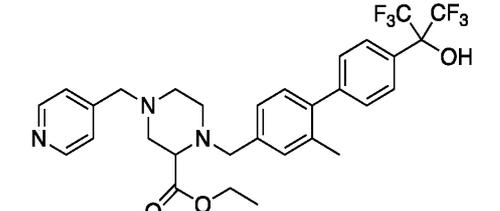
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
89		2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo F usando 193
90		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo F usando 50
91		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo F usando 194
92		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo E usando 195
93		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo E usando 196

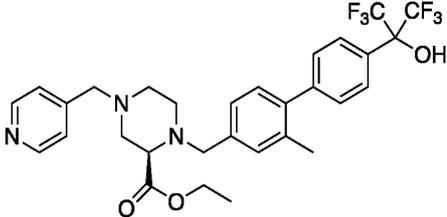
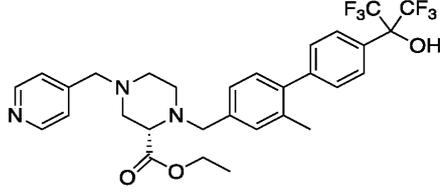
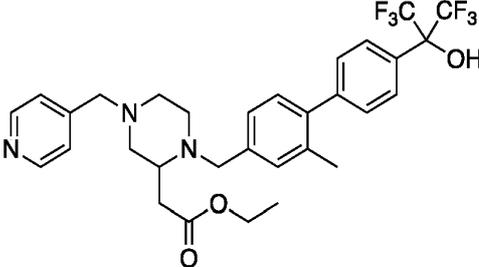
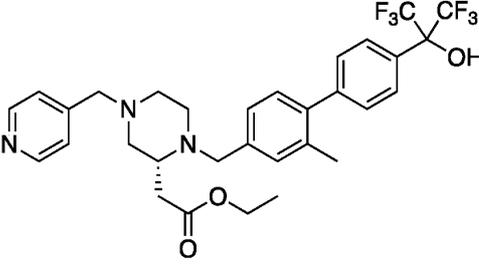
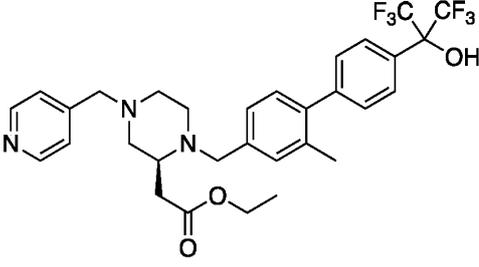
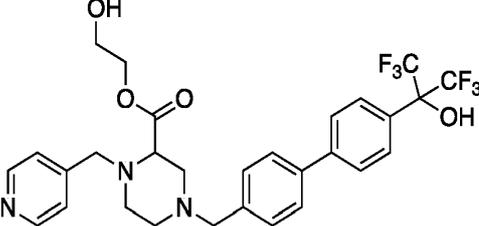
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
94		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de isopropilo	Protocolo E usando 197
95		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo C sustituyendo 36 por (R)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo
96		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo C sustituyendo 36 por (S)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo
97		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo A sustituyendo 5 por (R)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo
98		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo A sustituyendo 5 por (S)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 3-etilo
99		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo	Protocolo A sustituyendo 5 por (S)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
100		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo	Protocolo A sustituyendo 5 por (R)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> butilo
101		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo C sustituyendo 4 por el aldehído 34 y donde 5 es piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-etilo
102		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo C sustituyendo 4 por el aldehído 34 y donde 5 es (S)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-etilo
103		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo C sustituyendo 4 por el aldehído 34 y donde 5 es (R)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-etilo
104		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo	Protocolo C sustituyendo 4 por el aldehído 34 y donde 5 es (R)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
105		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo A sustituyendo 4 por el aldehído 34 y 5 es piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-etilo

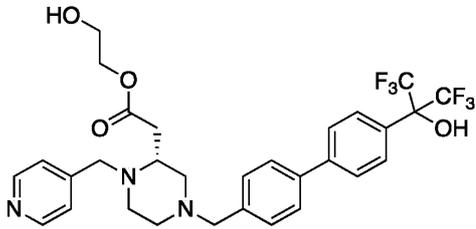
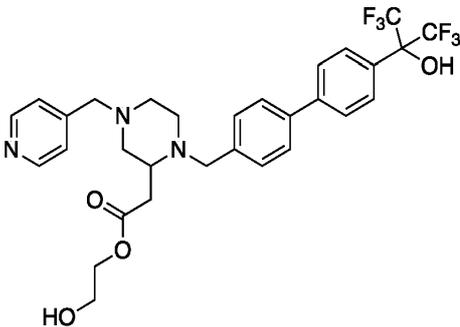
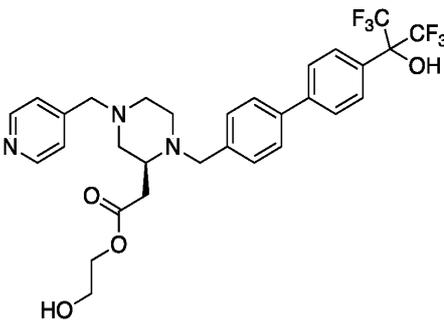
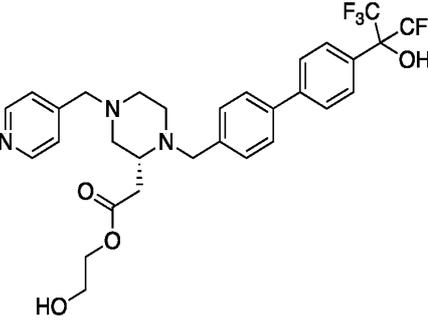
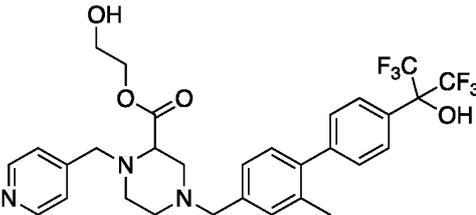
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
106		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo A sustituyendo 4 por el aldehído 34 y 5 es (R)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(<i>terc</i> -butilo) 3-etilo
107		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de etilo	Protocolo A sustituyendo 4 por el aldehído 34 y 5 es (S)-piperazina-1,3-dicarboxilato de 1-(<i>terc</i> -butil) 3-etilo
108		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo	Protocolo A sustituyendo 4 por el aldehído 34 y 5 es 3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
109		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo	Protocolo A sustituyendo 4 por el aldehído 34 y 5 es (R)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
110		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de etilo	Protocolo A sustituyendo 4 por el aldehído 34 y 5 es (S)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
111		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 20

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
112		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 179
113		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 180
114		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 12
115		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 181
116		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 182
117		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 183

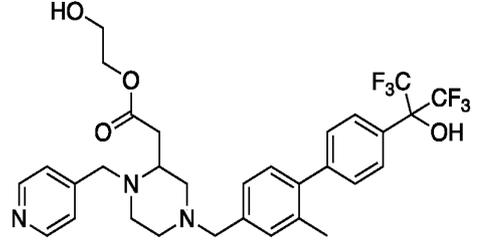
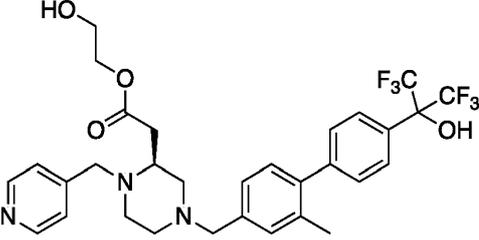
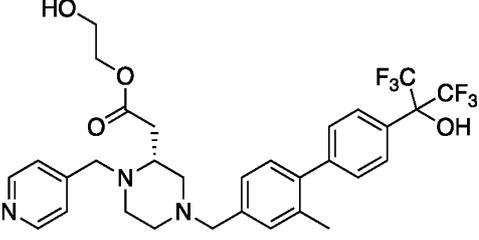
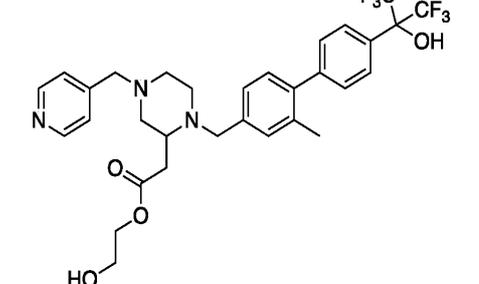
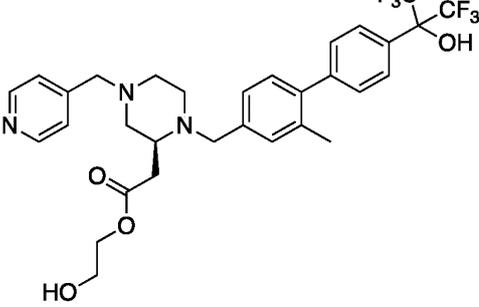
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
118		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 184
119		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 13
120		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 185
121		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 186
122		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 187

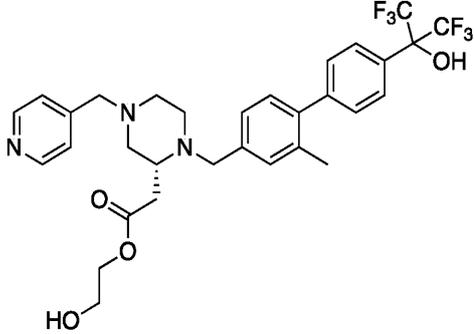
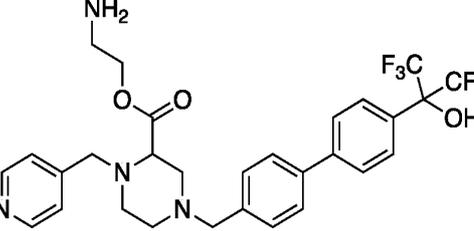
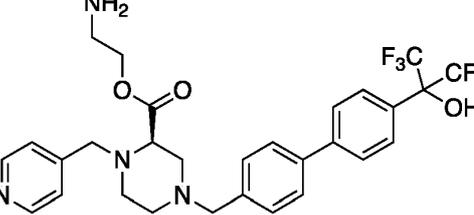
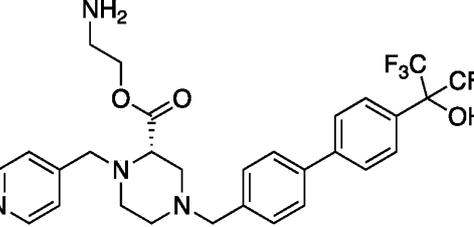
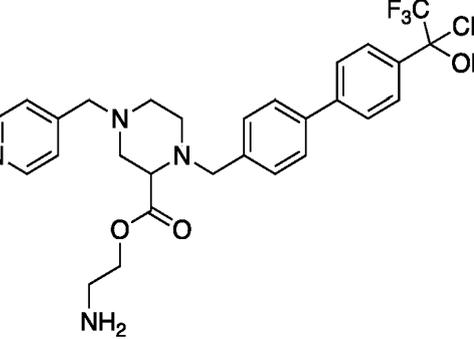
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
123		<i>(R)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 188
124		<i>(S)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 189
125		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 190
126		<i>(R)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 191
127		<i>(S)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 192

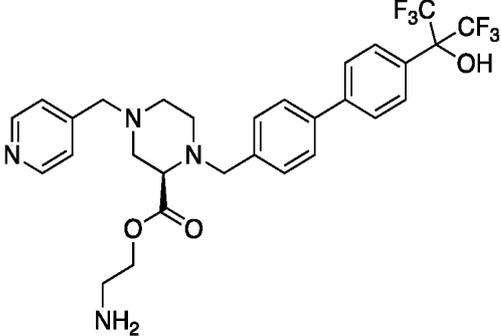
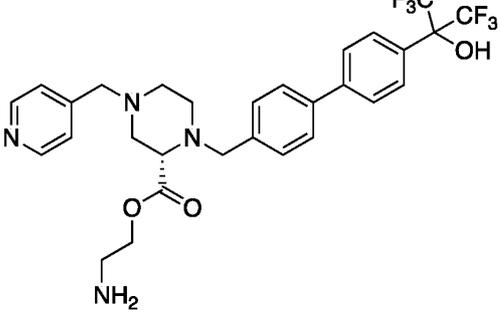
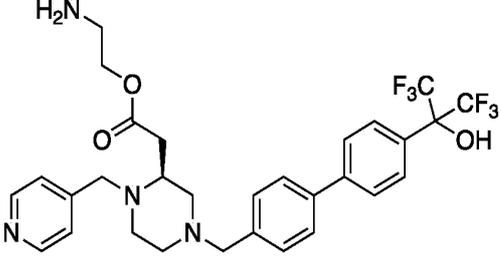
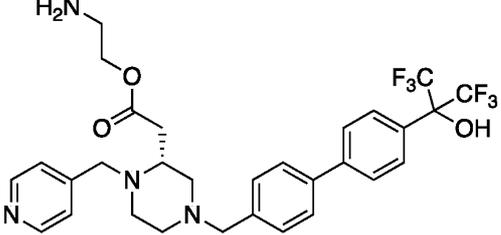
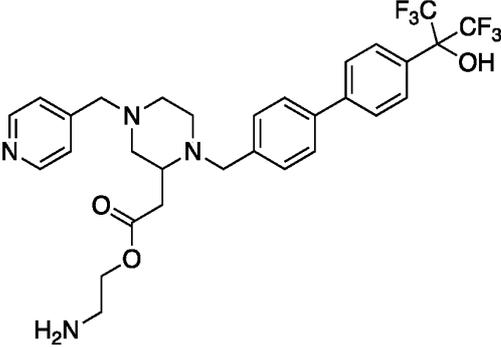
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
128		2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 193
129		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 50
130		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo F usando 194
131		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 195
132		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-hidroxi-etilo	Protocolo E usando 196
133		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-	Protocolo E usando 197

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
	 <p>The structure shows a piperazine ring substituted with a 4-pyridylmethyl group and a 4-(4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)phenyl)methyl group. The piperazine nitrogen is also substituted with a 2-ethylhexafluoro-2-hydroxypropanoate group.</p>	il)acetato de 2-hidroxiethyl	
134	 <p>The structure is similar to the previous one, but the 2-ethylhexafluoro-2-hydroxypropanoate group is replaced by a 2-aminoethyl ester group.</p>	4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoethyl	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 20 como material de partida
135	 <p>The structure is identical to the previous one, but the stereochemistry at the chiral center is (R).</p>	<i>(R)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoethyl	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 179 como material de partida
136	 <p>The structure is identical to the previous one, but the stereochemistry at the chiral center is (S).</p>	<i>(S)</i> -4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoethyl	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 180 como material de partida
137	 <p>The structure is similar to the previous ones, but the 2-aminoethyl ester group is attached to the 4-position of the piperazine ring instead of the 2-position.</p>	1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-il)metil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoethyl	Protocolo E usando 12 como material de partida, seguido de la Etapa B del Ejemplo 17

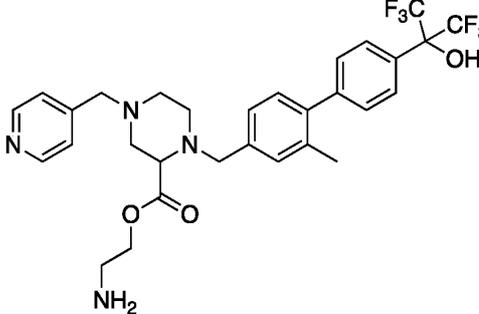
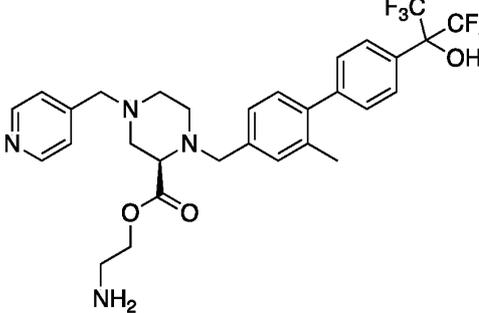
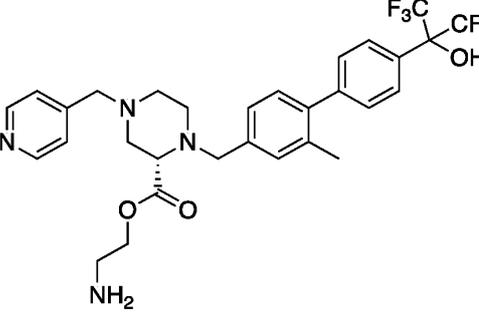
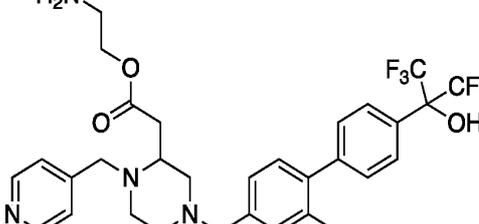
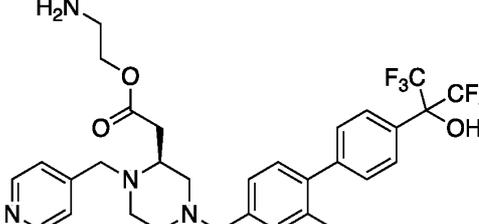
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
138		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 181 como material de partida, seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
139		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 182 como material de partida, seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
140		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 183 como material de partida
141		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 184 como material de partida
142		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 13 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17

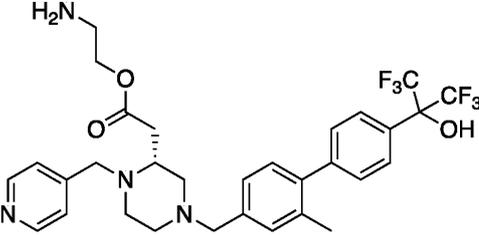
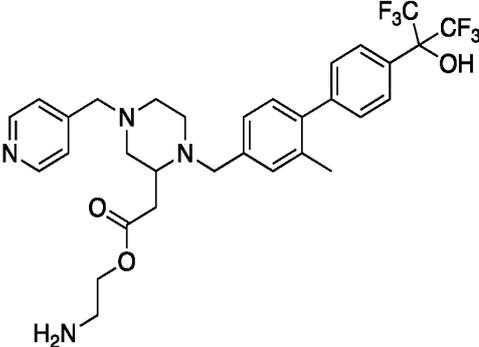
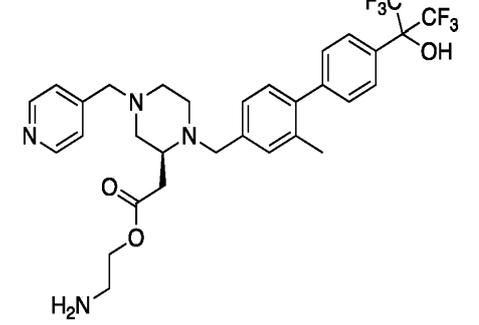
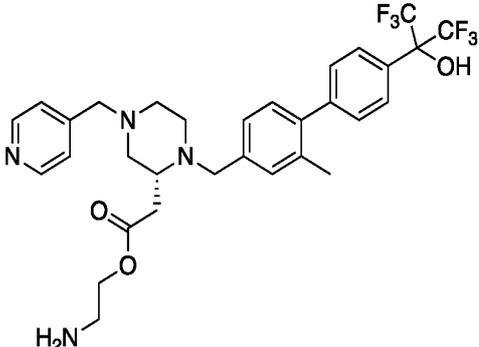
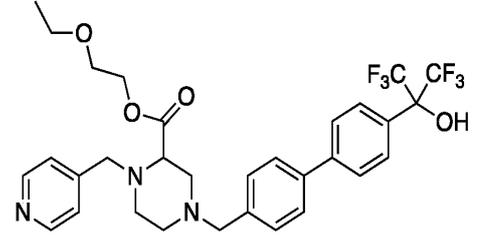
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
143		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 185 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
144		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 186 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
145		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 187 como material de partida
146		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 188 como material de partida
147		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 189 como material de partida

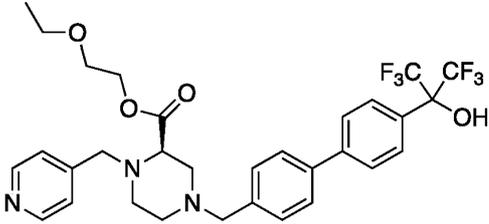
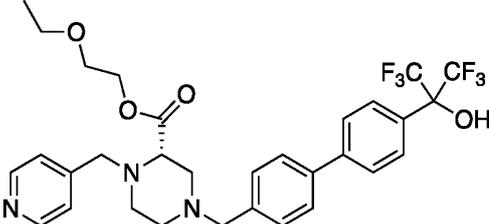
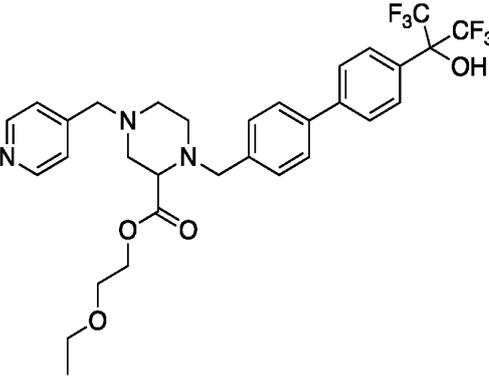
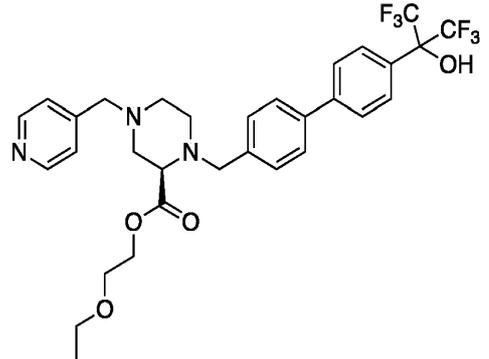
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
148		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 190 como material de partida
149		<i>(R)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 191 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
150		<i>(S)</i> -1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 192 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
151		2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 193 como material de partida
152		<i>(S)</i> -2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Método de síntesis descrito en el Ejemplo 17 usando 50 como material de partida
153		<i>(R)</i> -2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-	Método de síntesis

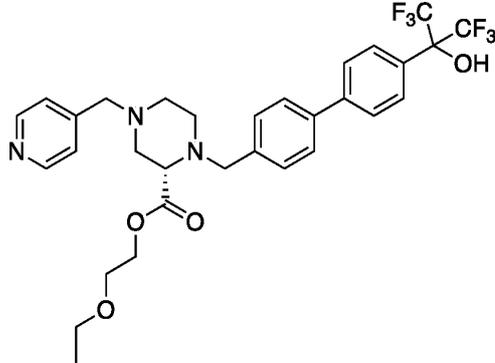
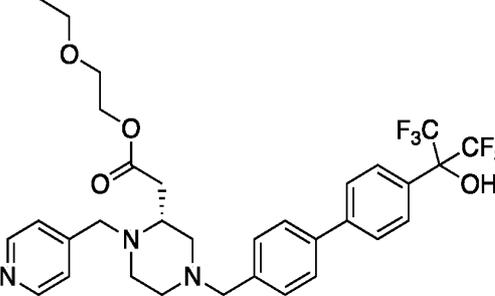
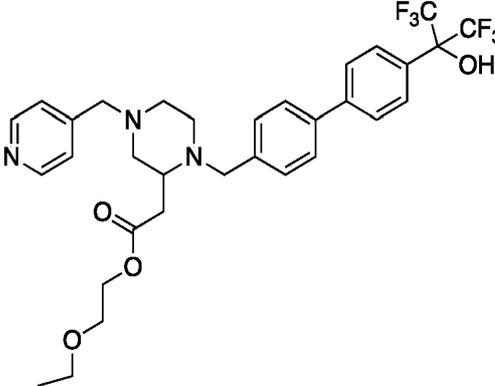
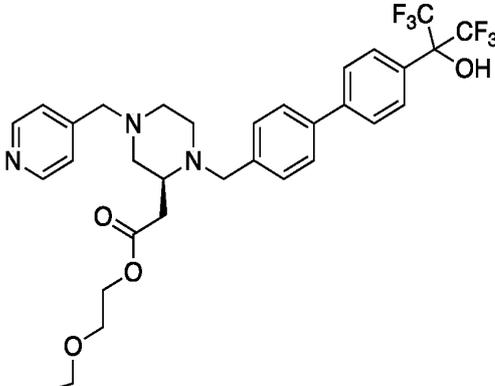
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
		hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	descrito en el Ejemplo 17 usando 194 como material de partida
154		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 195 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
155		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 196 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
156		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-aminoetilo	Protocolo E usando 197 seguido de la Etapa B del Ejemplo 17
157		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 20

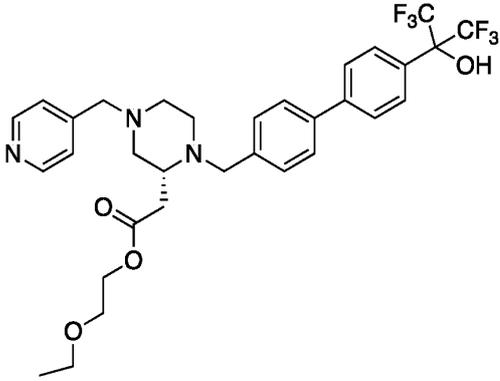
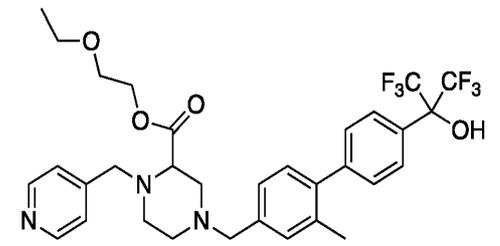
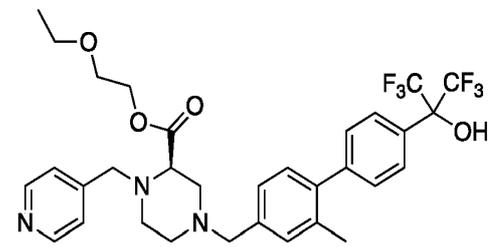
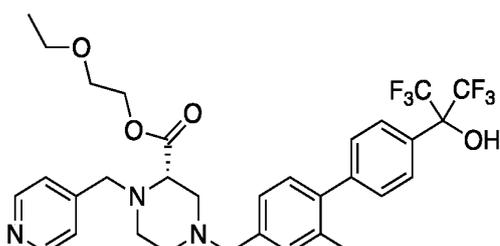
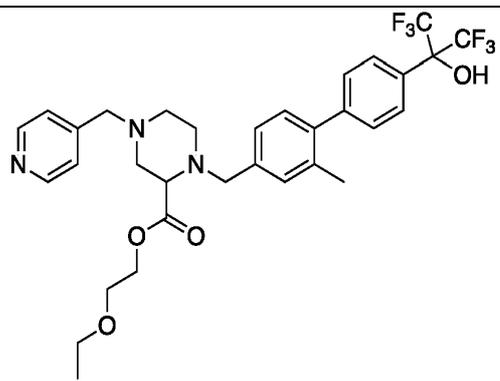
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
158		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 179
159		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 180
160		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 12
161		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 181

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
162		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 182
163		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato 2-etoxietilo	Protocolo F usando 184
164		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 13
165		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 185

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
166		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato 2-etoxietilo	Protocolo E usando 186
167		4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 187
168		(R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 188
169		(S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 189
170		1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 190

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
171		(R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 191
172		(S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxilato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 192
173		2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 193
174		(S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 50

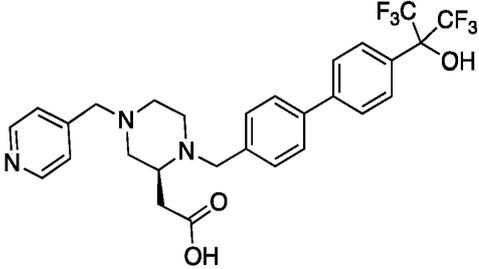
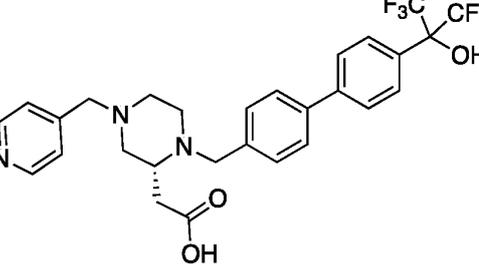
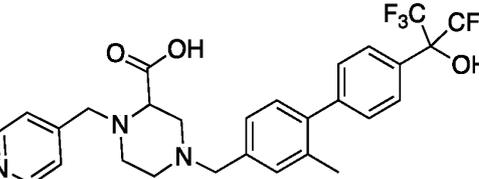
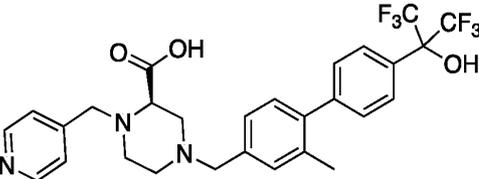
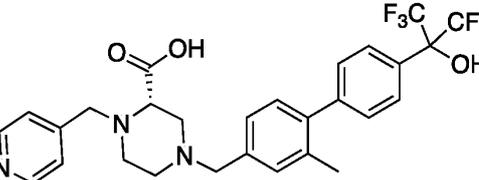
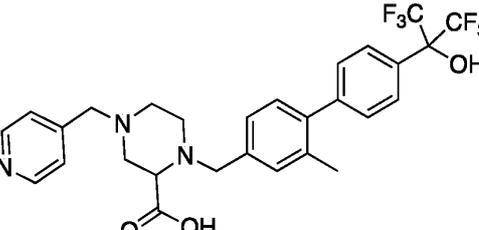
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
175		(R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo F usando 194
176		2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 195
177		(S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 196
178		(R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acetato de 2-etoxietilo	Protocolo E usando 189

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
179 (*)		Ácido (R)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo D usando 95
180 (*)		Ácido (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo D usando 96
181 (*)		Ácido (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo B usando 97
182 (*)		Ácido (S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo B usando 98
183 (*)		Ácido (S)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo D usando 48
184 (*)		Ácido (R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo D usando 49

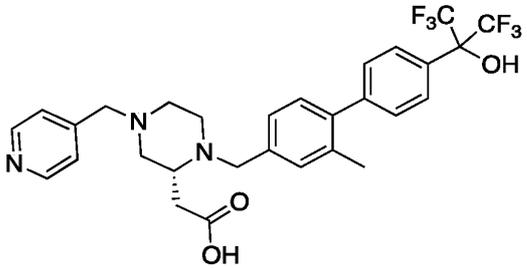
(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
185 (*)		Ácido (S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo B usando 99
186 (*)		Ácido (R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo B usando 100
187 (*)		Ácido 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo D usando 101
188 (*)		Ácido 4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo D usando 103
189 (*)		Ácido (S)-4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo D usando 102
190 (*)		Ácido 1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo B usando 105

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
191 (*)		Ácido (R)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo B usando 106
192 (*)		Ácido (S)-1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-2-carboxílico	Protocolo B usando 107
193 (*)		Ácido 2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo D usando 18
194 (*)		Ácido (R)-2-(4-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo D usando 104
195 (*)		Ácido 2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo B usando 108
196 (*)		Ácido (S)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo B usando 110

(continuación)

Compuesto N.º	Estructura	Nombre del compuesto	Protocolo de síntesis/intermedios que han de utilizarse
197 (*)		Ácido (R)-2-(1-((4'-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-2-il)acético	Protocolo B usando 109

Ejemplo 25: Ensayo de unión del ligando Gal4

El ensayo de unión al ligando de ROR γ humano se realizó en un formato de 96 pocillos. Los dominios de unión al ADN N-terminal (DBD) de los receptores ROR γ y ROR γ t nativos se han sustituido por los de la levadura GAL4-DBD y ROR γ se expresa de forma constitutiva en la estirpe celular. Puede detectarse tanto actividad agonista como agonista inversa. Se diluyeron en serie 1:3 soluciones madre de compuestos 10 mM con DMSO y después se diluyeron con los medios provistos para generar 10 puntos de titulación de 60 μ M a 3 nM. Estas condiciones de tratamiento se añadieron a las placas como medios 2x en un volumen de 100 μ l. Cada placa incluye un control positivo con 10 puntos de titulación, así como 6 pocillos de control negativo solo con vehículo. Se descongelaron células indicadoras rápidamente y se añadieron a las placas en un volumen de 100 μ l. Las placas se incubaron durante 24 h en una incubadora de CO₂ incubadora al 5 % humidificada a 37 °C. El medio se retiró antes de la adición de Sustrato de Detección a temperatura ambiente. Después de 5 minutos de incubación, la luminiscencia se cuantificó en un lector de placas de luminiscencia.

Tabla 2. Valores de CI₅₀ para agonistas inversos de ROR γ t en el ensayo de fusión de ROR γ t Gal.

Compuesto	ROR γ t (CI ₅₀)	Compuesto	ROR γ t (CI ₅₀)
9	A	29	NP
10	A	30	A
12	B	31	A
13	B	32	A
17	A	33	B
18	A	35	A
20	C	47	A
21	C	48	A
24	C	49	A
25	NP	50	B
28	B	51	A

A: CI₅₀ < 1 μ M; B: CI₅₀ = 1-10 μ M; C: CI₅₀ > 10 μ M; NT: no sometido a ensayo

Ejemplo 26: Ensayo de diferenciación de Th17 de linfocitos T CD4 primarias de ratón Gal4

Se estimularon linfocitos primarios de ratón y se cultivaron en condiciones de polarización de TH₁₇. Los linfocitos T CD4 se diferencian en linfocitos TH₁₇ expresando ROR γ t y produciendo citocinas controladas por este regulador de la transcripción maestro, tales como IL-17A. En presencia de agonistas inversos de ROR γ t, se inhibe la diferenciación celular a TH₁₇ y la reducción de la producción de IL-17A se correlaciona cuantitativamente con la eficacia de la inhibición de ROR γ t.

Las placas de cultivo de tejidos de 24 pocillos se recubrieron con anti-CD3 de ratón 2 μ g/ml durante la noche a 4 °C y se lavaron con PBS después de la incubación. Se añadió una suspensión de células individuales de esplenocitos de ratones C57BL/6 a las placas a razón de 2x10⁶ células/pocillo en un volumen de 250 μ l. Se añadieron soluciones madre de compuestos diluidas con medios a los pocillos en una concentración de 4x y un volumen de 250 μ l. Se añadieron cócteles de polarización de Th17 (concentración final anti-CD28 10 μ g/ml, anti-IL-4 5 μ g/ml, anti-IFN γ 5 μ g/ml, anti-IL-2 1 μ g/ml, rIL-6 40 ng/ml, rTGF- β 1 10 ng/ml) a los pocillos a una concentración de 2x en un volumen de 500 μ l y las células se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 % humidificada durante 4 días. El 4^{to} día, se añadieron a cada pocillo 2 μ l de cóctel de estimulación celular 500x (PMA/I) con inhibidor del transportador de Golgi durante 3 horas antes de recoger las células para la tinción de citocinas intracelulares. Las células se tiñeron para IL-17, IFN- γ y colorante de viabilidad. En la Figura 1 se muestra la inhibición de la diferenciación de linfocitos Th17 con una reducción de las células IL-17A+ en un 50 % en presencia de un compuesto (Compuesto B) a 1,25 μ M durante 3 días.

Ejemplo 27: Farmacocinética en ratas

Se investigó la farmacocinética plasmática de los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) en ratas macho Sprague Dawley después de una única administración intravenosa y una formulación oral diferente, con tres ratas en cada grupo de dosificación. Los compuestos se formularon en una solución que comprendía NMP al 2,5 %, Solutol HS-15 al 5 % y solución salina normal al 92,5 % a una dosis de 1 mg/kg para i.v., y en una formulación de solución de ácido cítrico (solución al 6 % p/v en agua OI) a una dosis de 10 mg/kg para la v.o. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 60 µl) a las 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h (i.v.) y a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 h (v.o.) con K₂EDTA como anticoagulante. Las muestras de plasma se separaron mediante centrifugación de sangre completa y se almacenaron por debajo de -70 °C hasta el bioanálisis. Todas las muestras se procesaron para el análisis mediante precipitación de proteínas usando acetonitrilo (ACN) y se analizaron con el método CL/EM/EM adecuado para el propósito. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando la herramienta de análisis no compartimental de Phoenix WinNonlin (Versión 6.3).

La Figura 2 muestra el gráfico farmacocinético de un compuesto (Compuesto A). Después de una única administración intravenosa a ratas a una dosis de 1 mg/kg, el Compuesto A mostró un aclaramiento plasmático elevado (90,01 ml/min/kg, el flujo sanguíneo normal del hígado en ratas = 55 ml/min/kg) con una semivida de eliminación media de 0,58 h. El V_{ee} fue 4,2 veces más que el volumen normal de agua corporal total (0,7 l/kg). Las concentraciones plasmáticas del metabolito desactivado del Compuesto A fueron cuantificables hasta 12 h.

Después de una administración oral única a ratas macho Sprague Dawley a una dosis de 10 mg/kg, las concentraciones plasmáticas del Compuesto A fueron cuantificables hasta 8 h con una T_{máx} media de 1,67 h. La biodisponibilidad de la solución oral fue del 27 %. Las concentraciones plasmáticas del metabolito desactivado del Compuesto A fueron cuantificables hasta 24 h con una T_{máx} media a las 2 h.

Ejemplo 28: Eficacia *in vivo* en el modelo de psoriasis inducida por imiquimod (IMQ) en ratones

Los compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) se sometieron a ensayo en el modelo de psoriasis inducida por imiquimod (IMQ) en ratones para determinar su eficacia *in vivo* como agentes tópicos. Se permitió que ratones Balb/c hembra de 8-10 semanas de edad se aclimataran durante al menos siete días antes del inicio del experimento. Durante este período, los ratones se observaron a diario en busca de signos clínicos. Los animales se aleatorizaron al grupo de estudio el día cero (D0) antes de la anestesia y se retiró completamente el pelo del lomo usando una crema depilatoria. Un grupo de animales sirvió como control no tratado previamente (sin tratar). Para los tres grupos restantes, se administró una dosis tópica diaria de 62,5 mg de una preparación en crema que contiene imiquimod al 5 %: 47 mg en el lomo sin pelo de los ratones y 15,5 mg en la oreja derecha para establecer un modelo de psoriasis inducida por IMQ. Los animales se trataron con formulación de etanol al 4 % p/p, DMI al 15 %, BHT al 0,5 % (sólido), propilenglicol al 5 %, glicerol al 8,5 %, HPC (sólido) al 10 % y PEG400 al 57 % (en el grupo de control de vehículo), compuestos representativos de Fórmula (Ia) o (Ib) al 0,3, 1, 3 % (p/v) formulados en vehículo (en el grupo de estudio) o clobetasol convencional (en el grupo de control positivo), a diario durante 5 días, 4 horas antes de la aplicación de IMQ. La gravedad de la psoriasis se controló y se calificó a diario usando un sistema de puntuación humano modificado, el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés), que consiste en medidas para el eritema, el descamado y el grosor del oído y de la piel. Al final del período de estudio, 24 horas después de la dosificación final, todos los animales fueron sacrificados humanitariamente, y el patólogo realizó una puntuación histopatológica ciega en secciones de tejido teñidas con H&E de la oreja y el lomo.

Las Figuras 3-6 muestran los resultados de eficacia *in vivo* obtenidos a partir del tratamiento con un compuesto (Compuesto A) en este modelo de psoriasis. Se encontró que todos los animales tratados con el Compuesto A eran normales y activos (sin signos de irritación de la piel, sin cambios en la postura, la marcha y la respuesta al comportamiento de manipulación, sin secreciones y excreciones, presentación de movimiento corporal normal) durante el período de tratamiento. No se encontró morbilidad ni mortalidad. El grupo de control de vehículo tratado con IMQ mostró un aumento significativo en la puntuación total de psoriasis con eritema, descamación y aumento de grosor pronunciados. Las secciones histológicas de la piel del lomo y la oreja mostraron una infiltración inmune masiva, hiperqueratosis y formación de pústulas. El pretratamiento con clobetasol disminuyó significativamente la puntuación de psoriasis, el grosor de la piel de la oreja y el lomo, así como la puntuación histopatológica. El pretratamiento con Compuesto A mostró una disminución dependiente de la dosis de las tres lecturas (la dosis del 1 % del Compuesto A no se muestra en las figuras). Las respuestas del grupo tratado con dosis altas del Compuesto A (dosis del 3 % del Compuesto A) no son estadísticamente diferentes de las respuestas del tratamiento con clobetasol.

Ejemplo 29: Ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de los Compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib) en pacientes con psoriasis de leve a moderada

El propósito de este ensayo en fase II es investigar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de una administración tópica de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en pacientes con psoriasis de leve a moderada.

Pacientes: Los sujetos elegibles serán hombres y mujeres mayores de 18 años.

Criterios:

Criterios de inclusión:

- 5
- Diagnóstico clínico de psoriasis en placas durante al menos seis meses con múltiples áreas tratables (es decir, la lesión no solo debe estar en la cara, el cuero cabelludo, los genitales o pliegues cutáneos) de psoriasis en
 - 10 placas que cubran menos del 10 % del área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) total, área afectada en la extremidad y/o el tronco ≥ 1 % de BSA. Un Área de Placa Diana (TPA, por sus siglas en inglés) ≥ 9 cm², con una Puntuación de la Gravedad de Placas Diana (TPSS, por sus siglas en inglés) ≥ 5 y una subpuntuación de induración ≥ 2 .
 - Los participantes masculinos deben pesar ≥ 50 kg, las participantes femeninas deben pesar ≥ 45 kg; El IMC debe estar entre 19 y 28 kg/m² (inclusive)
 - 15 • En buena salud, sin antecedentes de enfermedades de los órganos principales y sin anomalías encontradas en el examen físico y signos vitales
 - No alérgicos, sin antecedentes conocidos de alergia a fármacos
 - Los hombres y mujeres en edad fértil deben aceptar usar una pauta anticonceptiva acordada por el médico durante el ensayo. Las mujeres que toman anticonceptivos hormonales deben continuar usando el mismo anticonceptivo hormonal que usaron en los últimos 3 meses, con la misma vía de administración y la misma dosis durante el estudio
 - 20 • Haber firmado un consentimiento informado por escrito antes de ingresar al estudio.

Criterios de exclusión:

- 25
- Psoriasis en gotas, psoriasis punteada, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular, artritis psoriásica
 - Cualquier enfermedad dermatológica que pueda interferir con la evaluación clínica de la psoriasis o poner en peligro al sujeto, o tener otra enfermedad dermatológica grave distinta de la psoriasis
 - Haber recibido tratamientos subyacentes antes de ingresar al ensayo:
 - 30 Tratamiento tópico antipsoriasis en 2 semanas, por ejemplo, corticoesteroides, ácido retinoide, antranol, alquitranes, queratolíticos. Tratamiento con análogos de vitamina D o inmunorregulador local en 4 semanas; Emoliente o cosmético en 24 horas; Cualquier vacuna contra la psoriasis, o haber participado en algún ensayo de vacuna contra la psoriasis; Tratamiento biológico en 12 semanas, por ejemplo, Alefacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab, Efalizumab; Cualquier fototerapia o tratamiento sistémico en 4 semanas, por ejemplo, corticoesteroides, metotrexato, ácidos retinoides, ciclosporina; Exposición prolongada a la luz UV natural o artificial, o tendrá dicha exposición; Uso de un fármaco que se sabe que daña cierto órgano en 12
 - 35 semanas; Participó en cualquier ensayo clínico en 4 semanas o tiene planes de participar en cualquier ensayo durante el período de tratamiento;
 - Cualquier antecedente clínicamente significativo de enfermedad del sistema nervioso central, cardíaco, hepático, renal, gastrointestinal, respiratorio, metabólico o musculoesquelético, u otra afección patológica/fisiológica que pueda alterar el resultado del ensayo
 - 40 • Alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total >1.5 Límite Superior Normal (LSN), creatinina $>$ LSN
 - Antecedentes de hipotensión postural o enfermedades alérgicas (asma, urticaria, dermatitis atópica o rinitis)
 - Enfermedad pulmonar demostrada por examen de rayos X de tórax
 - 45 • Física o mentalmente discapacitados
 - Positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), hepatitis C o prueba anti-VIH
 - Ser alérgico al principio activo o excipiente del producto en investigación
 - Fumador excesivo (> 10 cigarrillos por día) o consumo excesivo de alcohol (> 15 g de alcohol absoluto por día, igual a 450 ml de cerveza, 150 ml de vino o 50 ml de licor chino bajo en alcohol)
 - 50 • Consumo excesivo de té, café o bebida que contenga cafeína (>8 vasos por día)
 - Abuso de fármacos
 - Cumplimiento deficiente
 - En período de gestación o lactancia
 - Otro sujeto que a juicio del investigador no sea apto para la inscripción.

Diseño del estudio:

- 55
- Distribución: Aleatorizada
 - Clasificación de los criterios de valoración: Estudio de seguridad
 - 60 • Modelo de intervención: Asignación paralela
 - Enmascaramiento: Doble anonimato (Sujeto, Investigador)
 - Finalidad principal: Tratamiento

Medidas de los resultados principales:

- 65
- Seguridad en pacientes con psoriasis de leve a moderada:

Incidencia y gravedad de los Eventos Adversos (EA), Exámenes físicos, Signos vitales (temperatura, frecuencia cardíaca (FC), PA y respiración); Evaluaciones de laboratorio clínico (química sérica, hematología, proteína C-reactiva, análisis de heces y orina); ECG

5 Medidas de los resultados secundarios:

- Reacciones cutáneas relacionadas con la tolerancia en pacientes con psoriasis de leve a moderada en el sitio de tratamiento: Irritación de la piel y observación de alergias (incluyendo enrojecimiento, hinchazón, erupciones, picor, dolor) registrado por grados

10

Medidas de los otros resultados:

- Gravedad de la lesión

Eritema, escaras, grosor del sitio diana en pacientes con psoriasis de leve a moderada

15

- Área de la lesión [Marco temporal: 28 días] [Designado como problema de seguridad: No]
- Puntuaciones del índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 28 días] [Designado como problema de seguridad: No]

20

- Evaluación global del médico (EGM) en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 28 días] [Designado como problema de seguridad: No]

25

- Índice de calidad de vida en dermatología (ICVD) en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 28 días] [Designado como problema de seguridad: No]

- Concentración máxima observada en el tiempo (tmáx) de una dosis única de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en crema en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 12 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

30

- Concentración plasmática máxima (Cmáx) de una dosis única de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en crema para pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 12 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

- Área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ABC) de una dosis única de un Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en Crema desde cero (0) horas hasta el tiempo (t) en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 12 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

35

- Área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ABC) de una dosis única de un Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en Crema desde cero (0) horas hasta el infinito (∞) en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 12 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

40

- Semivida (t1/2) de una dosis única de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en crema en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 12 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

- Concentración máxima observada en el tiempo (tmáx) de una dosis repetida de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en crema en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 24 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

45

- Concentración plasmática máxima estable (Cmáx) de una dosis repetida de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en crema para pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 24 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

- Área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ABC) de una dosis repetida de un Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en Crema desde cero (0) horas hasta el tiempo (t) en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 24 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

50

- Área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (ABC) de una dosis repetida de un Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en Crema desde cero (0) horas hasta el infinito (∞) en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 24 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

- Semivida (t1/2) de una dosis repetida de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) en crema en pacientes con psoriasis de leve a moderada [Marco temporal: 24 horas] [Designado como problema de seguridad: No]

Brazos	Intervenciones asignadas
Parte experimental: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 1-Parte experimental 8 con psoriasis de leve a moderada para recibir el Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 0,5 % en Crema, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 0,5 % en Crema dos veces al día Otro nombre: no hay otro nombre
Comparador de placebo: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 1-Placebo 2 con psoriasis de leve a moderada para recibir un placebo equivalente, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de placebo dos veces al día Otro nombre: Crema en blanco
Parte experimental: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 2-Parte experimental 8 con psoriasis de leve a moderada para recibir el Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 1,0 % en Crema, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 1,0 % en Crema dos veces al día Otro nombre: no hay otro nombre

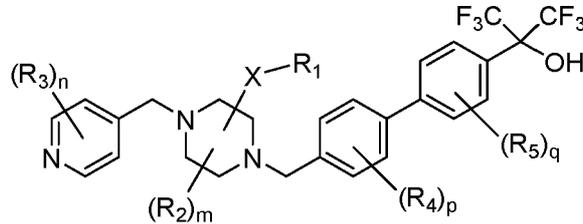
(continuación)

Brazos	Intervenciones asignadas
Comparador de placebo: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 2-Placebo 2 con psoriasis de leve a moderada para recibir un placebo equivalente, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de placebo dos veces al día Otro nombre: Crema en blanco
Parte experimental: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 3-Parte experimental 8 con psoriasis de leve a moderada para recibir el Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 2,0 % en Crema, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 2,0 % en Crema dos veces al día Otro nombre: no hay otro nombre
Comparador de placebo: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 3-Placebo 2 con psoriasis de leve a moderada para recibir un placebo equivalente, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de placebo dos veces al día Otro nombre: Crema en blanco
Parte experimental: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 4-Parte experimental 8 con psoriasis de leve a moderada para recibir el Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 4,0 % en Crema, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de Compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) al 4,0 % en Crema dos veces al día Otro nombre: no hay otro nombre
Comparador de placebo: Se aleatorizarán pacientes de la Cohorte 4-Placebo 2 con psoriasis de leve a moderada para recibir un placebo equivalente, aplicado dos veces al día durante 4 semanas consecutivas. El fármaco se aplicará por vía tópica en el sitio de la psoriasis.	Fármaco: Administración tópica de placebo dos veces al día Otro nombre: Crema en blanco

Los ejemplos y realizaciones que se describen en el presente documento son solo con fines ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



5

Fórmula (Ia);

en la que:

10

X es un enlace, alquileno C₁-C₆ o heteroalquileno C₁-C₆;

R₁ es -C(=O)OR₆;

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

15

cada R₃, cada R₄ y cada R₅ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₆ es alquilo C₁-C₆ o -alquil C₁-C₆-Y-R₉;

Y es -O-, -S- o -N(R₁₀)-

20

cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R₈ es independientemente alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

25

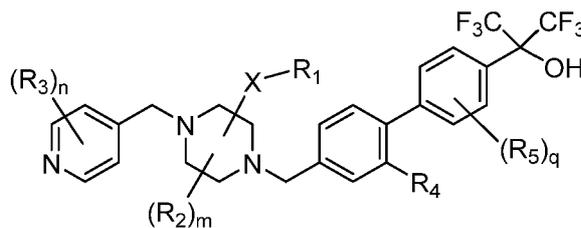
p es 0, 1, 2, 3 o 4; y

q es 0, 1, 2 o 3;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (Ib):



35

en la que:

X es un enlace, alquileno C₁-C₆ o heteroalquileno C₁-C₆;

R₁ es -C(=O)OR₆;

40

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

45

cada R₅ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -OR₇, -N(R₇)₂, -CN, -C(=O)R₈, -C(=O)OR₇, -C(=O)N(R₇)₂, -NR₇C(=O)R₈, -NR₇SO₂R₈, -SO₂R₈ o -SO₂N(R₇)₂;

R₆ es alquilo C₁-C₆ o -alquil C₁-C₆-Y-R₉;

Y es -O-, -S- o -N(R₁₀)-

cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

cada R₈ es independientemente alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y
 q es 0, 1, 2 o 3;

5

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

10

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R₆ es alquilo C₁-C₆.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R₁ es -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ o -C(=O)OCH(CH₃)₂.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde X es un enlace.

15

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde X es un alquileo C₁-C₆.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde X es -CH₂-.

20

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde m es 0, n es 0 y q es 0.

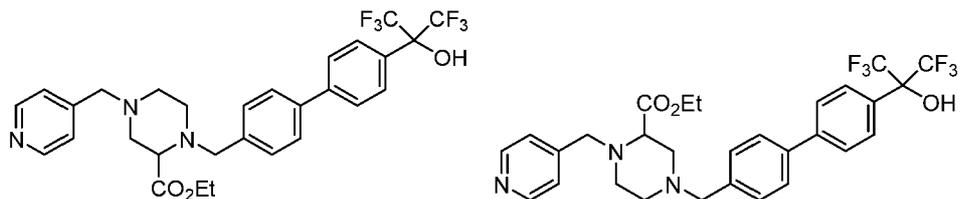
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde R₄ es hidrógeno.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde R₄ es alquilo C₁-C₆.

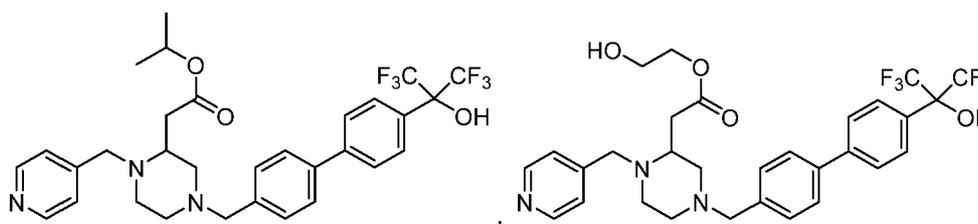
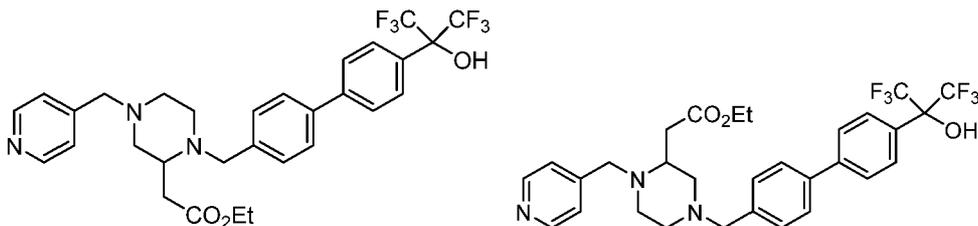
25

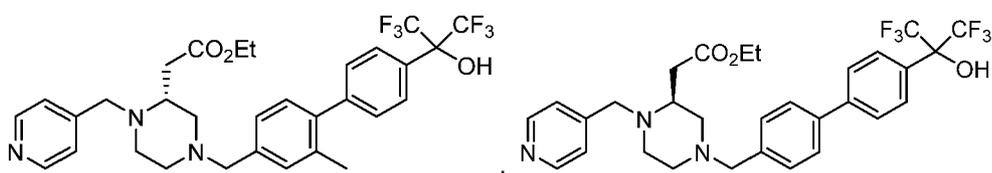
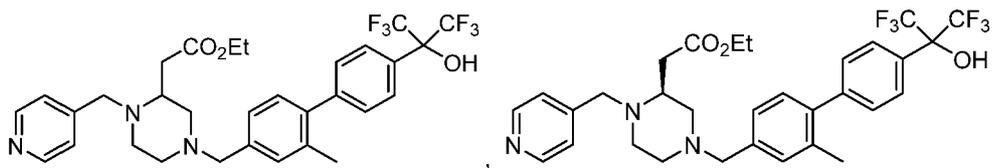
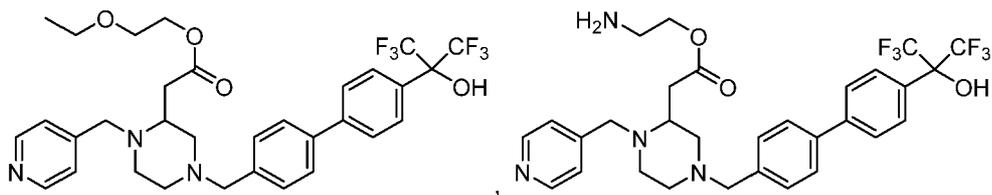
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en donde R₄ es -CH₃.

12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

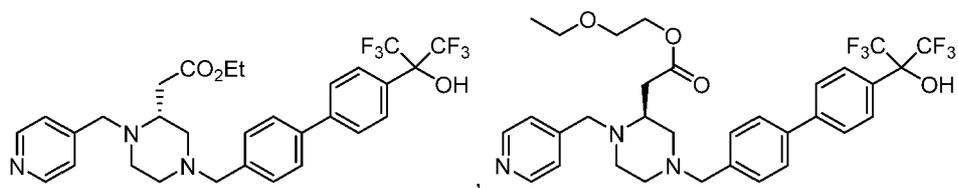


30



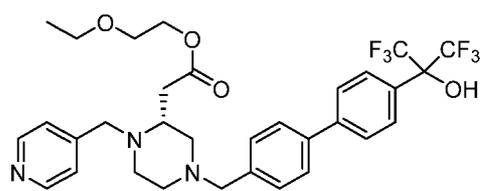


5



10

y



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 13. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente, un excipiente o un aglutinante farmacéuticamente aceptables y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12; o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección en un individuo que lo necesite, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección dérmica seleccionados entre el grupo que consiste en envejecimiento cutáneo, formación de cicatrices, psoriasis, dermatitis, eccema, urticaria, rosácea, quemaduras y acné.

Figura 1

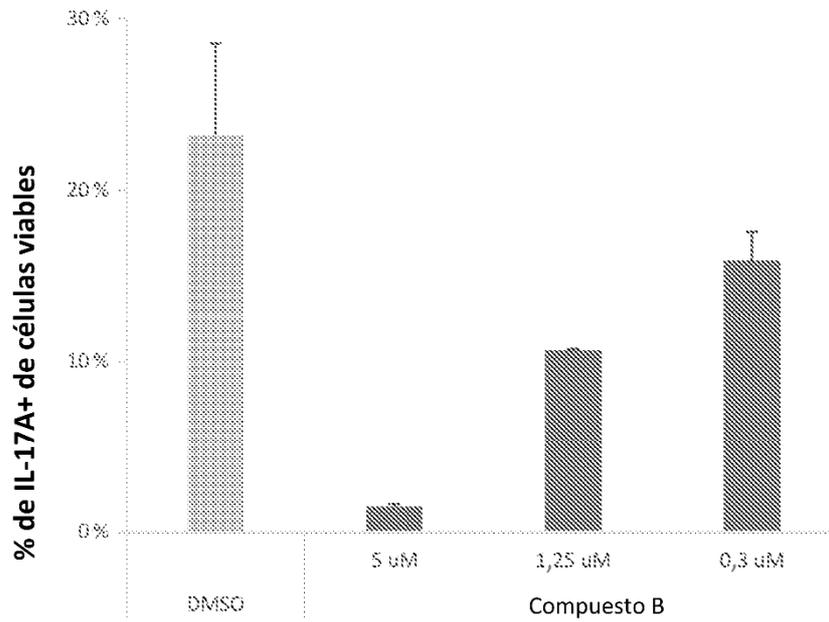


Figura 2

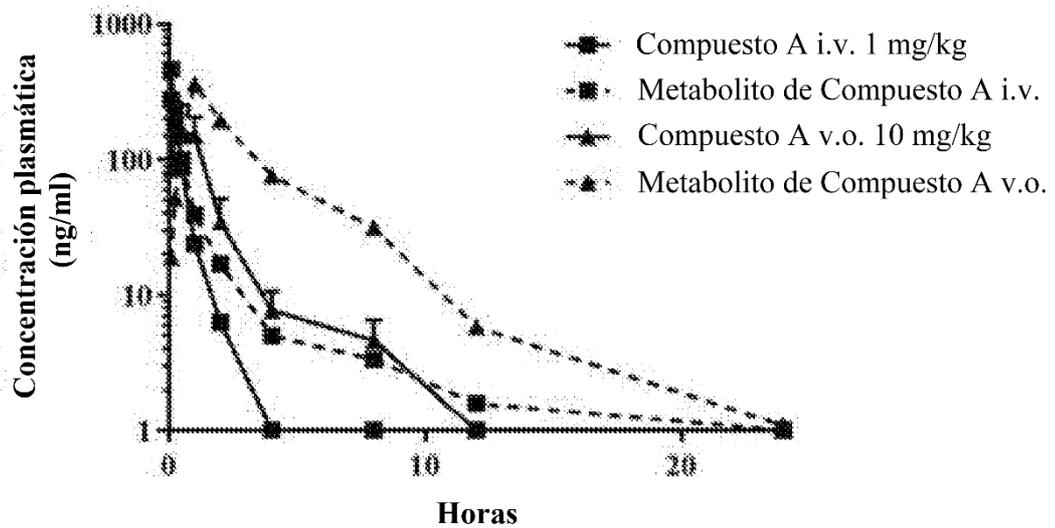


Figura 3

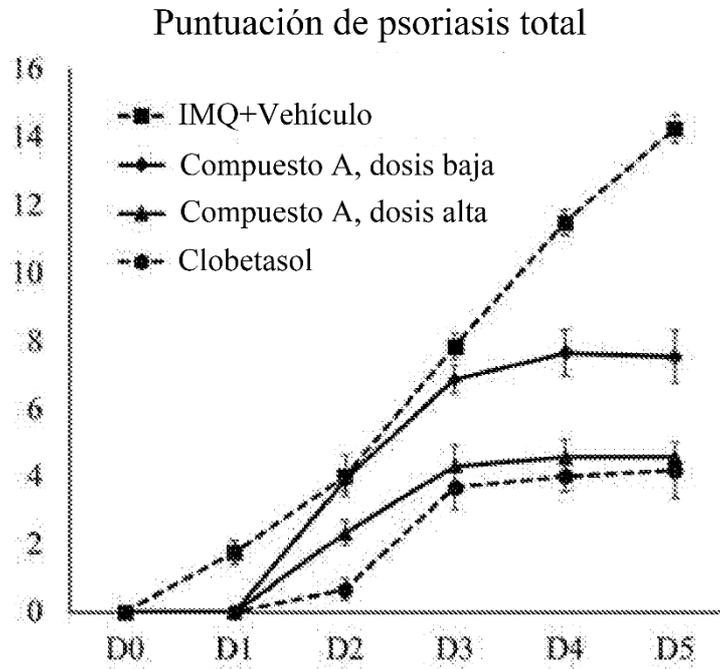


Figura 4

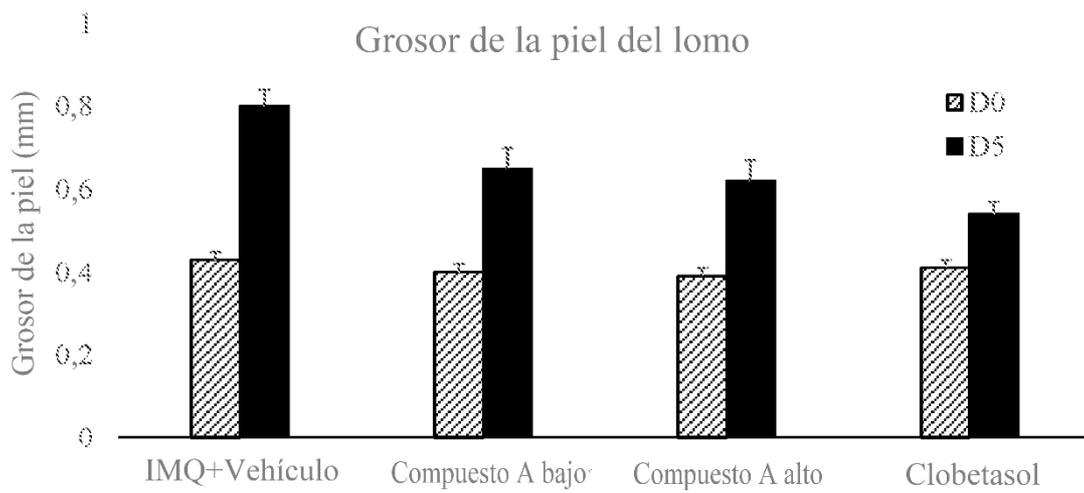


Figura 5

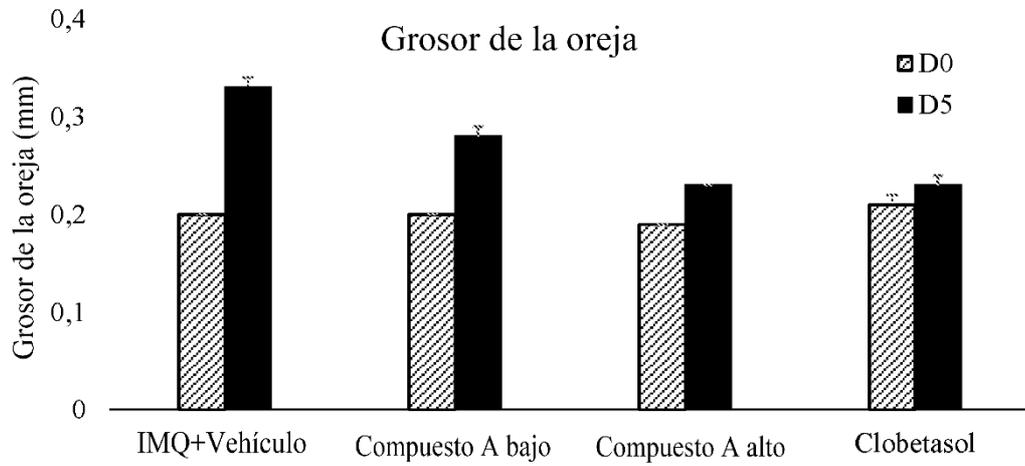


Figura 6

