


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137238-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:04:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 86

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-137238

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS
CON FENILO Y BENZODIOXINILO"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 409/14**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB Y BAYER
SCHERING PHARMA AG.**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA Y BERLÍN,
ALEMANIA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **04 NOV 2010**

(FORMA P 10)

Con. Pado Bayer
20-12-2010
No Exm

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137238- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:04:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB Y BAYER
SCHERING PHARMA AG.**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia y
Müllerstrasse 178, D-13353 Berlín,
Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia y Berlín, Alemania.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BERGER, Markus; DAHMEN, Jan; EDMAN, Karl; ERIKSSON,
Anders; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal;
KLINGS, EDT, Tomas; LEPISTO, Matti; NILSSON, Stenabritt y REHWINKEL,
Hartmut.**

Dirección: Müllerstrasse 178, D-13353 Berlín; AstraZeneca R&D Lund, S-221
87 Lund y AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suecia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2009/000267

Fecha: 20/05/09

Publicación Internacional No. WO 2009/142571 A1

Fecha: 26/11/09

6

Título (54)

"DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS CON FENILO Y BENZODIOXINILO"

7

Clasificación Internacional (51) C07D 409/14 A61P 29/00 , A61P 11/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US
US

(32) Fecha

20/05/08
14/07/08
15/01/09

(31) Número de Solicitud

61/054,616
61/080,312
61/144,776

9

Comprobante de Pago No. 10-83,052

Fecha: 05-10-2010

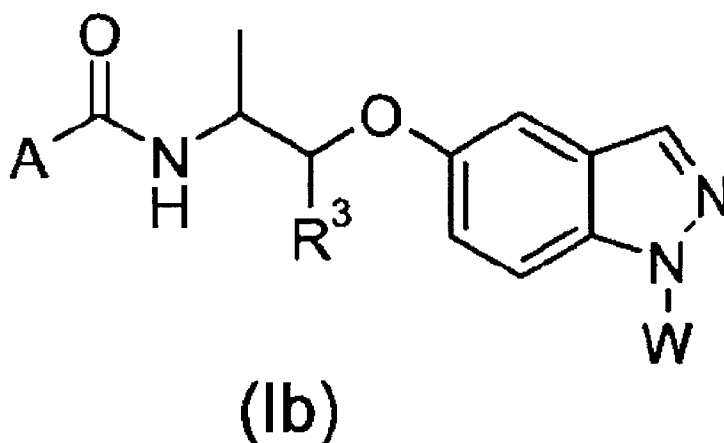
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. (Astrazeneca AB)
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,052
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137238-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:04:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647154	04/10/2010	23,736,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

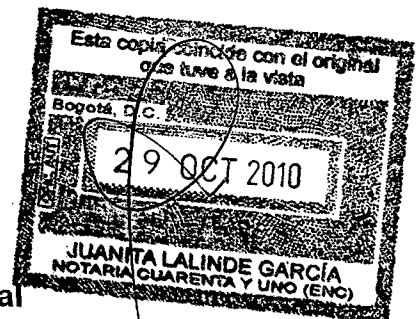
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES



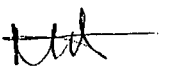
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

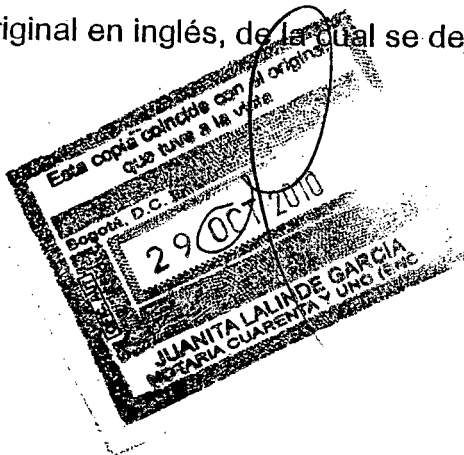
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Esta copia coincide con el original
que tuvo a la vista

Bogotá, D.C.

29 OCT 2010

JUANITA LAUNDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

250168
Nathaly Arancibia
C.A. FARMACIA ARANCIBIA
RECIBO DE DEPÓSITO
RECIBO DE DEPÓSITO

7

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

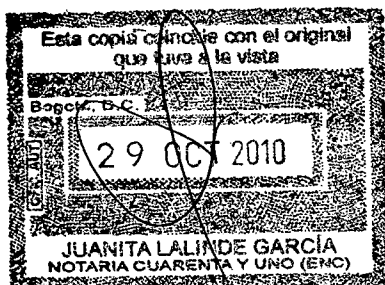
SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra



The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

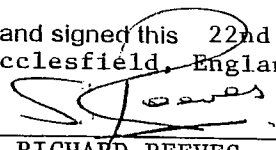
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehammen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehammen 9, SE-151 85 Sodertalje
Sweden

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8. Number/sous No G479981

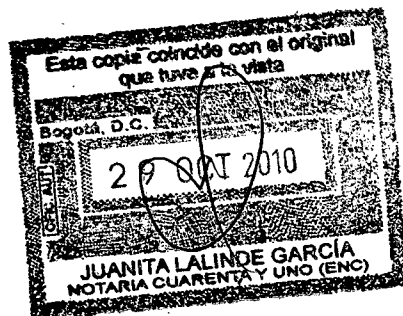
9. Stamp:
timbre:

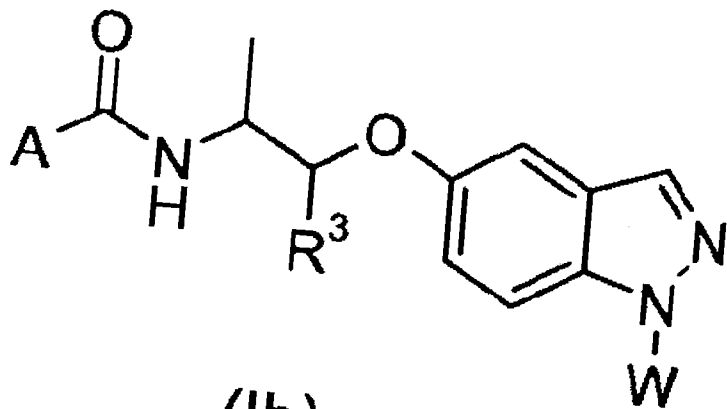
10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





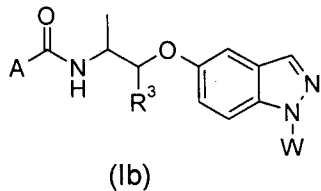
(Ib)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES	
		EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN	
		SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 409/14	
(22) Fecha de solicitud: 04-11-10		(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y BAYER SCHERING PHARMA AG.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/054,616	20/05/08	US
	61/080,312	14/07/08	US
	61/144,776	15/01/09	US
		(72) Inventor(es): BERGER, Markus; DAHMEN, Jan; EDMAN, Karl; ERIKSSON, Anders; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal; KLINGSTEDT, Tomas; LEPISTÖ, Matti; NILSSON, Stinabritt y REHWINKEL, Hartmut.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20-12-2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 26-11-09	
Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-09		No. publicación: WO 2009/142571 A1	
No. de solicitud: PCT/SE2009/000267			
(54) Titulo: DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS CON FENILO Y BENZODIOXINILO.			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula Ib:



donde:

A es C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi o C₁₋₄haloalquilo;

R³ es C₅₋₁₀heteroarilo;

W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno,

C₁₋₆alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, C₅₋₁₀arilo y C₅₋₁₀heteroarilo),

C₃₋₇cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y

C₅₋₁₀heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo y oxo);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 04-11-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 409/14

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y BAYER SCHERING PHARMA AG.**

(72) Inventor(es): BERGER, Markus; DAHMEN, Jan; EDMAN, Karl; ERIKSSON, Anders; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal; KLINGSTEDT, Tomas; LEPISTÖ, Matti; NILSSON, Stinabritt y REHWINKEL, Hartmut.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	61/054,616	20/05/08	US
	61/080,312	14/07/08	US
	61/144,776	15/01/09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-12-2010

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **26-11-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-09

No. publicación: **WO 2009/142571 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2009/000267**

(54) Título: **DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS CON FENILO Y BENZODIOXINILO**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒ X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 04-11-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 409/14

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y BAYER SCHERING PHARMA AG.

(72) Inventor(es): BERGER, Markus; DAHMEN, Jan; EDMAN, Karl; ERIKSSON, Anders; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal; KLINGSTEDT, Tomas; LEPISTÖ, Matti; NILSSON, Stinabritt y REHWINKEL, Hartmut.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/054,616	20/05/08	US
	61/080,312	14/07/08	US
	61/144,776	15/01/09	US

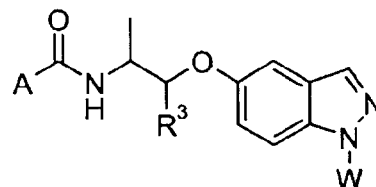
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-12-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-09
No. de solicitud: PCT/SE2009/000267

(87) Publicación internacional

Fecha: 26-11-09

No. Publicación: WO 2009/142571 A1



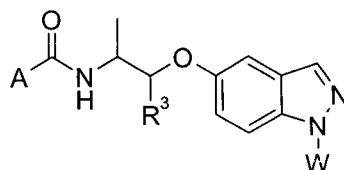
(Ib)

(54) Título: DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS CON FENILO Y BENZODIOXINILO.

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula Ib:



(Ib)

donde:

A es C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi o C₁₋₄haloalquilo;

R³ es C₅₋₁₀heteroarilo;

W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno,

C₁₋₆alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, C₅₋₁₀arilo y C₅₋₁₀heteroarilo),

C₃₋₇cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y

C₅₋₁₀heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo y oxo);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103342-1 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SE2009/000267	International filing date (day/month/year) 20-05-2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20-05-2008
Applicant ASTRAZENECA AB et al		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. --

- ☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

Form PCT/ISA/210/ (first sheet) (July 2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/000267

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 relates to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/000267

Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for this claim. The search has been directed to the technical content of the claim.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2009/000267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, CHEM.ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008063116 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 May 2008 (29.05.2008), claim 1, examples 1-5,7-9,12,15-16, 18,20-23,27-29 --	1-15
P,X	WO 2008076048 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2008 (26.06.2008), claim 1, examples 68-74 --	1-15
A	WO 2006046916 A1 (ASTRAZENECA AB), 4 May 2006 (04.05.2006), the whole document --	1-15
A	WO 2008057856 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 15 May 2008 (15.05.2008), the whole document --	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2009

Date of mailing of the international search report

13 -08- 2009

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Anna Sjölund/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2009/000267

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006135826 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG), 21 December 2006 (21.12.2006), the whole document ----- -- -----	1-15

International patent classification (IPC)

C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **PSAPKSZVFK**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2009/000267

WO	2008063116	A1	29/05/2008	AR	063906 A	25/02/2009
				UY	30736 A	03/07/2008
WO	2008076048	A1	26/06/2008	AR	064505 A	08/04/2009
				AU	2007334659 A	26/06/2008
				US	20080214641 A	04/09/2008
				UY	30824 A	31/07/2008
WO	2006046916	A1	04/05/2006	AR	054702 A	11/07/2007
				AU	2005300150 A	04/05/2006
				BR	PI0517263 A	07/10/2008
				CA	2584413 A	04/05/2006
				EC	SP077349 A	26/04/2007
				EP	1807391 A	18/07/2007
				KR	20070068432 A	29/06/2007
				MX	2007004862 A	09/05/2007
				PA	8651001 A	02/06/2006
				US	20090093485 A	09/04/2009
				UY	29182 A	31/05/2006
WO	2008057856	A2	15/05/2008	NONE		
WO	2006135826	A1	21/12/2006	AR	058006 A	23/01/2008
				AU	2006257861 A	21/12/2006
				BR	PI0611620 A	13/01/2009
				CA	2610588 A	21/12/2006
				CN	101193869 A	04/06/2008
				EP	1893588 A	05/03/2008
				JP	2008543780 T	04/12/2008
				KR	20080027828 A	28/03/2008

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 November 2009 (26.11.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/142571 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 409/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) C07D 407/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 407/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2009/000267

(22) International Filing Date:

20 May 2009 (20.05.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/054,616 20 May 2008 (20.05.2008) US
61/080,312 14 July 2008 (14.07.2008) US
61/144,776 15 January 2009 (15.01.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAYER SCHER-
ING PHARMA AG [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
D-13353 Berlin (DE). BERGER, Markus [DE/DE];
Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13353
Berlin (DE). DAHMEN, Jan [SE/SE]; AstraZeneca R&D
Lund, S-221 87 Lund (SE). EDMAN, Karl [SE/SE]; As-
traZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
ERIKSSON, Anders [SE/SE]; AstraZeneca R&D Lund,
S-221 87 Lund (SE). HANSSON, Thomas [SE/SE]; As-
traZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund (SE). HEMMER-
LING, Martin [SE/SE]; AstraZeneca R&D Lund, S-221
87 Lund (DE). HOSSAIN Nafizal [SE/SE]; AstraZeneca
R&D Lund, S-221 87 Lund (SE). KLINGSTEDT,

Tomas [SE/SE]; AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund
(SE). LEPISTÖ, Matti [SE/SE]; AstraZeneca R&D
Lund, S-221 87 Lund (SE). NILSSON, Stenabritt
[SE/SE]; AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund (SE).
REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Bayer Schering
Pharma AG, Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; AstraZeneca Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

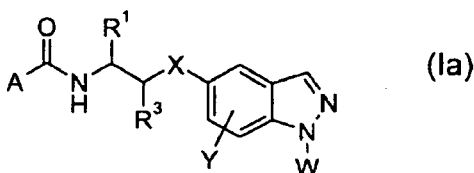
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHENYL AND BENZODIOXINYL SUBSTITUTED INDAZOLES DERIVATIVES

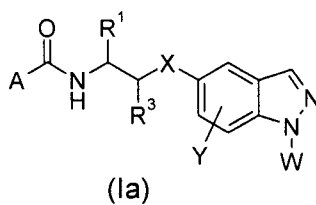


(57) Abstract: A compound of formula Ia: (Ia) The present invention relates to novel indazolyl derivatives, to pharmaceutical compositions comprising such derivatives, to processes for preparing such novel derivatives and to the use of such derivatives as medicaments.

WO 2009/142571 A1

DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS CON FENILO Y BENZODIOXINILO**RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Un compuesto de fórmula Ia:



La presente invención se refiere a nuevos derivados de indazolilo, a composiciones
farmacéuticas que contienen dichos derivados, a procesos para preparar tales nuevos
derivados y al uso de dichos derivados como medicamentos.

DERIVADOS DE INDAZOL SUSTITUIDOS CON FENILO Y BENZODIOXINILO

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indazolilo, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados, a procesos para preparar tales nuevos
5 derivados y al uso de dichos derivados como medicamentos (por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria).

Los derivados de sulfonamida se divulgan como antiinflamatorios en WO 2004/019935 y WO 2004/050631. Las sulfonamidas farmacéuticamente activas también se divulgan en
10 Arch. Pharm. (1980) 313 166-173, J. Med. Chem. (2003) 46 64-73, J. Med. Chem (1997) 40 996-1004, EP 0031954, EP 1190710 (WO 200124786), US 5861401, US 4948809, US3992441 y WO 99/33786.

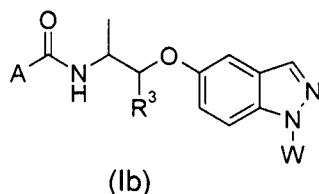
Se sabe que ciertos compuestos no esteroideos interactúan con los receptores de
15 glucocorticoides (RG) y, como resultado de esta interacción, producen una supresión de la inflamación (consulte, por ejemplo, US6323199). Dichos compuestos pueden mostrar una clara disociación entre las acciones antiinflamatoria y metabólica lo que los torna superiores a otros glucocorticoides esteroideos y no esteroideos de los que se informó previamente. La presente invención estipula otros compuestos no esteroideos como
20 moduladores (por ejemplo agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales) de los receptores de glucocorticoides. {Se divulgan moduladores de los receptores de glucocorticoides en WO 2007/122165, WO 2008/076048 y WO 2008/043788.}

En comparación con los compuestos conocidos, se considera que los compuestos de la
25 presente invención tienen ciertas propiedades como selectividad, eficacia y/o cristalinidad que son mejores con respecto a las de los compuestos conocidos.

También se considera que estos nuevos compuestos tienen un LogD más bajo y en consecuencia una mejor distribución del volumen *in vivo*. También se espera que sea mejor la exposición sistémica de los compuestos. Además se considera que los compuestos tienen
30 un menor punto de fusión y una mejor cristalinidad en comparación con los compuestos conocidos.

Se considera que los compuestos de la presente invención tienen tanto mejor capacidad de unión como mejor cristalinidad en comparación con los compuestos conocidos.

La presente invención estipula un compuesto de fórmula Ib:

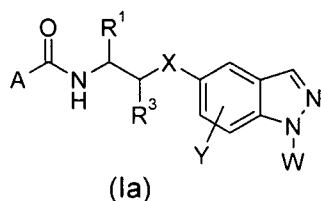


donde:

- A es C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi o C₁₋₄haloalquilo;
- 5 R³ es C₅₋₁₀heteroarilo;
- W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;
- R⁷ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;
- R⁸ se selecciona entre hidrógeno,
- C₁₋₆alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo,
- 10 C₅₋₁₀arilo y C₅₋₁₀heteroarilo),
- C₃₋₇cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y
- C₅₋₁₀heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo y oxo);
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia



donde:

- A es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilC(O),
- 20 C₁₋₆alquiloxi(O), NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C(O) o C₅₋₁₀heteroarilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi y C₁₋₄haloalquilo;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆alquilC(O) y C₃₋₇cicloalquilC(O), o R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo con el nitrógeno al
- 25 cual están unidos;
- R¹ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alquilOC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiltioC₁₋₄alquilo o C₁₋₄haloalquilo;

R^3 es C_{5-10} arilo, C_{5-10} aril C_{1-4} alquilo, C_{5-10} arilo, C_{5-10} aril C_{1-4} alcoxi, C_{5-10} ariloxi C_{1-4} alquilo, C_{5-10} heteroarilo, C_{5-10} heteroaril C_{1-4} alquilo, C_{5-10} heteroaril C_{1-4} alcoxi o C_{5-10} heteroariloxi C_{1-4} alquilo, todos los cuales pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

- 5 B es hidroxilo, halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquiloxi C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquiloxi, C_{3-6} cicloalquiltio C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquiltio, C_{1-3} alquilS(O) $_k$ C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilS(O) $_k$, C_{1-4} haloalquilo o C_{1-4} haloalcoxi, o B es uno de los grupos siguientes que están enlazados a carbonos adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo $(CH_2)_tOC_{1-4}$ alquilenilO $(CH_2)_v$ o $(CH_2)_tO(CH_2)_v$;

- 10 k es 0, 1 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2;

t y v son, independientemente, 0, 1, 2 ó 3, y t y v no son ambos 0;

X es O o NH;

W es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $(CH_2)_nC(O)NR^7R^8$, $(CH_2)_nNR^9C(O)R^8$ o $(CH_2)_nC(O)NR^9(CR^{14}R^{15})C(O)NR^7R^8$; y W está

- 15 además opcionalmente sustituido con halógeno o C_{1-4} alquilo;

R^7 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , oxo, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C_{1-4}$ alquilo, $C(O)NR^{10}C_{1-4}$ alquilo, $NR^{10}C(O)C_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquiltio,

- 20 C_{5-10} heterociclilo, C_{5-10} arilo o C_{5-10} heteroarilo), C_{3-7} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con $C(O)NH_2$), C_{5-10} heterociclilo, C_{5-10} arilo, C_{5-10} heteroarilo o $C(O)NR^{10}R^{11}$; C_{5-10} arilo o C_{5-10} heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3 , OCF_3 , hidroxilo o ciano; heterociclilo está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo C_{1-4} alcoxi(C_{1-4} alquil), oxo o hidroxilo;

- 25 o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno en el anillo, donde el anillo está opcionalmente sustituido con oxo, hidroxilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi(C_{1-4} alquilo) o $(CH_2)_pC(O)NR^{12}R^{13}$;

R^{14} y R^{15} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} hidroxialquilo; o R^{14} y R^{15}

- 30 se unen para formar un anillo C_{3-6} cicloalquilo;

R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

n y p son, independientemente, 0, 1, 2, 3 ó 4; y

Y es hidrógeno, halo, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} haloalquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ib donde:

A es C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi o C₁₋₄haloalquilo;

R³ es C₅₋₁₀heteroarilo;

5 W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno,

C₁₋₆alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo,

C₅₋₁₀arilo y C₅₋₁₀heteroarilo),

10 C₃₋₇cicloalquilo, y

C₅₋₁₀heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo y oxo);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ib donde:

A es C₁₋₂haloalquilo;

R³ es C₅₋₁₀heteroarilo;

W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es hidrógeno;

20 R⁸ se selecciona entre C₁₋₄alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, C₅₋₆arilo y C₅₋₆heteroarilo),

C₅₋₆cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y

C₅₋₆heterociclilo (opcionalmente sustituido con oxo);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ib donde:

A es C₁₋₂fluoroalquilo;

R³ es benzodioxinilo;

W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es hidrógeno;

30 R⁸ se selecciona entre metilo, etilo, propilo o butilo (sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, fenilo y piridinilo),

ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, y

oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurano o

oxotetrahidrofurano;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, 5 fluoropropilo, difluoropropilo o trifluoropropilo. En una realización A es difluoroetilo.

En otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia donde R¹ es metilo o etilo. En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

10 En una realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia donde X es O e Y es hidrógeno.

Aún en otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es difluoroetilo, R¹ es metilo, R³ es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es 15 fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸, R⁷ es hidrógeno y R⁸ se selecciona entre C₁₋₄alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, C₅₋₆arilo y C₅₋₆heteroarilo), C₅₋₆cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y C₅₋₆heterociclilo (opcionalmente sustituido con oxo). 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es difluoroetilo, R¹ es metilo, R³ es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸, R⁷ es hidrógeno y R⁸ se selecciona entre 25 C₁₋₄alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, C₅₋₆arilo y C₅₋₆heteroarilo), C₅₋₆cicloalquilo, y C₅₋₆heterociclilo (opcionalmente sustituido con oxo), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. 30

Aún en otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es difluoroetilo, R¹ es metilo, R³ es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸, R⁷ es hidrógeno y R⁸ se selecciona entre

metilo o butilo (sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, fenilo y piridinilo),
ciclopentilo, hidroxiciclopentilo,
oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo y oxotetrahidrofuranilo,
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización R^8 es metilo sustituido con fenilo.

En otra realización R^8 es metilo sustituido con piridinilo.

En una realización R^8 es metilo sustituido con piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

10 En una realización R^8 es butilo sustituido con hidroxilo.

En otra realización R^8 es ciclopentilo.

En otra realización R^8 es hidroxiciclopentilo.

En una realización R^8 es oxidotetrahidrotiofenilo.

En otra realización R^8 es dioxidotetrahidrotiofenilo.

15 En otra realización R^8 es tetrahidrofuranilo.

En una realización R^8 es oxotetrahidrofuranilo.

En una realización R^8 se selecciona entre cualquiera de dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo],
oxidotetrahidrotiofen-3-ilo], tetrahidrofuran-3-ilo, oxotetrahidrofuran-3-ilo], ciclopentilo,
20 hidroxiciclopentilo], hidroxibutilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, fenilmetilo.

En una realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A
es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo
sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es dioxidotetrahidrotiofenilo.

25 En otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde
A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo
sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es ciclopentilo.

Aún en otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib
donde A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es
30 fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es piridinilo.

En otra realización la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde
A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo
sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es hidroxiciclopentilo.

En una realización R³ es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo o 4H-1,3-benzodioxin-7-ilo y los otros sustituyentes se seleccionan entre cualquier combinación de sustituyentes como los definidos antes.

- 5 Para evitar dudas, la presente invención se refiere a cualquier compuesto abarcado por los compuestos de fórmula Ia o Ib.

Una realización estipula compuestos seleccionados entre:

- 3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
10 il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (E1),
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
15 3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-
1H-indazol-1-il)-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-
1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-
20 1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-
1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-
indazol-1-il)-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
25 3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
30 il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-
1H-indazol-1-il)-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-
1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- 5 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- N-ciclopentil-3-(5-[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi)-1H-indazol-1-il)benzamida,
- N-ciclopentil-3-(5-[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi)-1H-indazol-1-il)benzamida,
- 10 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida,
- 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-ciclopentilbenzamida,
- 15 3-(5-[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-(5-[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(1R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-(5-[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 20 3-(5-[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 25 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 30 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(2R)-2-hidroxibutil]benzamida,

- 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2S)-2-hidroxibutil]benzamida,
- 3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-hidroxibutil]benzamida,
- 5 3-(5-({[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-(5-({2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 10 1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (Isómero 1),
- 15 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (Isómero 2),
- 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 20 1H-indazol-1-il]-N-[1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida,
- 3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida,
- 25 3-(5-({[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- 3-(5-({[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- 3-(5-({[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3SR)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida, y
- 30 3-(5-({2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización estipula compuestos seleccionados entre:

- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (E1),
- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
- N-ciclopentil-3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida,
- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxibutil]benzamida,
- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (Isómero 1),
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (Isómero 2),
5 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida, y
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

Para evitar dudas, la presente invención se refiere a cualquier compuesto específico mencionado en la lista de compuestos.

Para evitar dudas se debe comprender que cuando en esta especificación un grupo se califica como 'precedentemente definido', 'definido precedentemente' o 'definido antes' dicho grupo
15 abarca la primera definición que aparece y la más amplia, así como todas y cada una de las otras definiciones para ese grupo.

Para evitar dudas se debe comprender que en esta especificación 'C₁₋₆' significa un grupo
20 hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término "alquilo" incluye tanto los grupos alquilo de cadena lineal como ramificada y puede ser, pero no exclusivamente, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-
25 hexilo o i-hexilo. El término C₁₋₄alquilo, que tiene 1 a 4 átomos de carbono puede ser, pero no exclusivamente, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o t-butilo. El término "C₀" en C₀₋₄alquilo se refiere a una situación en la que no hay un átomo de carbono presente.

El término 'alquil' y 'alquilenil' se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada
30 enlazando otros dos átomos. Es, por ejemplo, CH₂ (metil), CH₂CH₂ (etil), CH₂CH₂CH₂ o CH₂CH₃CH₂-(propil) etc.

El término "alcoxi", a menos que se indique algo diferente, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, donde R se selecciona entre los radicales hidrocarburo. El término

"alcoxi" puede incluir, pero no exclusivamente, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi o propargiloxi.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o unido por un puente, parcial o completamente saturado y opcionalmente sustituido. El término "C₃₋₇cicloalquilo" puede ser, pero no exclusivamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo así como hidroxiciclopentilo.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado, monocíclico, bicíclico o unido por un puente, parcial o completamente saturado y opcionalmente sustituido, que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S. El término "C₃₋₇heterocicloalquilo" puede ser, pero no exclusivamente, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotiofenilo, oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurano u oxotetrahidrofurano.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, la expresión "un anillo de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno en el anillo" se refiere a un heterocicloalquilo según se definió antes y puede ser, pero no exclusivamente, pirrolidinilo, prolinamida o piperazinilo.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, los términos "halo" y "halógeno" pueden ser flúor (fluoro), yodo (yodo), cloro (cloro) o bromo (bromo).

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo según se definió antes, que está sustituido con halo según se definió antes. El término "C₁₋₆haloalquilo" puede incluir, pero no exclusivamente, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo o trifluoropropilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo o fluoroclorometilo.

El término "C₁₋₃haloalquilo" o "C₁₋₃haloalcoxi" puede incluir, pero no exclusivamente, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término “tioalquilo” significa un grupo alquilo según se definió antes, que está sustituido con un átomo de azufre. El término “C₁₋₆tioalquilo” puede incluir, pero no exclusivamente, metilsulfanilo, etilsulfanilo o propilsulfanilo.

El término “cicloalquiltio” significa un átomo de azufre sustituido con un cicloalquilo según se definió antes, por ejemplo ciclopropilsulfanilo.

El término “C₁₋₄alquiltioalquilo” significa un grupo alquilo con un átomo de azufre entre los átomos de carbono. El término “C₁₋₄alquiltioC₁₋₄alquilo” puede incluir, pero no exclusivamente, etilsulfanilmetilo.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término “C₅₋₁₀arilo” o arilo se refiere a un grupo aromático o parcialmente aromático que tiene 5 a 10 átomos de carbono como por ejemplo, fenilo o naftilo. El término “C₅₋₁₀ariloxi” o “C₅₋₁₀arilo” se refiere por ejemplo a fenoxi.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término “C₅₋₁₀heteroarilo” o heteroarilo se refiere a un anillo mono o bicíclico aromático o parcialmente aromático con 5 a 10 átomos y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Heteroarilo es, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, furilo, tienilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzodioxinilo, dioxabicyclodecatrienilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

Cuando el arilo (por ejemplo fenilo) o el heteroarilo está sustituido con (CH₂)_tOC₁₋₄alquileniloO(CH₂)_v o (CH₂)_tO(CH₂)_v; donde t y v son, independientemente, 0, 1, 2 ó 3, pero t y v no son ambos 0; estos sustituyentes pueden ser, por ejemplo, CH₂OCH₂O, OCH₂O, OCH₂CH₂O o OCH₂CH₂ enlazando carbonos adyacentes en el anillo arilo o heteroarilo.

Para evitar dudas un grupo R³ definido como C₅₋₁₀arilo por ejemplo fenilo, sustituido con un grupo C₁₋₂alquilS(O)_k incluye un fenilo sustituido con un grupo metilsulfonilo.

Se apreciará que en toda esta especificación, el número y la naturaleza de los sustituyentes en los anillos de los compuestos de la invención se seleccionarán de modo de evitar combinaciones estéricamente indeseables.

- 5 Los compuestos de la presente invención fueron denominados con ayuda del programa informático (ACDLabs 10.06/Name(IUPAC)).

Los compuestos de la invención pueden incluir un centro asimétrico y pueden ser de naturaleza quiral. Cuando el compuesto es quiral, puede estar en forma de un único
10 estereoisómero, como un enantiómero, o puede estar en forma de mezclas de estos estereoisómeros en cualquier proporción, incluso mezclas racémicas. Por consiguiente, todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y sus mezclas están incluidos en el campo de aplicación de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden ser aislados mediante separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas
15 convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente los isómeros ópticos se pueden obtener por síntesis asimétrica o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en una de sus sales farmacéuticamente
20 aceptables, como una sal de adición de ácido como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, acetato, ascorbato, benzoato, fumarato, hemifumarato, furoato, succinato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, xinafoato, metanosulfonato, *p*-toluensulfonato, bencenosulfonato, etanosulfonato, 2-naftalensulfonato, mesitilensulfonato, ácido nítrico, 1,5-naftalen-
disulfonato, *p*-xilensulfonato, aspartato o glutamato. También pueden incluir sales de
25 adición de base como una sal de un metal alcalino por ejemplo sales de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo por ejemplo sales de calcio o magnesio, una sal de un metal de transición como una sal de cinc, una sal de una amina orgánica por ejemplo una sal de trietilamina, dietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, piperazina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina, colina o 2-aminoetanol o aminoácidos por
30 ejemplo lisina o arginina.

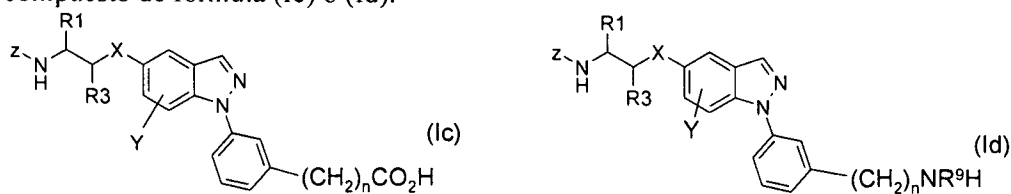
Los compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratados, así como en formas no solvatadas o como cocristales, y la presente invención abarca todas esas formas.

Proceso

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando o adaptando métodos divulgados en el área, o usando o adaptando el método divulgado en el ejemplo siguiente.

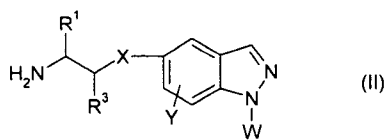
- 5 Los materiales de partida para los métodos preparativos o bien se pueden adquirir en el comercio o bien se pueden preparar usando o adaptando métodos publicados.

Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula Ia o Ib puede comprender el uso de una reacción de acoplamiento ácido/amina divulgada en WO 2007/122165, WO
10 2008/043788 o WO 2008/076048. Por ejemplo usando como producto intermedio un compuesto de fórmula (Ic) o (Id):

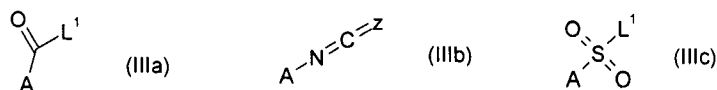


donde R^1 , R^3 , X e Y son los definidos antes, y Z es A-C(O) o A-S(O)₂. Un compuesto de la invención se puede preparar si se hace reaccionar un ácido de fórmula (Ic) con una amina
15 de fórmula HNR^7R^8 o $\text{HNR}^9(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$. Alternativamente, un compuesto de la invención se puede preparar mediante reacción de una amina de fórmula (Id) con un ácido como el definido por HOC(O)R^8 . Los compuestos de las fórmulas (Ic) y (Id) se pueden sintetizar a partir de precursores protegidos como alquilésteres para la síntesis de (Ic), o a partir de un precursor de NR^9H con N protegido como NR^9BOC o N_3 para la preparación
20 de (Id).

Una realización se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula Ia o Ib mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



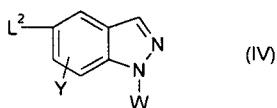
25 con reactivos de acilación de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc)



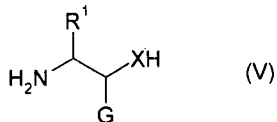
donde R^1 , R^3 , A, X e Y son los definidos antes, W es el definido antes o puede ser un grupo que se puede convertir en W según se definió antes, y L^1 es un grupo saliente {como un halógeno (por ejemplo cloro) o, cuando $L^1 = OH$, un grupo saliente generado por reacción de un reactivo de acoplamiento (como HATU con un ácido carboxílico)}. La
 5 reacción se puede realizar en un solvente adecuado (como piridina, THF o DMF), en presencia de una base adecuada (como una tri(C_{1-6} alquil)amina, por ejemplo diisopropiletilamina o piridina) y a una temperatura adecuada (como de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar de acuerdo con el paso a, b o c.

- 10 a) Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (IV)



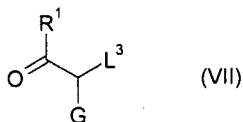
donde W e Y son los definidos antes L^2 es un grupo saliente (como un halógeno o triflato) con un compuesto de fórmula (V)



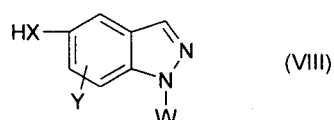
- 15 donde R^1 y X se definen antes y G corresponde a R^3 o a un precursor protegido para R^3 . La reacción se puede realizar en un solvente adecuado (como un solvente aromático, por ejemplo, tolueno) o un solvente polar, aprótico, como DMF o butironitrilo, en presencia de una base adecuada (como un alcóxido de un metal alcalino (por ejemplo *tert*-butóxido de sodio) o, carbonato de cesio, como mediada por un catalizador metálico adecuado por
 20 ejemplo yoduro de cobre(I) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el rango de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$).

O,

- 25 b) Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



con un compuesto de fórmula (VIII)

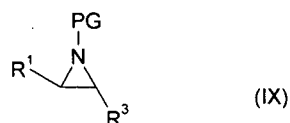


donde R^1 , X, W e Y se definen antes, G corresponde a R^3 o a un precursor protegido para R^3 y L^3 es un grupo saliente (como halógeno, mesilato o tosilato). La reacción se puede realizar en un solvente adecuado (como DCM, DMF o acetonitrilo), en presencia de una

5 base adecuada (como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo carbonato de cesio o carbonato de potasio) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el rango de -10°C a 50°C), seguido de un paso de aminación reductiva subsiguiente, usando o adaptando métodos publicados.

10 O,

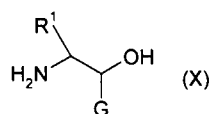
c) un compuesto de fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX)



donde R^1 y R^3 son los definidos antes, y PG es un grupo protector adecuado como BOC, mesilo o tosilo o residuos carbonilo o sulfonilo relacionados. La reacción se puede realizar

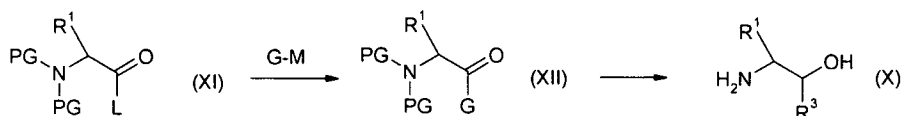
15 en un solvente adecuado como DCM o tolueno en presencia de una base adecuada como NaH o KOtBu, seguido de un paso de desprotección usando o adaptando métodos publicados.

20 Como un caso específico de un compuesto de fórmula (V), un compuesto de fórmula (X) podría usarse para preparar un compuesto de fórmula (II)



donde R^1 y G se definen como en los compuestos de fórmula (V).

25 Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar un nucleófilo G-M con un compuesto carbonilo de fórmula (XI) seguido de la reducción y la desprotección subsiguiente del producto intermedio de fórmula (XII)



donde R^1 , R^3 , G y PG son los definidos antes, y L es un grupo saliente (como alcoxi, metoxi(metil)amino), M es un metal como Li o haluro de Mg. La adición del nucleófilo se puede realizar en un solvente aprótico adecuado como THF a una temperatura moderada entre -10°C y 50°C . Los pasos de reducción y desprotección siguientes se pueden llevar a cabo usando o adaptando métodos publicados.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante una reacción de un nucleófilo G-M con un aldehído de fórmula (XIII) y una desprotección subsiguiente.



donde R^1 , R^3 , G y PG son los definidos antes, y M es un metal como un metal alcalino (por ejemplo, Li) o haluro de Mg. La reacción se puede realizar siguiendo protocolos divulgados para la adición de carbaniones a aldehídos.

Otra manera de preparar un compuesto de fórmula (X) es la reacción de un nitroalquilo de fórmula (XIV) con un aldehído de fórmula (XV), seguido de la reducción de la función nitro



donde R^1 , R^3 y G son los definidos antes. Ambos pasos se pueden llevar a cabo siguiendo o adaptando métodos publicados.

Uso médico

Debido a su capacidad de unirse a los receptores de glucocorticoides los compuestos de la invención son útiles como agentes antiinflamatorios y también pueden tener acción antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa. Por lo tanto, un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar como un

medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una o más de las siguientes afecciones patológicas (enfermedades) en un mamífero (como un ser humano):

(i) Enfermedades pulmonares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 5 enfermedades pulmonares crónicamente obstructivas de cualquier origen, principalmente asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
bronquitis de diferentes orígenes
Síndrome de dificultad respiratoria en adultos (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria aguda

10 Bronquiectasias

todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, principalmente alveolitis alérgica

todas las formas de edema pulmonar, principalmente edema pulmonar tóxico
sarcoidosis y granulomatosis, como la enfermedad de Boeck

- 15 (ii) Enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunitarias/enfermedades articulares degenerativas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
todas las formas de enfermedades reumáticas, por ejemplo artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, colagenosis, enfermedad de Behçet
artritis reactiva

- 20 enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otros orígenes
síntomas artríticos en las enfermedades articulares degenerativas (artrosis)
artritis traumáticas

- colagenopatías de otros orígenes, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nudosa,
25 arteritis temporal

síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty

Vitiligo

Reumatismo de tejidos blandos

(iii) Alergias, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 30 Todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo edema de Quincke, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a fármacos, derivados sanguíneos, medios de contraste, etc.,
choque anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto (por ejemplo, alérgica e irritativa),
vasculopatías alérgicas

Vasculitis alérgica

Vasculitis inflamatoria

(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitides)

Panarteritis nudosa, arteritis temporal, eritema nudoso

Poliarteritis nudosa

5 Granulomatosis de Wegner

Arteritis de células gigantes

(v) Enfermedades cutáneas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

dermatitis atópica (principalmente en niños)

10 dermatitis exfoliativa,

psoriasis

enfermedades eritematosas, desencadenadas por diferentes agentes nocivos, por ejemplo radiación, productos químicos, quemaduras, etc.

quemaduras causadas por ácidos

15 dermatosis ampollosas, como, por ejemplo, pénfigo vulgar autoinmunitario, penfigoide ampolloso

enfermedades del grupo liquenoideo

picazón (por ejemplo de orígenes alérgicos)

todas las formas de eccema, como, por ejemplo, eccema atópico o eccema seborreico

20 rosácea

pénfigo vulgar

eritema exudativo multiforme

eritema nudoso

balanitis

25 Prurito, como, (por ejemplo, de origen alérgico)

Manifestación de vasculopatías

vulvitis

pérdida del cabello inflamatoria, como alopecia areata

linfoma cutáneo de linfocitos T

30 Erupciones cutáneas de cualquier origen o dermatosis

Psoriasis y grupos de parapsoriasis

Pitiriasis rubra pilaris

(vi) Nefropatías, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

síndrome nefrótico

todas las nefritis, como, por ejemplo, glomerulonefritis

(vii) Enfermedades hepáticas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

descomposición de células hepáticas aguda

5 hepatitis aguda de orígenes diferentes, por ejemplo viral, tóxica o inducida por fármacos

hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente

(viii) Enfermedades gastrointestinales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

enteritis regional (enfermedad de Crohn)

10 Gastritis

Esofagitis por reflujo

colitis ulcerosa

gastroenteritis de otros orígenes, por ejemplo el esprue nativo

(ix) Enfermedades proctológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o

15 proliferativos:

eccema anal

fisuras

hemorroides

proctitis idiopática

20 (x) Enfermedades oculares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o

proliferativos:

queratitis alérgica, iritis uveítis

conjuntivitis

blefaritis

25 neuritis óptica

coroiditis

oftalmía simpática

(xi) Enfermedades del área de oído, nariz y garganta, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

30 rinitis alérgica, fiebre del heno

otitis externa, por ejemplo causada por dermatitis de contacto, infección, etc.

otitis media

(xii) Enfermedades neurológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

edema cerebral, edema cerebral principalmente inducido por tumor

esclerosis múltiple

encefalomielitis aguda

diferentes formas de convulsiones, por ejemplo espasmos salutatorios infantiles

5 Meningitis

lesión de la médula espinal

Accidente cerebrovascular

(xiii) Enfermedades sanguíneas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

10 anemia hemolítica adquirida

trombocitopenia como por ejemplo trombocitopenia idiopática

linformas de Hodgkins o linfomas no hodgkinianos,

trombocitemias,

eritrocitosis

15 (xiv) Enfermedades tumorales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

leucemia linfática aguda

linfoma maligno

linfogranulomatosis

20 linfosarcoma

metástasis extensas, principalmente en los cánceres de mama y próstata

(xv) Enfermedades endocrinas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

orbitopatía endocrina

25 crisis tirotóxica

tiroiditis de Quervain

tiroiditis de Hashimoto

Hipertiroidismo

enfermedad de Basedow

30 Tiroiditis granulomatosa

Bocio linfadenóideo

(xvi) Trasplantes, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos;

(xvii) Afecciones por choque grave, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, por ejemplo choque anafiláctico

(xviii) Terapia de sustitución, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, con:

5 insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo síndrome genitosuprarrenal congénito

insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, metainfecciosa, tumores, metástasis, etc.

10 insuficiencia suprarrenal secundaria innata, por ejemplo insuficiencia adenohipofisaria congénita

insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo metainfecciosa, tumores, etc.

(xix) Emesis, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: por ejemplo en combinación con un antagonista de 5-HT₃ en los vómitos inducidos por citostáticos.

15 (xx) Dolores de orígenes inflamatorios, por ejemplo, lumbago

Sin perjuicio de lo anterior, los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar trastornos como: diabetes tipo I (diabetes dependiente de insulina), síndrome de Guillain-Barré, reestenosis después de angioplastia transluminal percutánea, enfermedad de 20 Alzheimer, dolor agudo y crónico, arteriosclerosis, lesión de reperfusión, lesión térmica, lesión de múltiples órganos secundaria a traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrosante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis, transfusión de granulocitos, síndrome de Conies, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento 25 de la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinadas), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto miocárdico, síndrome de Bartter, trastornos asociados con niveles excesivos de catecolamina, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) diastólica y sistólica, vasculopatía periférica, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascitis, várices esofágicas, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de melanina en 30 la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, trastornos autoinmunitarios, rechazo tisular asociado con trasplante de órganos, neoplasias malignas como leucemias y linfomas, fiebre reumática, poliarteritis granulomatosa, inhibición de las líneas celulares mieloides,

proliferación/apoptosis inmune, supresión y regulación del eje de HHA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citocina Th1/Th2, enfermedad renal crónica, hipercalcemia, insuficiencia suprarrenal aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Little, inflamación
5 sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, osteoartritis, edema angioneurítico, tendinitis, bursitis, hepatitis activa crónica autoinmunitaria, hepatitis, cirrosis, paniculitis, quistes inflamados, piodermia gangrenosa, fascitis eosinofílica, policondritis recidivante, sarcoidosis enfermedad de Sweet, lepra reactiva tipo 1, hemoangiomas capilares, liquen plano, acné con eritema
10 nudoso, hirsutismo, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, psicosis, trastornos cognitivos (como trastornos de la memoria) trastornos del estado de ánimo (como depresión y trastorno bipolar), trastornos por ansiedad y trastornos de la personalidad.

Según se usa aquí la expresión "insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o cardiopatía
15 congestiva " se refiere a una enfermedad del sistema cardiovascular por la cual el corazón no puede bombear eficazmente un volumen adecuado de sangre para satisfacer los requisitos de los tejidos y los sistemas de órganos del organismo. Típicamente, la ICC se caracteriza por insuficiencia ventricular izquierda (disfunción sistólica) y acumulación de líquido en los pulmones, siendo la causa subyacente atribuida a una o más enfermedades
20 cardíacas o cardiovasculares incluidas: coronariopatía, infarto miocárdico, hipertensión, diabetes, cardiopatía valvular y miocardiopatía. La expresión "insuficiencia cardíaca congestiva diastólica" se refiere a una ICC caracterizada por la deficiencia en la capacidad del corazón para relajarse adecuadamente y llenarse de sangre. Por el contrario, la expresión "insuficiencia cardíaca congestiva sistólica" se refiere a una ICC caracterizada
25 por la deficiencia en la capacidad del corazón para contraerse adecuadamente y expulsar la sangre.

Como comprenderán los expertos, los trastornos fisiológicos se pueden presentar como una afección "crónica" o un episodio "agudo". El término "crónico", como se usa
aquí, significa una afección de progreso lento y duración continua. Como tal, una afección
30 crónica se trata cuando se diagnostica y el tratamiento continúa durante todo el curso de la enfermedad. Por el contrario, el término "agudo" significa un caso o ataque exacerbado, de corta duración, seguido de un período de remisión. Por lo tanto, el tratamiento de los trastornos fisiológicos contempla tanto los casos agudos como las afecciones crónicas. En

un caso agudo, el compuesto se administra al aparecer los síntomas y se interrumpe cuando los síntomas desaparecen.

En otro aspecto la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia (como una de las terapias descritas antes).

Aún en otro aspecto la presente invención estipula el uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por los receptores de glucocorticoides (como una de las enfermedades descritas antes).

En otro aspecto la invención estipula el uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria (como una artrítica).

En otro aspecto la invención estipula el uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una afección respiratoria.

Todavía en otro aspecto la invención estipula el uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del asma.

En otro aspecto la invención estipula el uso de un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de EPOC.

En otro aspecto la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria, una afección respiratoria, asma y/o EPOC.

La presente invención estipula además un método de tratamiento de una enfermedad mediada por los receptores de glucocorticoides (como una de las enfermedades descritas antes), una afección inflamatoria, una afección respiratoria, asma y/o EPOC, en un mamífero (como el ser humano), que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el contexto de la presente especificación, los términos "terapia" y "tratamiento" también incluyen la profilaxis y la prevención a menos que haya

indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, los términos "inhibidor" y "antagonista" significan un compuesto que por cualquier medio, en parte o completamente, bloquea la vía de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el agonista. Un agonista puede ser un agonista total o parcial.

El término "trastorno", a menos que se indique algo diferente, significa cualquier afección y enfermedad asociadas con la actividad de los receptores de glucocorticoides.

10 **Composición farmacéutica**

Para usar un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, dicho principio activo se formula generalmente de conformidad con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

15 Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (principio activo) y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Una realización se refiere al uso de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales
20 farmacéuticamente aceptables, para tratar una enfermedad mediada por los receptores de glucocorticoides (como una de las enfermedades descritas antes), una afección inflamatoria, asma y/o EPOC.

Otro aspecto de la presente invención estipula un proceso para la preparación de dicha composición que comprende mezclar el principio activo con un adyuvante, diluyente
25 o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de la vía de administración, la composición farmacéutica puede contener de 0,05 a 99% p/p (por ciento en peso), por ejemplo de 0,05 a 80% p/p, como de 0,10 a 70% p/p (por ejemplo 0,10 a 50% p/p), de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en el total de la composición.

Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de
30 manera corriente para la enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración tópica (por ejemplo en los pulmones y/o vías respiratorias o en la piel), oral, rectal o parenteral. Por lo tanto, un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden formular en forma de, por ejemplo, un aerosol, un polvo (por ejemplo seco o dispersable), un comprimido, una cápsula, un jarabe, un

gránulo, una solución o suspensión acuosa u oleosa, una emulsión (lípido), un supositorio, un ungüento, una crema, gotas, o una solución acuosa u oleosa, estéril, inyectable.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es aquella adecuada para administración oral en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo un comprimido o una cápsula que contenga entre 0,1 mg y 10 g de principio activo.

En otro aspecto una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea, intraarticular o intramuscular.

En una realización un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por vía oral.

En otra realización un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por inhalación.

Se pueden usar tampones, cosolventes farmacéuticamente aceptables como polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol o etanol o agentes complejeantes como hidroxipropil- β -ciclodextrina como auxiliares de formulación.

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el área farmacéutica. Los comprimidos se pueden recubrir con un recubrimiento entérico por medios convencionales, por ejemplo proporcionar un recubrimiento de ftalato acetato de celulosa.

La invención se refiere además a una terapia de combinación o a una composición en la que un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra simultáneamente (posiblemente en la misma composición) o secuencialmente con uno o más agentes para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas precedentemente.

Por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, EPOC, asma o rinitis alérgica un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede combinar con uno o más agentes para el tratamiento de dicha afección. Cuando dicha combinación se administra por inhalación, entonces el uno o más agentes se seleccionan de la lista que comprende:

- un inhibidor de PDE4 inclusive un inhibidor de la isoforma PDE4D;

- un agonista selectivo del adrenoceptor β .sub2. como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol;
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista M1, M2 o M3, como un antagonista selectivo M3) como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina (como un antagonista del receptor CCR1);
- un inhibidor de la función de la cinasa p38;
- un inhibidor de las metaloproteasas de matriz, como dirigido a MMP-2, -9 o MMP-12; o,
- un inhibidor de las serina proteasas neutrófilas, como elastasa neutrófila o proteinasa 3.

En otra realización de la invención en la que dicha combinación es para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica, un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar por inhalación o por vía oral y el otro agente, por ejemplo, xantina (como aminofilina o teofilina) se puede administrar por inhalación o por vía oral. Un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el otro agente, por ejemplo xantina se pueden administrar juntos. Se pueden administrar secuencialmente. O se pueden administrar por separado.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos se usan las abreviaturas siguientes:

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos se usan las abreviaturas siguientes:

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos se usan las abreviaturas siguientes:

TFA	Ácido trifluoroacético;
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución;
LC/MS	Cromatografía líquida en columna /Espectroscopía de masas;

- GC Cromatografía gaseosa
SFC Cromatografía de fluidos supercríticos
DMSO Dimetilsulfóxido;
APCI-MS Espectroscopía de masas con ionización química a presión atmosférica;
5 NMP 1-metil-2-pirrolidinona
DIEA N,N-diisopropiletilamina
HATU Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU Hexafluorofosfato (V) de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio
10 t.a. Temperatura ambiente, que es una temperatura en el rango de 16° C a 25° C

Parte experimental de síntesis

Método general

Los espectros de NMR se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX 300 MHz o
15 en un instrumento Varian Inova 400 MHz. Se usaron los picos centrales de cloroformo-d
(H 7,27 ppm), acetona (H 2,05 ppm), diclorometano-d₂ (H 5,32 ppm) o DMSO-d₆ (H 2,50
ppm) como referencias internas. Alternativamente, los espectros de NMR se registraron en
un instrumento Varian Inova Unity 500 MHz. Los experimentos de NMR-protón se
adquirieron utilizando supresión dual del pico del solvente residual y H₂O.

20 Se usaron los métodos siguientes para el análisis SFC quiral:

Usando un sistema de desarrollo del método analítico de Thar Technologies, Inc. Usando
CO₂ como fase móvil con MeOH como modificador y presión a 150 bar. Las columnas
utilizadas se mantuvieron a +37 °C mediante el uso de un horno para columnas. La
detección se llevó a cabo a 254 nm.

25 SFC quiral (método A): columna Chiralpak[®] AS, 0,46 x 25 cm, 30% de MeOH, 3 mL/min.

SFC quiral (método B): columna Chiralpak[®] IB, 0,46 x 25 cm, 35% de MeOH, 2 mL/min.

Se usaron los métodos siguientes para el análisis por LC/MS:

Instrumento Agilent 1100; columna Waters Symmetry 2,1 x 30 mm; masa con APCI;
velocidad de flujo 0,7 mL/min; longitud de onda 254 nm; solvente A: agua + TFA al 0,1
30 %; solvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1 %; gradiente 15-95% de B en 2,7 min, 95% de B
en 0,3 min.

Se usó el método siguiente para el análisis por GC-MS:

Los espectros de masas de baja resolución y la determinación exacta de masas se registraron en un sistema Hewlett-Packard GC-MS equipado con cámara de ionización EI, 70 eV.

Se usó el método siguiente para el análisis por HPLC:

5 LC Método A: El método A de HPLC se realizó con un equipo Agilent serie 1100 en una columna Kromassil © C18 5 µm 3,0 x 100 mm. La fase acuosa fue agua/TFA (99,8/0,1) y la fase orgánica fue acetonitrilo/TFA (99,92/0,08). El flujo fue de 0,6 ml/min y el gradiente fue de 10 a 100% de fase orgánica durante 20 minutos. La detección se llevó a cabo a 220, 254 y 280 nm.

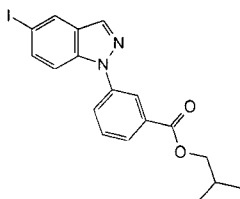
10 LC Método B: El método B de HPLC se realizó con un equipo Agilent serie 1100 en una columna XTerra® RP₈ 5 µm 3,0 x 100 mm. La fase acuosa fue NH₃ 15 mM en agua y la fase orgánica fue acetonitrilo. El flujo fue de 0,6 ml/min y el gradiente fue de 10 a 100% de fase orgánica durante 20 minutos. La detección se llevó a cabo a 220, 254 y 280 nm.

Sistema A de HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, dimensión (150 X 30 mm, empaque 5 µm), velocidad del solvente 20 ml/min y gradiente 20% a 90 % de MeCN (TFA al 0,1) en agua (TFA al 0,1 %) en el transcurso de 20 min)

Calorimetría diferencial de barrido: Utilizando métodos estándar, por ejemplo los descritos en Höhne, G. W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlín, se investigó la respuesta calorimétrica de una muestra de prueba al aumento de temperatura usando un calorímetro diferencial de barrido de temperatura modulada (MTDSC) Q2000 de TA Instruments usando una modulación de ± 0,50 °C en intervalos de 40 segundos y una velocidad de rampa de 5°C por minuto. Se colocó aproximadamente 1 mg de muestra de prueba en cubetas de aluminio con tapas (sin corrugado) en atmósfera de nitrógeno. Se sabe que el comienzo de la DSC y las temperaturas máximas pueden variar debido a la pureza de la muestra y los parámetros instrumentales, especialmente la velocidad de barrido de la temperatura. Un experto en la materia puede usar una optimización/calibración de rutina para fijar los parámetros instrumentales para un calorímetro diferencial de barrido de modo que se puedan obtener datos semejantes a los datos presentados aquí.

30

A menos que se indique algo diferente, los materiales de partida se adquirieron en el comercio. Todos los solventes y reactivos comerciales tenían calidad analítica y se usaron como se recibieron.

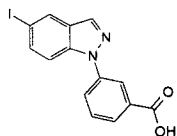
Producto intermedio I1**3-(5-Yodo-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I1)**

Se cargó un matraz de 50 mL con carbonato de sodio (0,700 g, 6,60 mmol), ácido 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico (**I1a**) (2,185 g, 6 mmol) y NMP (15 mL) a 40 °C con agitación magnética. Después de un par de minutos se agregó 1-bromo-2-metilpropano (0,971 mL, 9,00 mmol) en una porción. Después de una hora a 40 °C, la temperatura se elevó a 55 °C y se agregó otra porción de 1-bromo-2-metilpropano (0,971 mL, 9,00 mmol). La agitación se continuó durante toda la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título como un jarabe (2,5 g, 99%). El producto solidificó como un material beige al dejarlo en reposo.

APCI-MS: m/z = 421 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (1H, t); 8,19 (1H, d); 8,16 (1H, d); 8,07 (1H, dt); 7,92 (1H, ddd); 7,70 (1H, dd); 7,64 (1H, t); 7,56 (1H, d); 4,17 (2H, d); 2,12 (1H, m); 1,05 (6H, d).

LC (método A) t_R = 17,6 min

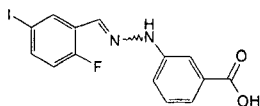
Ácido 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico (I1a)

Se agitaron ácido 3-(2-(2-Fluoro-5-yodobenciliden)hidrazinil)benzoico (**I1b**, 3,47 g, 9 mmol) y terc-butoxido de potasio (2,3 g, 20,5 mmol) en atmósfera de argón en NMP (45 mL) a 150 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (100 mL), se acidificó con HCl acuoso (1,7 M) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y después con solución saturada de cloruro de sodio. La evaporación de la fase orgánica produjo el compuesto del título crudo (3,52 g, cuant.) como un sólido gomoso, amorfo, marrón claro.

APCI-MS: m/z 365 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,2 (1H, b); 8,38 (1H, s); 8,33 (1H, s); 8,24 (1H, bs); 8,04 (1H, bd,); 7,97 (1H, d, acoplado); 7,81-7,68 (3H).

5 Ácido 3-(2-(2-fluoro-5-yodobenciliden)hidrazinil)benzoico (I1b)



Se agitaron ácido 3-hidrazinilbenzoico (1,52 g, 10 mmol), 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (2,5 g, 10 mmol) y carbonato de cesio (3,26 g, 10 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 2,5 h. Se agregó agua (40 mL) y la solución
10 transparente se acidificó con HCl acuoso (1,7 M). El precipitado beige anaranjado que se formó, se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (3,75 g, 98%).

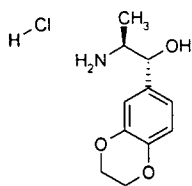
APCI-MS: m/z 385 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,9 (1H, b); 10,85 (1H, s); 8,17 (1H, dd); 7,94 (1H, s);
15 7,65 (1H, qd); 7,63-7,60 (2H); 7,40-7,31 (3H); 7,09 (1H, dd).

¹⁹F-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O agregado): δ -123,4 (m).

Producto intermedio I2

Clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propan-1-ol. (I2)

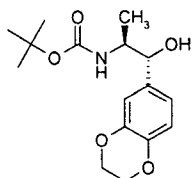


20 Se agregó HCl 5-6 N en 2-propanol (8 mL, 40-48 mmol) a (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (**I2a**) (3,1 g, 10,02 mmol) en acetato de etilo (40 mL) a +40 °C y se agitó durante 3 horas. Se permitió que la mezcla de reacción adquiriera la temperatura ambiente y se concentró por
25 evaporación. Se agregó éter y se recogió la sal por filtración que se lavó con éter. Se encontró que la sal era higroscópica. Rendimiento 2,10 g (85%).

APCI-MS: m/z 210 [MH⁺ -HCl]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (brs, 3H); 6,87-6,76 (m, 3H); 5,93 (brd, 1H); 4,79 (brt, 1H); 4,22 (s, 4H); 3,32 (brm, 1H); 0,94 (d, 3H).

(1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I2a)



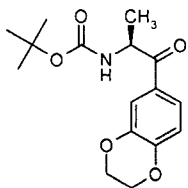
- 5 Se llevó a cabo la reducción diastereoselectiva catalítica de Meerwein-Ponndorf-Verley según el método descrito por Jingjun Yin et. al. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 840-843.
- (S) 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I2b) (3,76 g, 12,23 mmol), isopropóxido de aluminio (0,5 g, 2,45 mmol) y 2-propanol (12 mL, 157,75 mmol) en tolueno (22 mL) se agitaron a +50 °C en atmósfera de argón durante 16
- 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCL 1 M (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (250 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita en sílice usando EtOAc:hexano (1:2) como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el producto. Se eliminó el solvente
- 15 por evaporación para dar el producto deseado como un sólido incoloro. Rendimiento 3,19 g (84%).

APCI-MS: m/z 236, 210, 192 [MH⁺-tBu-18, MH⁺-BOC, MH⁺-BOC-18]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,80-6,70 (m, 3H); 6,51 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 4,36 (t, 1H); 4,19 (s, 4H); 3,49 (m, 1H); 1,31 (s, 9H); 0,93 (d, 3H).

20

(S) 1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I2b)



- Se colocó una suspensión de (S) 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de
- 25 terc-butilo (3 g, 12,92 mmol) en THF (30 mL) en atmósfera protectora de argón y se enfrió a una temperatura entre -15 y -20 °C, se agregó cloruro de isopropilmagnesio, 2 M en THF (6,5 mL, 13,00 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. La suspensión

comenzó a disolverse, se dejó que la temperatura llegara a 0 °C, se agregó una solución recién preparada de bromuro de (2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)magnesio, 0,7 M en THF (20 mL, 14,0 mmol). Se permitió que la temperatura adquiriera la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas. Se enfrió HCl 1 N (300 mL) en un baño de hielo a +10 °C, la mezcla de reacción se vertió en la solución acuosa ácida, se agregó TBME = terc-butil metil éter (300 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se retroextrajo con TBME (200 mL). Las fases etéreas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secaron (Na₂SO₄).

El producto crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita usando

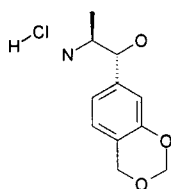
TBME:heptano = 1:2 como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y los solventes se eliminaron por evaporación para dar el compuesto del subtítulo como un aceite/goma pegajoso(a) ligeramente amarillo(a). Rendimiento 3,76 g (95%).

APCI-MS: m/z 208 [MH⁺ -BOC]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (dd, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 4,97 (m, 1H); 4,30 (m, 4H); 1,36 (s, 9H); 1,19 (d, 3H).

Producto intermedio I3

Clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)propan-1-ol (I3)

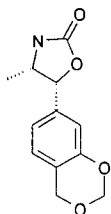


Se disolvió (1R,2S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (**I3b**) (403 mg, 1,30 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y se agregó solución de HCl 5-6 N en 2-propanol (1,5 mL, 7,5-9 mmol). La mezcla se agitó a +50 °C durante 1,5 horas. Los solventes se eliminaron por evaporación, la goma pegajosa residual se trató con EtOAc y se evaporó nuevamente para dar un material sólido que se suspendió en MeCN y se agitó durante unos pocos minutos. Se recogió la sal sólida incolora por filtración y se encontró que era algo higroscópica, la sal se transfirió rápidamente a un desecador y se secó a presión reducida. Rendimiento 293 mg (92%).

APCI-MS: m/z 210 [MH⁺ -HCl]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (3H, s); 7,05 (1H, d); 6,92 (1H, dd); 6,85 (1H, d); 6,03 (1H, d); 5,25 (2H, s); 4,87 (3H, m); 3,42 - 3,29 (1H, m); 0,94 (3H, d).

(4S,5R)-5-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)-4-metiloxazolidin-2-ona (I3a)



Una mezcla de clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)propan-1-ol (**I3b**) (120 mg, 0,49 mmol), DIEA (0,100 mL, 0,59 mmol) y CDI (90 mg, 0,56 mmol)

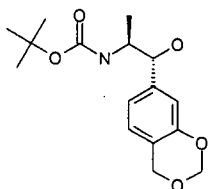
en THF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación, el material residual se particionó entre EtOAc y agua, la fase orgánica se lavó con NaHSO₄ al 10%, se secó en MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo se analizó por LC/MS y se consideró suficientemente puro para un análisis posterior por NMR. Rendimiento 66 mg (57%).

La conformación relativa *cis* del producto se confirmó por comparación del ¹H-NMR observado con los valores de la bibliografía informados para una norefedrina ciclada similar (Org. Lett. 2005 (07), 13, 2.755-2.758 y Tetrahedron Assym. 1993, (4), 12, 2.513-2.516). En un experimento 2D NOESY se observó una correlación cruzada NOE fuerte para el doblete a 5,64 con el multiplete a 4,19 ppm, esto también confirmó la conformación relativa *cis*.

APCI-MS: m/z 236 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 6,83 (s, 1H); 5,81 (brs, 1H); 5,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,26 (s, 2H); 4,91 (s, 2H); 4,19 (m, 1H); 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

(1R,2S)-1-(4H-Benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I3b)



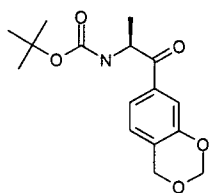
Una mezcla de (S) 1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (**I3c**) (680 mg, 2,21 mmol), triisopropoxialuminio (140 mg, 0,69 mmol) y propan-2-ol (3 mL, 38,9 mmol) en tolueno (3 mL) se agitó a +65 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50

mL). La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en MgSO_4 , se filtró y se eliminaron los solventes por evaporación para obtener un producto crudo como un sólido incoloro. Primero el producto crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita, (solvente A = heptano, solvente B = EtOAc + MeOH al 10%). Se usó un gradiente de 10% de B a 50% de B en A. El producto obtenido se cristalizó de DCM/heptano para obtener el compuesto del subtítulo como agujas incoloras. Rendimiento 414 mg (60%).

APCI-MS: m/z 210 $[\text{MH}^+ - \text{BOC}]$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.97 (1H, d); 6.88 (1H, d); 6.77 (1H, s); 6.56 (1H, d); 5.27 (1H, d); 5.22 (2H, s); 4.83 (2H, s); 4.44 (1H, t); 3.53 (1H, m); 1.32 (9H, s); 0.93 (3H, d).

(S) 1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I3c)



Se disolvió 7-Bromo-4H-benzo[d][1,3]dioxina (1 g, 4,65 mmol) en THF (5 mL) y se agregó magnesio (0,113 g, 4,65 mmol) en atmósfera protectora de argón, se agregó un pequeño cristal de yodo, la solución coloreada se calentó con una pistola de aire caliente en períodos cortos para iniciar la formación de Grignard, cuando se desvaneció el color del yodo la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

En otro tubo de reacción se suspendió (S) 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1 g, 4,31 mmol) en THF (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo/acetona por debajo de -5°C , se agregó lentamente solución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M en THF (2,5 mL, 5,00 mmol) para formar una solución. A esta solución se le agregó el reactivo de Grignard mencionado antes, recién preparado. Se permitió que la mezcla adquiriera la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 150 mL de HCl 1 M helado, se agregó EtOAc (150 mL), la mezcla se agitó durante algunos minutos y se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo obtenido se purificó posteriormente por cromatografía por desorción súbita usando una columna pre empacada con 70 g de

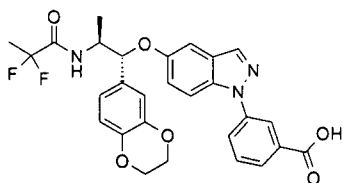
sílice con un gradiente de 10% de TBME a 40% de TBME en heptano como eluyente. Se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 790 mg (59%).

APCI-MS: m/z 208 [MH^+ -BOC]

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,53 (1H, dd); 7,39 (1H, s); 7,30 (1H, d); 7,22 (1H, d); 5,30 (2H, s); 4,98 (1H, m); 4,95 (2H, s); 1,35 (9H, s); 1,20 (3H, d).

Producto intermedio I4

Ácido 3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoico (I4)

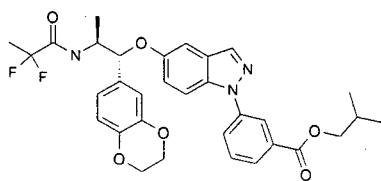


Una solución de 3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (**I4a**) (350 mg, 0,59 mmol) en THF (5 mL) y acetonitrilo (2 mL) se trató con NaOH 0,25 M (4,72 mL, 1,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, se agregó más NaOH 1 M (0,590 mL, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a +45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se acidificó a pH 2,5 - 3 agregando HCl 1 N. Se agregaron THF y MeCN hasta que se obtuvo una solución seguido de purificación por HPLC, usando una columna Kromasil 100-10-C18, 50 x 250 mm, un gradiente de 30 min de 50% a 90% de MeCN en agua + TFA al 0,1% en solventes, con un flujo = 40 mL/min y UV = 254 nm para recoger las fracciones. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron. El material se redisolvió en tBuOMe, la adición de heptano produjo precipitación, la suspensión formada se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 315 mg (99 %).

APCI-MS: m/z 538 [MH^+]

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,27 (1H, s); 8,66 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,22 (1H, t); 8,00 (1H, ddd); 7,92 (1H, dt); 7,77 (1H, d); 7,69 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 6,89 - 6,78 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,22 - 4,11 (5H, m); 1,54 (3H, t); 1,29 (3H, d).

3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il) benzoato de isobutilo (I4a)

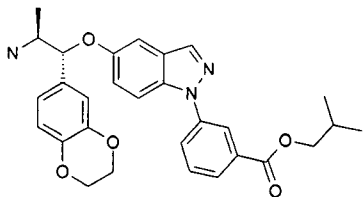


Se trataron 3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (**I4b**) (0,5 g, 1,00 mmol), ácido 2,2-difluoropropanoico (0,16 g, 1,45 mmol) y HBTU (0,567 g, 1,50 mmol) en DCM (4 mL) con DIEA (0,696 mL, 3,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo por adición de NaHSO₄ (ac.) al 10% y se agregó solución saturada de cloruro de sodio para ayudar a la separación de las fases. Se separó la fase inferior de DCM roja, la fase acuosa se extrajo con una porción de EtOAc, las soluciones orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y se filtraron, se eliminaron los solventes por evaporación. Se obtuvo un producto crudo como un aceite rojo. El material crudo se purificó posteriormente por cromatografía por desorción súbita usando una columna pre empacada con 70 g de sílice y se aplicó un gradiente de 0% a 50% de EtOAc en heptano. Se combinaron las fracciones con producto y los solventes se eliminaron por evaporación. Se obtuvo un aceite pegajoso ligeramente amarillo después de una evaporación final de DCM. Rendimiento 540 mg (91%).

APCI-MS: m/z 594 [MH⁺]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (1H, d); 8,26 (1H, d); 8,25 (1H, t); 8,05 (1H, ddd); 7,95 (1H, dt); 7,78 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 6,90 - 6,77 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,18 (4H, s); 4,15 (1H, m); 4,12 (2H, d); 2,05 (1H, m); 1,55 (3H, t); 1,29 (3H, d); 0,99 (6H, d).

3-(5-((1R,2S)-2-Amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (**I4b**)



Una mezcla de carbonato de cesio (78 g, 240,00 mmol), clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propan-1-ol (**I4c**) (19,66 g, 80,00 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (4,12 g, 40,00 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,678 ml, 20,00 mmol)

en butironitrilo (188 mL) se agitó a 115 °C durante 60 min en atmósfera protectora de argón en un balón de 1 L. Se generó una solución de 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (**II**) (33,6 g, 80 mmol) en butironitrilo (62,6 mL) calentando a 80 °C durante 20 minutos en un balón de 250 mL. La solución se bombeó a la mezcla anterior en el transcurso de 2-3 minutos. El recipiente se enjuagó con más butironitrilo (15,6 mL) que también se agregó. La mezcla de reacción grisácea se selló y se agitó a 115 °C durante 45 horas. La mezcla de reacción enfriada se extrajo entre agua (500 mL) y acetato de etilo (1,5 L). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 700 mL) y los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener 38 g de un residuo gomoso verdoso.

El producto crudo se disolvió en aproximadamente 60-70 mL de DCM antes de cargar la columna. Se llevó a cabo una cromatografía por desorción súbita en sílice (d = 13 cm, l = 18 cm) usando primero acetato de etilo:heptano 1:1 con TEA al 2% (6 L), (de modo que eluyeran los materiales de partida + el producto N-alquilado), acetato de etilo:heptano 3:1 con TEA al 2% (8 L) y después se lavó la columna con acetato de etilo (12 L) con TEA al 2%, las fracciones recogidas de 600 mL, producto principalmente en las fracciones 28 - 44, se evaporaron hasta sequedad a 45 °C durante 1 h para obtener 16,42 g del producto.

El análisis por HNMR mostró un producto puro, que contenía algo de acetato de etilo (<5% en peso). Pureza por HPLC >95%. Rendimiento 16,42 g (41 %).

APCI-MS: m/z 502 [MH⁺]

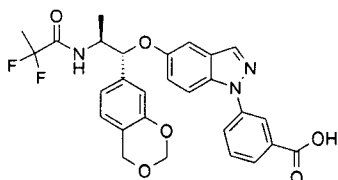
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (2H, m); 8,05 (1H, ddd); 7,94 (1H, dt); 7,77-7,72 (2H, m); 7,22 (1H, dd); 7,17 (1H, d); 6,88 (2H, m); 6,81 (1H, d); 4,97 (1H, d); 4,19 (4H, s); 4,12 (2H, d); 3,11 (1H, m); 2,05 (1H, m); 1,35 (2H, bs); 1,07 (3H, d); 0,99 (6H, d).

LC (método A) ta = 12,3 min

LC (método B) ta = 14,2 min

Producto intermedio 5

Ácido 3-(5-((1R,2S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-2-(2,2-difluoropropanamido)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoico (**I5**)

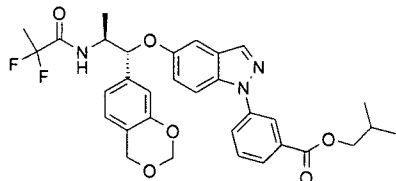


Se disolvió 3-(5-((1R,2S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-2-(2,2-difluoropropanamido)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (**I5a**) (398 mg, 0,67 mmol) en metanol (3 mL) y THF (3,0 mL). Se agregó hidróxido de litio (0,032 mL, 2,01 mmol) disuelto en agua (2,5 mL). Se obtuvo una solución transparente ligeramente rosada. Después de 2 h la solución se enfrió con hielo. Se agregó acetato de etilo y después ácido clorhídrico (1 M) hasta pH ácido. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron. Se disolvió en metanol y la solución se aplicó a una columna de SCX de 1 g. El eluato metanólico (ca 15 mL) se concentró. La liofilización de acetonitrilo/agua dio el compuesto del título (362 mg, 100%).

APCI-MS: m/z 538 $[MH^+]$

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,40 (1H, t); 8,05 (1H, dt); 8,02 (1H, d); 7,98 (1H, ddd); 7,70 (1H, d); 7,65 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,02 (1H, d); 7,00 (1H, d); 6,91 (1H, s); 6,67 (1H, s); 5,22 (2H, q); 4,87 (2H, s); 4,46 - 4,36 (1H, m); 1,75 (3H, t); 1,25 (3H, d).

3-(5-((1R,2S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-2-(2,2-difluoropropanamido)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (**I5a**)



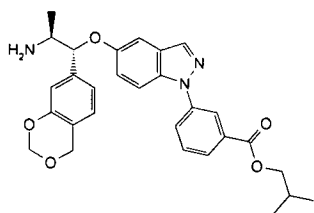
Una mezcla de 3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (420 mg, 0,84 mmol) (**I5b**), ácido 2,2-difluoropropanoico (213 mg, 1,94 mmol) y HBTU (420 mg, 1,11 mmol) se suspendió en diclorometano (10 mL). Se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,85 mL, 5,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (ca 10 mL) a la solución. Después de agitar por algunos minutos la mezcla se agregó a un separador de fases. La fase acuosa se agitó con diclorometano (5 mL) y se agregó al separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta obtener un aceite marrón. La purificación por cromatografía por desorción súbita en sílice (diclorometano/acetato de etilo 10/1) dio el compuesto del título como una espuma blanca (400 mg, 80 %).

APCI-MS: m/z 594 $[MH^+]$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (1H, d); 8,27 - 8,23 (2H, m); 8,07 - 8,03 (1H, m); 7,95 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,23 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 7,04 - 6,96 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,26 - 5,17 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,24 - 4,15 (1H, m); 4,12 (2H, d); 2,11 - 2,00 (1H, m); 1,56 (3H, t); 1,30 (3H, d); 0,99 (6H, d)

5

3-((5-((1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)propoxy)-1H-indazol-1-yl)benzoato de isobutilo (15b)

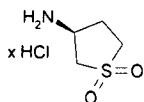


Un balón de un solo cuello de 250 mL con agitación magnética y atmósfera de argón se cargó con carbonato de cesio (30,3 g, 93,00 mmol), clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-yl)propan-1-ol (**I3**) (7,37 g, 30,00 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (1,547 g, 15,00 mmol), yoduro de cobre(I) (1,428 g, 7,50 mmol) y butironitrilo (72 mL) y se calentó a 110 °C durante 30 min. Se generó una solución de 3-(5-yodo-1H-indazol-1-yl)benzoato de isobutilo (**I1**) (12,61 g, 30 mmol) en butironitrilo (12,00 mL) calentando a 80 °C durante 10 minutos. La solución se bombeó a la mezcla anterior en el transcurso de 3 minutos. El recipiente se enjuagó con más butironitrilo (6,00 mL) que también se agregó. La mezcla de reacción se selló y se agitó a 110 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo entre agua y acetato de etilo (1L). La fase orgánica se lavó tres veces con agua (3 x 500 mL), se secó en sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía por desorción súbita en sílice usando acetato de etilo:heptano 1:1 con TEA al 2% seguido de acetato de etilo:heptano 3:1 con TEA al 2% y finalmente con acetato de etilo con TEA al 2%. Esto dio el compuesto del título (5,1 g, 34 %).

APCI-MS: m/z 502,2 [MH⁺]
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (1H, t); 8,23 (1H, s); 8,05 (1H, ddd); 7,94 (1H, dt); 7,78-7,70 (2H, m); 7,24 (1H, dd); 7,17 (1H, d); 7,01 (2H, m); 6,89 (1H, s); 5,22 (2H, dd); 5,05 (1H, d); 4,83 (2H, ds); 4,11 (2H, d); 3,15 (1H, m); 2,05 (1H, m); 1,39 (2H, bs); 1,07 (3H, d); 0,98 (6H, d).

LC (método A) ta = 10,6 min

LC (método B) ta = 12,2 min

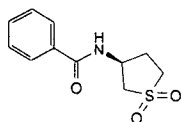
Producto intermedio I6Clorhidrato de (S)-(-)-tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido (I6)

5 Se suspendió (S)-(-)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I6a**) (7,08 g) en HCl acuoso 5 M (250 mL). La mezcla se calentó a 130 °C durante 13 horas. Después de enfriar en un baño de hielo se separó ácido benzoico por filtración, se lavó con HCl acuoso 1 M y los filtrados combinados se evaporaron hasta sequedad. El residuo se resuspendió en 1,4-dioxano (40 mL), se aisló por filtración el compuesto del subtítulo como un sólido
10 incoloro, se lavó con dioxano (10 mL) y se secó hasta peso constante. Rendimiento 4,99 g (98%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 4,12 (1H, pent, acoplado); 3,60 (1H, dd); 3,38 (1H, m); 3,27-2,15 (2H); 2,64 (1H, m); 2,21 (1H, m).

[α]_D -13,5° (c=1,1, H₂O)

15

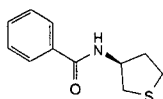
(S)-(-)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I6a)

Se disolvió (S)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I6b**) (7,1 g) en EtOAc (1,2 L). Se agregó NaHCO₃ ac. sat. (0,6 L). Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (77%, 27 g) en
20 porciones durante 10 min. Se continuó agitando durante 4 horas y después se agregó sulfuro de dimetilo (3,5 mL) y la agitación se continuó durante otros 100 min para destruir completamente el exceso de ácido m-cloroperbenzoico. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo incoloro se
recristalizó de EtOAc (~350 mL) para producir el compuesto del subtítulo puro (6,3 g). El
25 licor madre se evaporó y se recristalizó de EtOAc para dar más producto (0,72 g).

Rendimiento total: 7,02 g (85,7 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (1H, d); 7,88-7,84 (2H); 7,55 (1H, t, acoplado); 7,51-7,45 (2H); 4,70 (1H, sext.); 3,50 (1H, dd); 3,37 (1H, ddd); 3,25-3,15 (1H m); 3,97 (1H, dd); 2,44 (1H, sext.); 2,28-2,16 (1H, m).

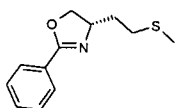
30 [α]_D -39,8° (c=1,0, MeOH)

(S)-(-)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I6b)

Se preparó una solución madre 1,36 M de HCl en AcOH a partir de 100 ml de AcOH, 11
5 mL de AcCl y 2,8 ml de H₂O (hidrólisis ligeramente exotérmica).
Se disolvió (S)-(-)-4-[2-(metilsulfanil)etil]-2-fenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (I6c) (1,7 g) en
25 mL de ácido acético siendo 1,36 M con respecto al HCl. La solución se calentó a 130 °C
durante 18 horas. El análisis por GC-MS: mostró reacción total. El ión de mayor MS es
146 (fragmento M-61). Después la mezcla de reacción se enfrió y se liofilizó para obtener
10 el compuesto del subtítulo como un sólido esponjoso incoloro. Rendimiento 1,59 g
(100%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (1H, d, NH); 7,86-7,82 (2H); 7,53 (1H, m); 7,49-
7,43 (2H); 4,49 (1H, sext.); 3,03 (1H, dd); 2,96-2,88 (1H, m); 2,88-2,80 (1H, m); 2,75 (1H,
dd); 2,19-2,10 (1H, m); 2,07-1,97 (1H, m).

15 [α]_D -32,4 ° (c = 0,95, MeOH)

(S)-(-)-4-[2-(metilsulfanil)etil]-2-fenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (I6c)

El procedimiento descrito es un procedimiento algo modificado, optimizado y
20 complementario del procedimiento publicado de síntesis del o los enantiómeros de 3-
aminotetrahidrotiofeno:

1. Dehmlow & Westerheide *Synthesis* 1992, 947-949

2. Ashton et al *Bioorg Med Chem Lett* 17 (2007) 6.779-6.784

Se mezclaron L-(S)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (10,0 g) y bromuro de cinc(II) (0,5 g)
25 en benzonitrilo (18 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 45 horas,

la mayor parte del exceso de benzonitrilo se destiló mediante destilación de Kugelrohr.

El residuo se diluyó con un pequeño volumen de CH₂Cl₂ y se sometió a cromatografía de
autodesorción súbita en SiO₂ (330 g) usando un gradiente de 0-70% de EtOAc en heptano
para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 12,09 g (74%).

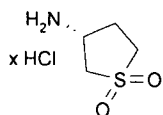
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,81-7,75 (2H); 7,50-7,42 (1H, m); 7,42-7,34 (2H); 4,42 (1H, dd); 4,29-4,18 (1H, m); 3,98 (1H, t); 2,60-2,45 (2H); 1,99 (3H, s); 1,80-1,66 (2H).

$[\alpha]_D = -89,8^\circ$ ($c = 1,5$, EtOAc)

5

Producto intermedio 7

Clorhidrato de (R)-(+)-tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido (**I7**)



Se preparó el compuesto del subtítulo de manera similar a la descrita para el compuesto (**I6**), pero partiendo de (R)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I7a**) (3,0 g).

10

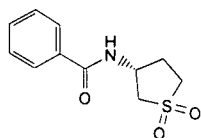
Rendimiento 2,10 g (98%).

$[\alpha]_D = +12,5^\circ$ ($c = 1,1$, H_2O)

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,13 (1H, pent); 3,61 (1H, dd); 3,39 (1H, m); 3,27-3,17 (2H); 2,65 (1H, dtd); 2,29-2,16 (2H).

15

(R)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I7a**)



Se preparó el compuesto del subtítulo de manera similar a la descrita para el compuesto (**I6a**), pero partiendo de (R)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I7a**) (3,06 g).

20

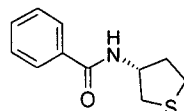
Rendimiento 3,0 g (85,5%).

$[\alpha]_D = +40,1^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (1H, d); 7,88-7,83 (2H); 7,55 (1H, t, acoplado); 7,48 (2H, t, acoplado); 4,69 (1H, sext.); 3,50 (1H, dd); 3,37 (1H, m); 3,20 (1H, ddd); 3,07 (1H, dd); 2,28-2,16 (1H, m).

25

(R)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I7b**)

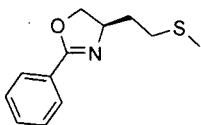


Se preparó el compuesto del subtítulo de manera similar a la descrita para el compuesto (**I6b**), pero partiendo de (R)-4-(2-(metiltio)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (**I7c**) (3,04 g). Rendimiento 2,78 g (98%).

$[\alpha]_D + 32,2^\circ$ ($c = 1,1$, MeOH)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (1H, d); 7,87 - 7,81 (2H, m); 7,53 (1H, m); 7,49 - 7,42 (2H, m); 4,49 (1H, sextete); 3,03 (1H, dd); 2,96 - 2,88 (1H, m); 2,88 - 2,80 (1H, m); 2,75 (1H, dd); 2,19 - 2,09 (1H, m); 2,07 - 1,96 (1H, m).

(R)-4-(2-(metiltio)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (**I7c**)



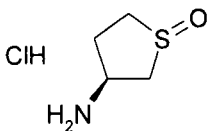
Se preparó el compuesto del subtítulo de manera similar a la descrita para el compuesto (**I6c**), pero partiendo de D-(R)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (7,75 g). Rendimiento 3,04 g (24%).

$[\alpha]_D = +89,8^\circ$ ($c = 1,5$, EtOAc)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 - 7,84 (2H, m); 7,57 - 7,51 (1H, m); 7,50 - 7,44 (2H, m); 4,51 (1H, dd); 4,32 (1H, dq); 4,07 (1H, t); 2,60 (2H, m); 2,07 (3H, s); 1,81 (2H, m).

Producto intermedio 8

20 Clorhidrato de (S)-(-)-3-aminotetrahidrotiofensulfóxido (mezcla epimérica) (**I8**)



Se disolvió (S)-N-(1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I8a**) (1,7 g, 7,61 mmol) en HCl acuoso 5 M (140 mL) y se agitó a (temp. de bloque) 130 °C. Después de 1 hora y 15 minutos la temperatura se bajó a +70°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante

otras 11 horas 45 minutos, después se permitió que adquiriera la temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se eliminó por filtración ácido benzoico cristalino precipitado, el filtrado se evaporó y dejó una goma pegajosa.

El material se disolvió en agua y se lavó con 3 x CH₂Cl₂, la fase acuosa se evaporó, el residuo se co-evaporó con EtOH-tolueno un par de veces y se trató el residuo semisólido

con EtOH para formar una suspensión que se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La sal sólida beige se recogió por filtración para obtener 200 mg de producto crudo (lote 1). Otros 82 mg (lote 2) de material cristalizaron del licor madre. El análisis por NMR de los dos lotes reveló que había tenido lugar racemización. No se hicieron otras purificaciones en estos lotes crudos, ambos se usaron como se obtuvieron.

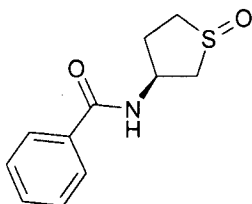
lote 1:

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4,32 (0,88H, m); 4,14 (0,12H, m); 3,43 - 3,19 (2H, m); 3,14 - 2,95 (2H, m); 2,83 - 2,66 (1H, m); 2,58 - 2,47 (0,12H, m); 2,23 (0,89H, m).

lote 2:

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4,32 (0,18H, m); 4,14 (0,82H, m); 3,43 - 3,18 (2H, m); 3,13 - 2,85 (2H, m); 2,81 - 2,65 (1H, m); 2,58 - 2,45 (0,81H, m); 2,22 (0,19H, m).

(S)-N-(1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I8a)



Se disolvió (S)-(-)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (**I6a**) (2,81 g, 13,56 mmol) en acetonitrilo (150 L). Se agregó una sal heteropoliácida de piridinio como catalizador (360 mg) ($\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}\text{H}_4 \times 1,77$ de piridina, preparada de acuerdo con Gustavo P. Romanelli et.al. Synlett 2005, 1, 75-78) seguido de peróxido de hidrógeno (35%, 1,15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, después de 2,5 horas se agregó más catalizador (100 mg) y la reacción se dejó proceder por otras 2 horas. Se agregó Me_2S (0,115 mL), después de 25 minutos la mezcla se filtró y el análisis fue positivo para peróxido. Se agregó más Me_2S (0,6 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregaron agua (50 mL) y 2 g de bisulfito de sodio y la mezcla se agitó durante 30 min. Se evaporaron los solventes hasta aproximadamente la mitad del volumen, se diluyó con agua y se extrajo con 3 x EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se evaporaron para dejar un sólido blanco. El sólido obtenido se recrystalizó de EtOAc (~70 mL) para producir 1,39 g de sulfóxido isoméricamente puro (lote 1).

El licor madre se evaporó y se sometió a cromatografía por desorción súbita en SiO_2 (20 g) 0-70% de MeOH en EtOAc. Se aislaron otros 365 mg (lote 2) de sulfóxido isoméricamente

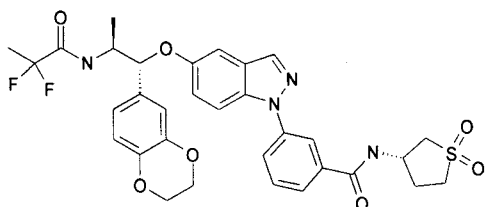
puro. También se aislaron 145 mg de material que contenía una mezcla epimérica 3:2 del sulfóxido. El sulfóxido isoméricamente puro formado de los lotes 1 y 2 se combinó para obtener un total de 1,75 g (58%)

$[\alpha]_D = -91,9^\circ$ ($c = 1$, MeOH)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (2H, m); 7,54 (1H, m); 7,47 (2H, m); 4,90 (1H, m); 3,52 (1H, dd); 3,19 - 3,02 (2H, m); 2,93 (1H, ddd); 2,66 - 2,53 (2H, m).

^{13}C NMR (100,586 MHz, cd_3od) δ 169,41, 135,14; 132,84; 129,55; 128,33; 59,09; 53,35; 52,81; 32,34.

Ejemplo 1



3-(5-((1R,2S)-2-((2,2-difluoropropanoyl)amino)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil)oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (E1)

Se trataron ácido 3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-

dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoico (**I4**) (106 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de (S)-(-)-tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido (**I6**) (40 mg, 0,23 mmol) y HBTU (95 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 mL) con DIEA (0,138 mL, 0,79 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó agua (10 mL) y la suspensión formada se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por

filtración, se lavó con agua y se purificó posteriormente por HPLC usando una columna Kromasil 100-10-C18, 50 x 250 mm, un gradiente de 30 min de 50% a 90% de MeCN en agua, con un flujo = 40mL/min y UV = 254 nm para recoger las fracciones. Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron, el sólido resultante se disolvió en MeOH y se agregó iso-hexano. La mezcla bifásica se evaporó para dar un sólido que se suspendió en iso-hexano que contenía un pequeño volumen de EtOAc, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido cristalino se recogió por filtración, se lavó con iso-hexano y se secó. Rendimiento 77 mg (59%).

APCI-MS: m/z 655 $[\text{MH}^+]$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,90 (1H, d); 8,65 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,19 (1H, s); 7,92 (1H, d); 7,86 (1H, d); 7,77 (1H, d); 7,68 (1H, t); 7,21 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 6,89 -

6,78 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,73 (1H, m); 4,24 - 4,11 (5H, m); 3,52 (1H, dd); 3,37 (1H, m); 3,20 (1H, m); 3,10 (1H, dd); 2,45 (1H, m); 2,23 (1H, m); 1,55 (3H, t); 1,29 (3H, d).

LC (método A) ta = 9,94 min

LC (método B) ta = 9,15 min

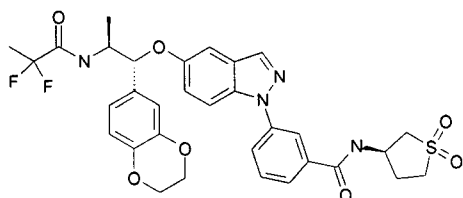
5 SFC quirál (método A) ta = 4,93 min

PF = 180 °C

Los compuestos de los ejemplos 2 a 24 se prepararon mediante procesos análogos a los descritos en el ejemplo 1 o mediante procesos conocidos en el área.

10

Ejemplo 2



3-(5-({[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)propyl]oxy}-1H-indazol-1-yl)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-yl]benzamida

15 APCI-MS: m/z 655 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (1H, d); 8,65 (1H, d); 8,25 (1H, s); 8,19 (1H, s); 7,92 (1H, d); 7,85 (1H, d); 7,77 (1H, d); 7,68 (1H, t); 7,21 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 6,89 - 6,78 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,72 (1H, m); 4,24 - 4,11 (5H, m); 3,52 (1H, dd); 3,38 (1H, m); 3,20 (1H, m); 3,10 (1H, dd); 2,44 (1H, m); 2,23 (1H, ddd); 1,55 (3H, t); 1,29 (3H, d).

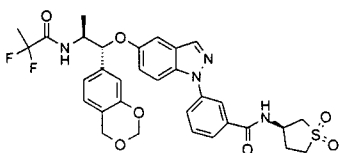
20 LC (Método A) ta = 9,94 min

LC (Método B) ta = 9,15 min

SFC quirál (método A) ta = 5,87 min

PF = 218 °C

25 **Ejemplo 3**



3-[5-({[(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]propyl]oxy}-1H-indazol-1-yl)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-yl]benzamida

APCI-MS: m/z 655 [MH⁺]

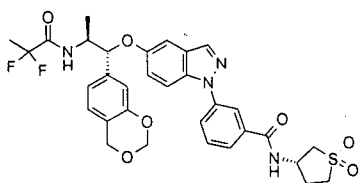
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (1H, d); 8,71 (1H, d); 8,25 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,91 (1H, d); 7,86 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,68 (1H, t); 7,23 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 7,00 (2H, q); 6,86 (1H, s); 5,26 - 5,17 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,78 - 4,67 (1H, m); 4,24 - 4,13 (1H, m); 3,52 (1H, dd); 3,42 - 3,32 (1H, m); 3,25 - 3,16 (1H, m); 3,10 (1H, dd); 2,49 - 2,41 (1H, m); 2,29 - 2,17 (1H, m); 1,56 (3H, t); 1,30 (3H, d).

LC (método A, flujo 1,0 ml/min) ta = 10,15 min

LC (método B, flujo 1,0 ml/min) ta = 9,76 min

PF = 239 °C

Ejemplo 4



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]propyl}oxi)-1H-indazol-1-yl]-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-yl]benzamida

APCI-MS: m/z 655 [MH⁺]

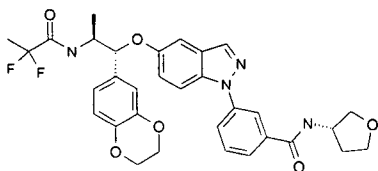
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (1H, d); 8,71 (1H, d); 8,25 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,91 (1H, d); 7,85 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,68 (1H, t); 7,23 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 7,00 (2H, q); 6,86 (1H, s); 5,26 - 5,17 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,78 - 4,67 (1H, m); 4,24 - 4,13 (1H, m); 3,52 (1H, dd); 3,42 - 3,32 (1H, m); 3,25 - 3,16 (1H, m); 3,10 (1H, dd); 2,49 - 2,41 (1H, m); 2,29 - 2,17 (1H, m); 1,56 (3H, t); 1,30 (3H, d).

LC (método A, flujo 1,0 ml/min) ta = 9,80 min

LC (método B, flujo 1,0 ml/min) ta = 8,76 min

PF = 224 °C

Ejemplo 5



3-(5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-yl)propyl}oxi)-1H-indazol-1-yl)-N-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]benzamida

APCI-MS: m/z 607 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (1H, d); 8,65 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,90 - 7,84 (2H, m); 7,77 (1H, d); 7,65 (1H, t); 7,21 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 6,89 - 6,78 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,48 (1H, m); 4,24 - 4,11 (5H, m); 3,90 - 3,81 (2H, m); 3,72 (1H, td); 3,61 (1H, dd); 2,16 (1H, m); 1,94 (1H, m); 1,55 (3H, t); 1,29 (3H, d).

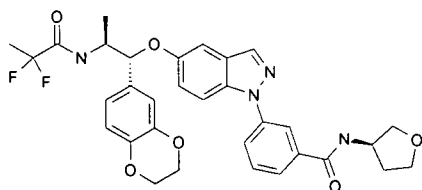
LC (Método A) ta = 12,02 min

LC (Método B) ta = 11,12 min

SFC quiral (método B) ta = 5,10 min

PF = 175 °C

Ejemplo 6



3-(5-([(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida

APCI-MS: m/z 607 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (1H, d); 8,65 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,90 - 7,84 (2H, m); 7,77 (1H, d); 7,65 (1H, t); 7,21 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 6,89 - 6,78 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,48 (1H, m); 4,23 - 4,10 (5H, m); 3,89 - 3,82 (2H, m); 3,72 (1H, td); 3,61 (1H, dd); 2,16 (1H, m); 1,94 (1H, m); 1,55 (3H, t); 1,29 (3H, d).

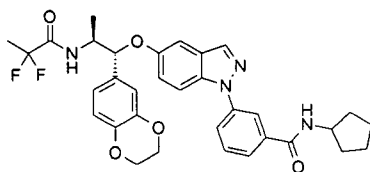
LC (método A) ta = 12,03 min

LC (método B) ta = 11,13 min

SFC quiral (método B) ta = 4,71 min

PF = 177 °C

Ejemplo 7



N-ciclopentil-3-(5-([(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida

APCI-MS: m/z 605 [MH⁺]

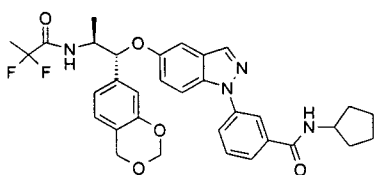
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,65 (1H, d); 8,45 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,15 (1H, t);
7,86-7,83 (2H, m); 7,75 (1H, d); 7,63 (1H, t); 7,20 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 6,88-6,85 (2H,
m); 6,81-6,79 (1H, m); 5,17 (1H, d); 4,27-4,12 (6H, m); 1,93-1,85 (2H, m); 1,69 (2H, br.s);
1,59-1,49 (7H, m); 1,29 (3H, d).

LC (método A) ta = 14,40 min

LC (método B) ta = 13,24 min

PF = 170 °C

10 Ejemplo 8



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]propyl}oxy)-1H-indazol-1-yl]-N-ciclopentilbenzamida

APCI-MS: m/z 605 [MH⁺]

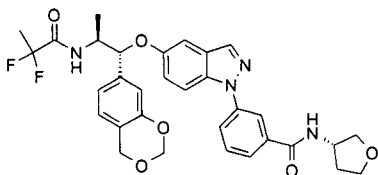
¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,71 (1H, d); 8,45 (1H, d); 8,23 (1H, s); 8,14 (1H, t);
7,86-7,83 (2H, m); 7,75 (1H, d); 7,63 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,03-6,97 (2H,
m); 6,86 (1H, s); 5,23-5,18 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,28-4,15 (2H, m); 1,95-1,86 (2H, m);
1,73-1,65 (2H, m); 1,60-1,50 (7H, m); 1,30 (3H, d).

LC (método A) ta = 11,32 min

LC (método B) ta = 10,47 min

PF = 182 °C

Ejemplo 9



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]propyl}oxy)-1H-indazol-1-yl]-N-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]benzamida

APCI-MS: m/z 607 [MH⁺]

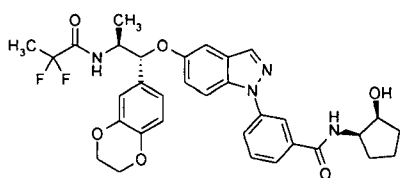
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 - 8,67 (2H, m); 8,24 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,87 (2H, t); 7,77 (1H, d); 7,65 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,04 - 6,96 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,25 - 5,17 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,53 - 4,44 (1H, m); 4,24 - 4,13 (1H, m); 3,90 - 3,81 (2H, m); 3,75 - 3,68 (1H, m); 3,61 (1H, dd); 2,21 - 2,11 (1H, m); 1,99 - 1,89 (1H, m); 1,56 (3H, t); 1,30 (3H, d).

LC (método A) ta = 11,88 min

LC (método B) ta = 10,99 min

PF = 192 °C

10 Ejemplo 10



3-(5-([(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi))-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

APCI-MS: m/z 621 [MH⁺]

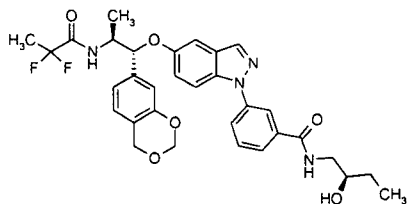
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, señal de 1 protón cubierta por el solvente) δ 8,65 (1H, d); 8,22 (2H, d); 8,10 (1H, d); 7,87 (2H, m); 7,78 (1H, d); 7,64 (1H, t); 7,20 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 6,89 - 6,78 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,72 (1H, d); 4,21 - 4,03 (6H, m); 1,77 (4H, m); 1,55 (5H, t); 1,29 (3H, d).

LC (método A): ta = 11,82 min

LC (método B): ta = 9,86 min

PF = 165 °C

Ejemplo 11



3-[5-([(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil]oxi))-1H-indazol-1-il)-N-[(2R)-2-hidroxiutil]benzamida

APCI-MS: m/z 609 [MH⁺]

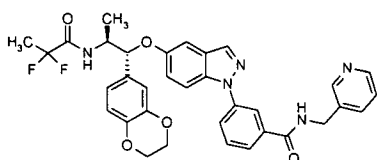
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (1H, d); 8,57 (1H, t); 8,24 (1H, s); 8,17 (1H, m); 7,86 (2H, m); 7,79 (1H, d); 7,64 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,04-6,96 (2H); 6,86 (1H, s); 5,26-5,18 (3H); 4,82 (2H, s); 4,72 (1H, d); 4,19 (1H, sext); 3,56 (1H, m); 3,37-3,27 (1H, parcialmente oscurecido por la señal de humedad del solvente); 3,23-3,14 (1H); 1,56 (3H, t); 1,47 (1H, m); 1,37-1,22 (1H, parcialmente oscurecido por el doblete de metilo); 1,30 (3H, d); 0,90 (3H, t).

HPLC (método A): ta = 11,83 min

HPLC (método B): ta = 10,26 min

PF = 182 °C

Ejemplo 12



3-(5-({[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoilo)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida

APCI-MS: m/z 628 [MH⁺]

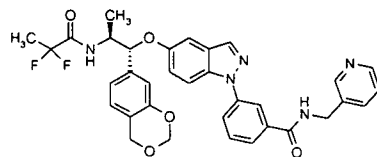
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (1H, t); 8,66 (1H, d); 8,57 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 8,24 (1H, s); 8,21 (1H, s); 7,89 (2H, m); 7,79 (1H, d); 7,74 (1H, m); 7,67 (1H, t); 7,36 (1H, dd); 7,21 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 6,88 - 6,78 (3H, m); 5,17 (1H, d); 4,53 (2H, d); 4,25 - 4,09 (5H, m); 1,54 (3H, t); 1,29 (3H, d).

LC (método A) ta = 9,61 min

LC (método B) ta = 9,58 min

PF = 135 °C

Ejemplo 13



3-[5-({[(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoilo)amino]propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida

APCI-MS: m/z 628 [MH⁺]

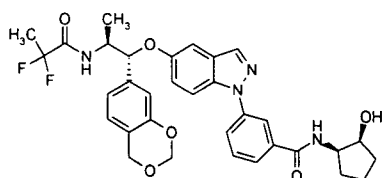
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (1H, t); 8,71 (1H, d); 8,57 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 8,24 (1H, s); 8,22 - 8,19 (1H, m); 7,89 (2H, t); 7,80 (1H, d); 7,76 - 7,72 (1H, m); 7,67 (1H, s); 7,36 (1H, dd); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,04 - 6,96 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,25 - 5,17 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,52 (2H, d); 4,24 - 4,13 (1H, m); 1,56 (3H, t); 1,30 (3H, d).

5 LC (método A) ta = 9,86 min

LC (método B) ta = 11,18 min

PF = 159 °C

Ejemplo 14



10 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]propyl}oxy)-1H-indazol-1-yl]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

APCI-MS: m/z 621 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d); 8,23 (1H, s); 8,22 (1H, s); 8,10 (1H, d);

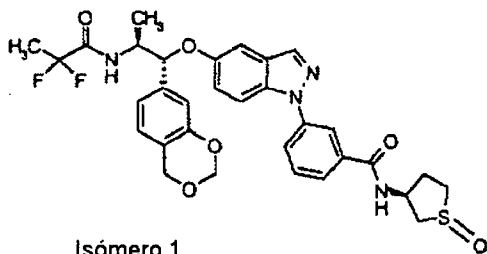
15 7,89 - 7,83 (2H, m); 7,78 (1H, d); 7,64 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,04 - 6,97 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,25 - 5,18 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,72 (1H, s); 4,24 - 4,14 (1H, m); 4,12 - 4,03 (2H, m); 1,89 - 1,69 (4H, m); 1,64 - 1,44 (5H, m); 1,30 (3H, d).

LC (método A) ta = 12,19 min

LC (método B) ta = 11,30 min

20 PF = 165 °C

Ejemplo 15



Isómero 1

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-yl]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-yl]benzamida (Isómero 1)

APCI-MS: m/z 639 [MH⁺]

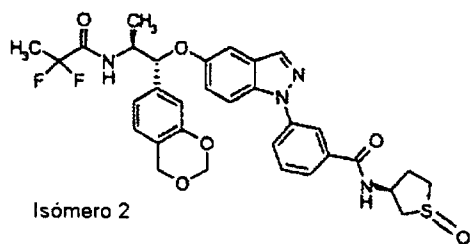
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (1H, d); 8,71 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,19 (1H, m);
7,89 (1H, d, acoplado); 7,85 (1H, d, acoplado); 7,78 (1H, d); 7,66 (1H, t); 7,72 (1H, dd);
7,13 (1H, d); 7,02 (1H, d); 6,98 (1H, dd); 6,86 (1H, s); 5,26-5,17 (3H); 4,82 (2H, s); 4,66
(1H, sext.); 4,19 (1H, sext.); 3,54 (1H, dd); 3,01-2,86 (2H); 2,70 (1H, ddd); 2,59-2,48
(1H, m, parcialmente oscurecido por la señal del solvente); 2,43-2,34 (1H, m); 1,56 (3H, t);
1,30 (3H, d).

HPLC (método A): ta = 10,65 min

HPLC (método B): ta = 9,99 min

PF = 196 °C

Ejemplo 16



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-yl]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-yl]benzamida (Isómero 2)

APCI-MS: m/z 639 [MH⁺]

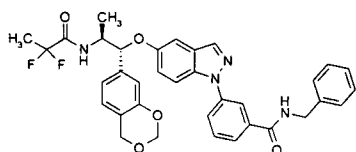
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74-8,67 (2H); 8,15 (1H, m); 7,89 (1H, d, acoplado);
7,84 (1H, d, acoplado); 7,77 (1H, d); 7,66 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,02 (1H, d)
6,98 (1H, dd); 6,86 (1H, s); 5,26-5,17 (3H); 5,01 (1H, sext.); 4,82 (2H, s); 4,19 (1H, sext,
acoplado); 3,22 (1H, dt); 3,06 (2H, d); 2,82-2,74 (1H); 2,57 (1H, m); 2,14 (1H, m); 1,56
(3H, t); 1,30 (3H, d).

LC (método A): ta = 10,40 min

LC (método B): ta = 9,67 min

PF = 202 °C

Ejemplo 17



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]propyl}oxy)-1H-indazol-1-yl]-N-benzylbenzamida

APCI-MS: m/z 627 [MH⁺]

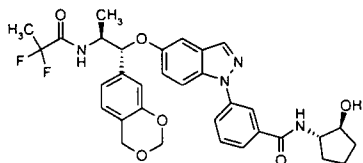
1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 9,22 (1H, t); 8,71 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,21 (1H, t); 7,89 (2H, dd); 7,79 (1H, d); 7,66 (1H, t); 7,32-7,31 (4H, m); 7,28-7,20 (2H, m); 7,13 (1H, d); 7,02-6,96 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,23-5,18 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,51 (2H, d); 4,22-4,15 (1H, m); 1,55 (3H, t); 1,30 (3H, d).

LC (método A) ta = 14,42 min

10 LC (método B) ta = 13,2 min

PF = 174 °C

Ejemplo 18



15 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-yl)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]propyl}oxy)-1H-indazol-1-yl]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

APCI-MS: m/z 621 [MH⁺]

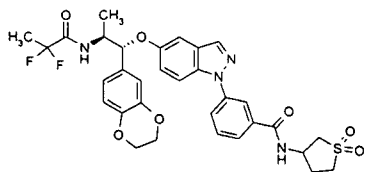
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d); 8,39 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,17 - 8,14 (1H, m); 7,89 - 7,82 (2H, m); 7,76 (1H, d); 7,64 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,04 - 6,96 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,25 - 5,18 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,78 (1H, d); 4,24 - 4,13 (1H, m); 4,06 - 3,97 (2H, m); 2,06 - 1,96 (1H, m); 1,90 - 1,80 (1H, m); 1,71 - 1,42 (7H, m); 1,30 (3H, d).

LC (método A) ta = 11,98 min

LC (método B) ta = 11,21 min

25 PF = 187 °C

Ejemplo 19



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida

APCI-MS: m/z 655 [MH⁺]

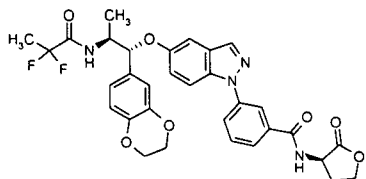
5 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,29 (3H, d); 1,55 (3H, t); 2,18 - 2,29 (1H, m); 2,41 - 2,49 (1H, m); 3,10 (1H, dd); 3,15 - 3,26 (1H, m); 3,29 - 3,42 (1H, m); 3,52 (1H, dd); 4,11 - 4,23 (5H, m); 4,72 (1H, dd); 5,17 (1H, d); 6,78 - 6,82 (1H, m); 6,84 - 6,89 (2H, m); 7,14 (1H, d); 7,21 (1H, dd); 7,68 (1H, t); 7,77 (1H, d); 7,85 (1H, d); 7,89 - 7,93 (1H, m); 8,18 (1H, t); 8,25 (1H, d); 8,65 (1H, d); 8,90 (1H, d).

10 LC (método A) ta = 10,31 min

LC (método B) ta = 9,90 min

PF. >150 °C

Ejemplo 20



15

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoyl)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida

APCI-MS: m/z 621 [MH⁺]

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (3H, d); 1,55 (3H, t); 2,30 - 2,42 (1H, m); 2,45 - 20 2,54 (1H, m); 4,11 - 4,24 (5H, m); 4,25 - 4,33 (1H, m); 4,43 (1H, td); 4,77 - 4,85 (1H, m); 5,17 (1H, d); 6,79 - 6,82 (1H, m); 6,84 - 6,89 (2H, m); 7,14 (1H, d); 7,22 (1H, dd); 7,69 (1H, t); 7,79 (1H, d); 7,86 (1H, d); 7,94 (1H, dd); 8,19 (1H, t); 8,26 (1H, d); 8,65 (1H, d), 9,17 (1H, d).

LC (método A) ta = 10,4 min

25 LC (método B) ta = 9,92 min

PF = 183 °C

Parte experimental biológicaEnsayo del receptor de glucocorticoides (RG) humano

El ensayo de unión del radioligando al RG se basa en un ensayo de competición usando dexametasona marcada con ^3H . Se sabe que la dexametasona se une en el dominio de unión del ligando del RG y compite por la unión con los ligandos endógenos como por ej. cortisol (Necela, 2003).

En el ensayo de unión del radioligando al RG, los compuestos de prueba se diluyeron en serie en pasos semi-log (10 concentraciones) con una concentración final de $10\text{ }\mu\text{M}$. Se agregaron los compuestos de prueba ($1\text{ }\mu\text{L}$) y los controles ($1\text{ }\mu\text{L}$) en DMSO al 100% a placas de polipropileno Greiner de 96 pocillos con fondo en V. El control de 0% fue DMSO al 6,7% (concentración final en el ensayo) y el control de 100% fue dexametasona $6,7\text{ }\mu\text{M}$.

El RG completo se diluyó a una concentración final de 3,3% ($0,495\text{ mg/ml}$) en el tampón del ensayo (Tris-HCl 20 mM , EDTA 1 mM , Glicerol al 10% (p/v), molibdato de sodio 20 mM , pH 7,4). Se agregaron $45\text{ }\mu\text{L}$ de GR a cada pocillo y las placas se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente.

Se diluyó solución de ^3H -dexametasona hasta una concentración de 70 nM en el tampón del ensayo (concentración final del ensayo 7 nM) y se agregaron $5\text{ }\mu\text{L}$ a cada pocillo. Las muestras se mezclaron durante 5 min usando un agitador de placas a 700 rpm , antes de incubar durante 2 h a temperatura ambiente.

Se agregaron $50\text{ }\mu\text{L}$ de solución de carbón enfriada con hielo (pH 7,4:carbón al 2%, dextrano T70 al 0,2% en Tris-HCl 20 mM , EDTA 1 mM y molibdato de sodio 20 mM) a cada pocillo y las muestras se mezclaron en el agitador de placas durante 5 minutos.

Después la placa se centrifugó durante 1,5 min a 1.500 rpm , las muestras ($80\text{ }\mu\text{L}$) se transfirieron desde cada pocillo a una placa filtrante (Millipore, $0,45\text{ }\mu\text{m}$, MHVBN45) en un colector de vacío y después se recogieron en placas nuevas (Greiner, de 96 pocillos blanco/transparentes, 655095). La placa filtrante se lavó una vez con $20\text{ }\mu\text{L}$ de agua y después se agregaron $100\text{ }\mu\text{L}$ de líquido de centelleo a cada pocillo y se mezcló mediante incubación en un agitador de placas durante 5 min. Se midió la radiactividad en un lector 1450 Microbeta Trilux Reader (Wallac) contando cpm durante 2 minutos por pocillo. Los datos obtenidos de cada repetición del experimento se analizaron usando el programa informático ActivityBase, versión 5.4.3 (ID Business Solutions Ltd) y se calcularon los valores de CI_{50} .

Ref: Necela, BM, Cidlowski, JA, Trends Pharmacol Sci, 24: 58, 2003

Ensayo de transrepresión del gen reportero

Se transfectaron células de la línea celular de carcinoma broncogénico humano, ChaGo-K-1 (ATCC: HTB 168), con 5 x TRE-LacZ (clon 16:15:5 s5), es decir, células transfectadas TRE, para medir la actividad de transrepresión de los compuestos seleccionados. Antes de usarlas, las células se cultivaron durante una o dos semanas en medio de selección que contenía 0,7 mg de geneticina (G418)/ml medio. Las células se cultivaron a 37 °C, con 5% de CO₂ y 100% de humedad, en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio RPMI suplementado con 10 % de suero de feto de ternero, 1% de aminoácidos no esenciales y 1% de piruvato de sodio. Las células se repicaron una vez por semana.

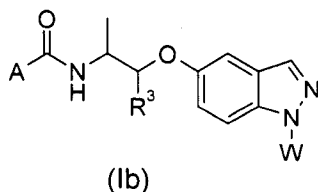
Las células transfectadas TRE se sembraron en placas de 96 pocillos con 25-30 000 células/pocillo y se cultivaron durante 72-96 h, hasta obtener un 80% de confluencia. Para estimular el aumento regulado de la actividad AP-1/TRE, las células se estimularon con 10 ng/ml de Acetato de Forbol Miristato (PMA, por sus siglas en inglés) 3-5 h antes de agregar los compuestos. El PMA estuvo presente durante todo el experimento. Los efectos mediados por TRE (transrepresión) en las células transfectadas ChaGo-K-1 se midieron como el descenso regulado de la actividad de la β-galactosidasa. La actividad de la β-galactosidasa para los experimentos de transrepresión se midió mediante un ensayo fluorimétrico realizado en placas de microtitulación. Las células se lavaron una vez en PBS. Después se agregaron 180 µl de una mezcla de reacción que contenía 5 partes de tampón Z y una parte de solución de 4-metilumbeliferil-β-D-galactosidasa (MUG) (150 µl tampón Z [18 µl de Na₂HPO₄ 0,6 M, 12 µl de NaH₂PO₄ 0,6 M, 7,2 µl de KCl 0,25 M, 18 µl de MgSO₄ 0,01 M, 1,8 µl de Triton X-100 al 10%, 93 µl de H₂O] + 30 µl de 4-metilumbeliferil-β-D-galactosidasa 3 mM). Después de 60 min de incubación a 37° C, se agregaron 70 µl de tampón de parada a cada pocillo y se leyó la fluorescencia en un fluorímetro (Spectramax Gemini) con filtro de emisión a 460 nm y filtro de excitación a 360 nm. La actividad de TRE se calculó como la actividad relativa en comparación con células que no habían sido tratadas con los compuestos. La inhibición de la β-galactosidasa por los compuestos se expresa como porcentaje de inhibición en comparación con dexametasona 10⁻⁶ M fijada como control de 100 por ciento en cada experimento y DMSO al 0,1 % fijado como control de referencia. El efecto de la dexametasona está bien documentado en este sistema y por consiguiente se eligió como control positivo para comparación de la potencia y la eficacia de los compuestos.

Tabla 1. Datos de unión, punto de fusión y cristalinidad para los compuestos ejemplificados.

Ejemplo Nº	Unión a RG Hu Filtro Control medio CI50 [nM]	Temp máx de comienzo de la fusión (°C)	Cristalinidad	Agonismo TRE CI50 [nM]
1	1,32	180	Cristalino	0,212
2	1,36	218	Cristalino	0,163
3	1,60	239	Cristalino	0,344
4	1,40	224	Cristalino	0,733
5	1,08	175	Cristalino	0,0514
6	0,913	177	Cristalino	0,0518
7	1,30	170	Cristalino	0,163
8	0,796	182	Cristalino	0,388
9	1,09	192	Cristalino	0,191
10	0,647	165	Cristalino	0,112
11	2,15	182	Cristalino	0,517
12	0,767	135	Cristalino	0,0367
13	0,817	159	Cristalino	0,0238
14	1,75	165	Cristalino	0,145
15	3,64	196	Cristalino	0,499
16	4,27	202	Cristalino	0,6
17	0,996	174	Cristalino	0,754
18	3,44	187	Cristalino	0,552
19	0,663	>150	Cristalino	0,159
20	1,96	183	Cristalino	0,92

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ib:



5 donde:

A es C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi o C₁₋₄haloalquilo;

R³ es C₅₋₁₀heteroarilo;

W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

10 R⁸ se selecciona entre hidrógeno,

C₁₋₆alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo,

C₅₋₁₀arilo y C₅₋₁₀heteroarilo),

C₃₋₇cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y

C₅₋₁₀heterociclilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre

15 hidroxilo y oxo);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

A es C₁₋₂haloalquilo;

20 R³ es C₅₋₁₀heteroarilo;

W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ se selecciona entre C₁₋₄alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, C₅₋₆arilo y

C₅₋₆heteroarilo),

25 C₅₋₆cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y

C₅₋₆heterociclilo (opcionalmente sustituido con oxo);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde A es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo o trifluoropropilo.

- 5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde:
A es C₁₋₂haloalquilo; R³ es C₅₋₁₀heteroarilo; W es fenilo sustituido con -C(O)NR⁷R⁸;
R⁷ es hidrógeno, R⁸ se selecciona entre C₁₋₄alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, C₅₋₆arilo y C₅₋₆heteroarilo),
C₅₋₆cicloalquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y
10 C₅₋₆heterociclilo (opcionalmente sustituido con oxo);
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁸ se selecciona entre cualquiera de dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo], oxidotetrahidrotiofen-3-ilo],
15 tetrahidrofuran-3-ilo, oxotetrahidrofuran-3-ilo], ciclopentilo, hidroxiciclopentilo],
hidroxibutilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, fenilmetilo.

6. El compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
20 il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (E1),
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-
il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
25 3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-
1H-indazol-1-il)-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-
1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-
30 1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-
1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
3-[5-({(1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-
indazol-1-il)-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

- 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
5 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-(5-{{2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-[5-{{(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
10 3-[5-{{(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-[5-{{(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
15 3-[5-{{1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,
N-ciclopentil-3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,
N-ciclopentil-3-(5-{{2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,
20 3-[5-{{(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-ciclopentilbenzamida,
3-[5-{{1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-ciclopentilbenzamida,
25 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
30 3-(5-{{2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,
3-[5-{{(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 5 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxiutil]benzamida,
- 10 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2S)-2-hidroxiutil]benzamida,
- 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[2-hidroxiutil]benzamida,
- 15 3-(5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-(5-([2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 20 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (Isómero 1),
- 25 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (Isómero 2),
- 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-[1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,
- 30 3-[5-((1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida,
- 3-[5-((1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-bencilbenzamida,

3-(5-{{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
3-(5-{{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
5 3-(5-{{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3SR)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida, y
3-(5-{{2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para usar en terapia.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o
20 una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por los receptores de glucocorticoides.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o
25 una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones inflamatorias.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o
30 una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones respiratorias.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de EPOC.

5

14. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por receptores de glucocorticoides, una afección inflamatoria, una afección respiratoria, asma y/o EPOC en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

15. Una combinación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

15

- un inhibidor de PDE4;
- un agonista selectivo del adrenorreceptor β .sub2.;
- un antagonista del receptor muscarínico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina;
- un inhibidor de la función de la cinasa p38;
- un inhibidor de las metaloproteasas de matriz, por ejemplo dirigido a MMP-2, -9 o MMP-12; o,
- un inhibidor de las serina proteasas neutrófilas, por ejemplo elastasa neutrófila o proteinasa 3.

20

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137238-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:04:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

Ministerio de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐
Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐
Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐
Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 82 Decisión 486/00)

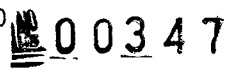
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐
Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 137238
	Solicitud internacional	PCT/SE2009/000267
	Fecha inicio fase nacional	20/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad BAYER SCHERING PHARMA AG, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 137238



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

07 ENE. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 137238
	Solicitud internacional	PCT/SE2009/000267
	Fecha inicio fase nacional	20/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

00348

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

07 ENE. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11