



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-137241

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137241-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:06:10, Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI, Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION, Folios: 92

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE INDAZOLES SUSTITUIDOS
CON FENILO O PIRIDINILO."**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 231/56**

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

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

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLORED A RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

04 NOV 2010

(FORMA P 10)

Con Pedido, Bayer
20-12-2010

Condon 9 folios
11-11-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137241- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:06:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

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 5°, 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; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal; JOHANSSON, Henrik; LEPISTO, Matti; NILSSON, Stinabritt 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/SE2009/000265

Fecha: 20/05/09

Publicación Internacional No. WO 2009/142569 A1

Fecha: 26/11/09

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE INDAZOLES SUSTITUIDOS CON FENILO O PIRIDINILO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 231/56

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

20/05/08

61/054,616

US

14/07/08

61/080,312

US

15/01/09

61/144,776

⑨

Comprobante de Pago No. 10-83,054

Fecha: 05-10-2010

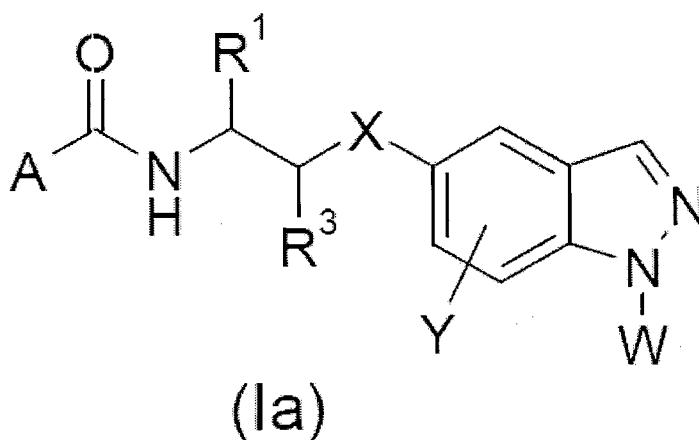
10

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 - 83,054
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137241- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:06:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

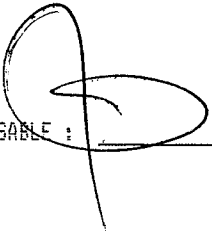
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	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

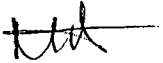
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[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

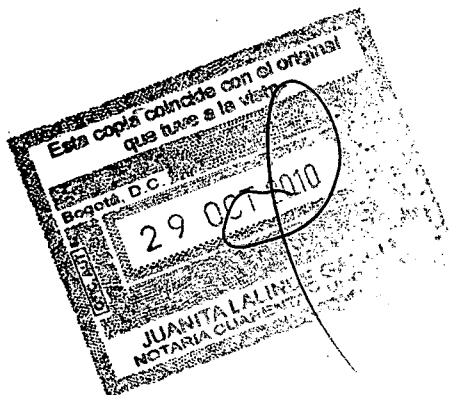
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

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

LAZARUS
12-06
RECEIVED
NOTARIZACIONES

250168
MARTIN ARAUJO
CONFIRMA RECEBER EL
DOCUMENTO DE CENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con el original
Porque la
29 OCT 2010
JUANITA ALINDE GARCIA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (EN)

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 LLOREDA 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 LLOREDA 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 creyeran 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 LLOREDA 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

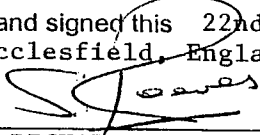
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA 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 LLOREDA 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 LLOREDA 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

46716

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 Malarehamnen 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

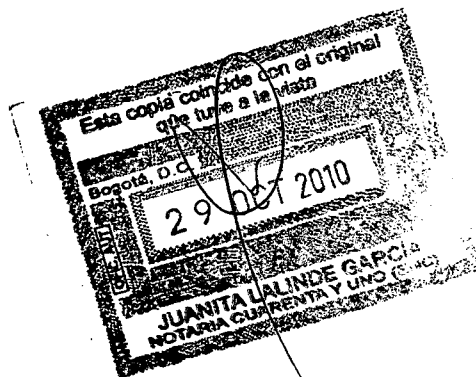
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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:

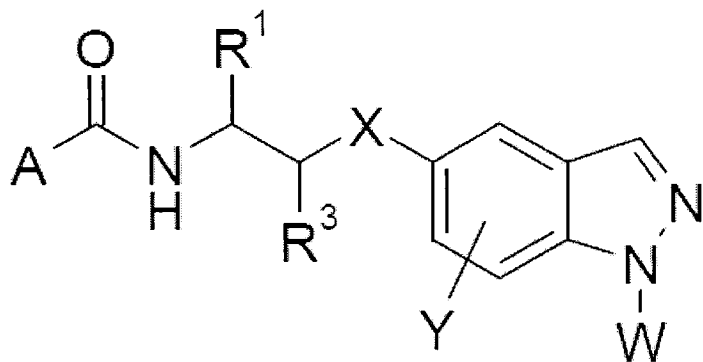
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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.





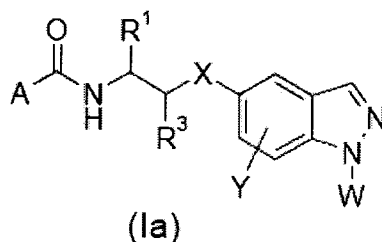
(Ia)

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 04-11-10 (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		(51) Int Cl: C07D 231/56 (71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y BAYER SCHERING PHARMA AG. (72) Inventor(es): BERGER, Markus; DAHMEN, Jan; EDMAN, Karl; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal; JOHANSSON, Henrik; LEPISTÖ, Matti; NILSSON, Stinabritt y REHWINKEL, Hartmut. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-12-2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-09 No. de solicitud: PCT/SE2009/000265		(87) Publicación internacional Fecha: 26-11-09 No. publicación: WO 2009/142569 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE INDAZOLES SUSTITUIDOS CON FENILO O PIRIDINILO.			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula Ia:



donde:

A es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆ C(O), alquil C₁₋₆ oxiC(O), NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C(O) o heteroarilo C₅₋₁₀, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆ C(O) y cicloalquil C₃₋₇ C(O), o R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ Oalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ tioalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀ O, aril C₅₋₁₀ alcoxi C₁₋₄, ariloxi C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroaril C₅₋₁₀ alcoxi C₁₋₄ o heteroariloxi C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, todos los cuales están sin sustituir o opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₆ alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆ O, cicloalquiltio C₃₋₆ alquilo C₁₋₄, cicloalquiltio C₃₋₆, alquil C₁₋₃ S(O)_k alquilo C₁₋₄, alquilS(O)_k C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄, o B es uno de los grupos siguientes que están unidos a carbonos adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo (CH₂)_t Oalquienil C₁₋₄ O(CH₂)_v o (CH₂)_t O(CH₂)_v;

k es 0, 1;

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 $(CH_2)_n C(O)NR^7R^8$, $(CH_2)_n NR^9C(O)R^8$ o $(CH_2)_n C(O)NR^9(CR^{14}R^{15})C(O)NR^7R^8$; y W está además opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, oxo, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰alquilo C₁₋₄, C(O)NR¹⁰alquilo C₁₋₄, NR¹⁰C(O) alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, heterociclilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀),

cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con C(O)NH₂), heterociclilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ o C(O)NR¹⁰R¹¹;

donde arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀ están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, hidroxilo o ciano; y

donde cualquier heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ (alquilo C₁₋₄), oxo o hidroxilo;

o R⁷ y R⁸, 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 uno o dos grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ (alquilo C₁₋₄) o $(CH_2)_p C(O)NR^{12}R^{13}$;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

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 231/56

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

(72) Inventor(es): BERGER, Markus; DAHMEN, Jan; EDMAN, Karl; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal; JOHANSSON, Henrik; 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

(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 2009/142569 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2009/000265**

(54) Título: **DERIVADOS DE INDAZOLES SUSTITUIDOS CON FENILO O PIRIDINILO.**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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 231/56

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

(72) Inventor(es): BERGER, Markus; DAHMEN, Jan; EDMAN, Karl; HANSSON, Thomas; HEMMERLING, Martin; HOSSAIN, Nafizal; JOHANSSON, Henrik; 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

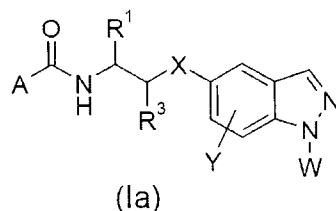
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20-12-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-09
No. de solicitud: **PCT/SE2009/000265**

(87) Publicación internacional

Fecha: **26-11-09**

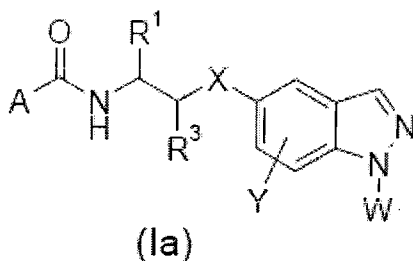
No. Publicación: **WO 2009/142569 A1**



(54) Titulo: DERIVADOS DE INDAZOLES SUSTITUIDOS CON FENILO O PIRIDINILO.

(57) Resumen:

Un compuesto de fórmula Ia:



donde:

A es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆ C(O), alquil C₁₋₆ oxiC(O), NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C(O) o heteroarilo C₅₋₁₀, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆ C(O) y cicloalquil C₃₋₇ C(O), o R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ Oalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ tioalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀ O, aril C₅₋₁₀ alcoxi C₁₋₄, ariloxi C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroaril C₅₋₁₀ alcoxi C₁₋₄ o heteroariloxi C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, todos los cuales están sin sustituir o opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₆ alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆ O, cicloalquil C₃₋₆ alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, alquil C₁₋₃ S(O)_k alquilo C₁₋₄, alquil S(O)_k C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄, o B es uno de los grupos siguientes que están unidos a carbonos adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo (CH₂)_t Oalqueniil C₁₋₄ O(CH₂)_v o (CH₂)_t O(CH₂)_v;

k es 0, 1;

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 (CH₂)_n C(O) NR⁷ R⁸, (CH₂)_n NR⁹ C(O) R⁸ o (CH₂)_n C(O) NR⁹ (CR¹⁴ R¹⁵) C(O) NR⁷ R⁸; y W está además opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, oxo, C(O) NR¹⁰ R¹¹, NR¹⁰ alquilo C₁₋₄, C(O) NR¹⁰ alquilo C₁₋₄, NR¹⁰ C(O) alquilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, heterociclilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀),

cicloalquilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con C(O) NH₂), heterociclilo C₅₋₁₀, arilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ o C(O) NR¹⁰ R¹¹;

donde arilo C₅₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀ están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, OCF₃, hidroxilo o ciano; y

donde cualquier heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ (alquilo C₁₋₄), oxo o hidroxilo;

o R⁷ y R⁸, 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 uno o dos grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ (alquilo C₁₋₄) o (CH₂)_p C(O) NR¹² R¹³;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

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 103727-1 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/SE2009/000265	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 5 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/000265

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.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 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/SE2009/000265

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/SE2009/000265

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, PAJ

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 2008076048 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2008 (26.06.2008) --	1-15
A	WO 2008057856 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 15 May 2008 (15.05.2008) --	1-15
A	WO 2006135826 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG), 21 December 2006 (21.12.2006) --	1-15
A	WO 2006046916 A1 (ASTRAZENECA AB), 4 May 2006 (04.05.2006) -- -----	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 patent classification (IPC)

C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/12 (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 **WKOEDXUXCK**.

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/SE2009/000265

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	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

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

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



(10) International Publication Number
WO 2009/142569 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 231/56 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 407/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2009/000265

(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): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BAYER SCHERING 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]; AstraZeneca R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **HANSSON, Thomas** [SE/SE]; AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund (SE). **HEMMERLING, Martin** [DE/SE]; AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund (SE).

HOSSAIN, Nafizal [SE/SE]; AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund (SE). **JOHANSSON, Henrik** [SE/SE]; AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund (SE). **LEP-ISTÖ, 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).

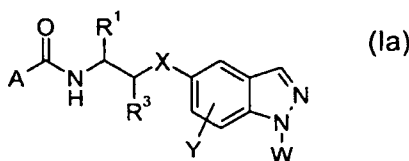
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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))

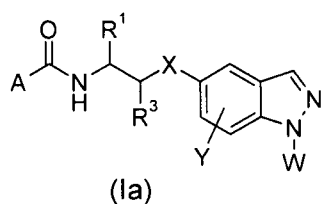
(54) Title: PHENYL OR PYRIDINYL SUBSTITUTED INDAZOLES DERIVATIVES



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

DERIVADOS DE INDAZOLES SUSTITUIDOS CON FENILO O PIRIDINILO**RESUMEN –OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 Un compuesto de fórmula Ia:



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

DERIVADOS DE INDAZOLES SUSTITUIDOS CON FENILO O PIRIDINILO

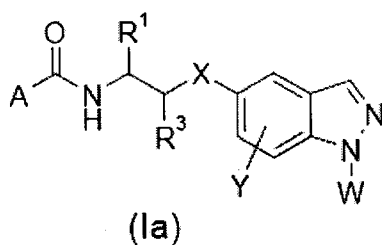
La presente invención se refiere a nuevos derivados de indazolilo, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados, a procesos para preparar dichos nuevos derivados y al uso de tales derivados como medicamentos (por ejemplo en el tratamiento de un estado de enfermedad inflamatoria).

Derivados de sulfonamida se describen como anti-inflamatorios en WO 2004/019935 y WO 2004/050631. Sulfonamides farmacéuticamente activas se describen también en 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.

Es sabido que ciertos compuestos no esteroideos interaccionan con el receptor de glucocorticoides (GR) y, como resultado de esta interacción, producen una disminución de la inflamación (véase, por ejemplo, US 6323199). Tales compuestos pueden exhibir una disociación clara entre las acciones anti-inflamatoria y antimetabólica, lo que los hace superiores a glucocorticoides esteroideos y no esteroideos comunicados anteriormente. La presente invención estipula además compuestos no esteroideos como moduladores (por ejemplo agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales) del receptor de glucocorticoides. {Moduladores del receptor de glucocorticoides se describen en WO 2007/122165, WO 2008/076048 y WO 2008/043788}. Se considera que estos nuevos compuestos poseen propiedades mejoradas tales como selectividad o eficacia sobre los compuestos conocidos.

Estos nuevos compuestos se considera también que tienen un valor LogD bajo mejorado y por tanto un volumen de distribución mejorado in vivo. La exposición sistémica de los compuestos se espera también que esté mejorada. Adicionalmente, se considera que los compuestos tienen un punto de fusión más bajo y cristalinidad mejorada comparados con los compuestos conocidos.

La presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia:

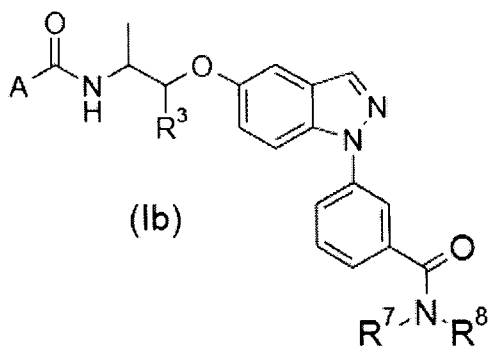


donde:

- A es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆alquiltio, C₁₋₆alquilC(O), C₁₋₆alquiloxiC(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 cual están unidos;
- R¹ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alquilOC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiltioC₁₋₄alquilo o C₁₋₄haloalquilo;
- R³ es C₅₋₁₀arilo, C₅₋₁₀arilC₁₋₄alquilo, C₅₋₁₀arilO, C₅₋₁₀arilC₁₋₄alcoxi, C₅₋₁₀ariloxiC₁₋₄alquilo, C₅₋₁₀heteroarilo, C₅₋₁₀heteroarilC₁₋₄alquilo, C₅₋₁₀heteroarilC₁₋₄alcoxi o C₅₋₁₀heteroariloxiC₁₋₄alquilo, todos los cuales pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre B;
- B es hidroxilo, halo, ciano, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₃hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquiloxi C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilO, C₃₋₆cicloalquiltioC₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquiltio, C₁₋₃alquilS(O)_kC₁₋₄alquilo, C₁₋₃alquilS(O)_k, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄haloalcoxi, o B es uno de los grupos siguientes que están enlazados a carbonos adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo (CH₂)_tOC₁₋₄alqueniO(CH₂)_v o (CH₂)_tO(CH₂)_v;
- k es 0, 1;
- 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 (CH₂)_nC(O)NR⁷R⁸, (CH₂)_nNR⁹C(O)R⁸ o (CH₂)_nC(O)NR⁹(CR¹⁴R¹⁵)C(O)NR⁷R⁸; y W está además opcionalmente sustituido con halógeno o C₁₋₄alquilo;
- R⁷ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;
- R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₄alquilo(opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, NH₂, oxo, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C₁₋₄alquilo, C(O)NR¹⁰C₁₋₄alquilo, NR¹⁰C(O)C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiltio,

- C₅₋₁₀heterociclilo, C₅₋₁₀ arilo o C₅₋₁₀heteroarilo), C₃₋₇ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con C(O)NH₂), C₅₋₁₀heterociclilo, C₅₋₁₀arilo, C₅₋₁₀ heteroarilo o C(O)NR¹⁰R¹¹;
 donde C₅₋₁₀arilo o C₅₋₁₀ heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno,
 C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, CF₃, OCF₃, hidroxilo o ciano; y
 5 donde cualquier heterociclilo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄alquilo,
 C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄alquilo), oxo o hidroxilo;
 o R⁷ y R⁸, 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 uno o dos grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo,
 10 C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄alquilo) o
 (CH₂)_pC(O)NR¹²R¹³;
 R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₄alquilo;
 n y p son, independientemente, 0, 1, 2, 3 ó 4; e
 Y es hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo o C₁₋₄haloalquilo;
 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula Ib



y A, R³, R⁷ y R⁸ se definen como en los compuestos de fórmula Ia,
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 Una realización se refiere a compuestos de fórmula Ia o Ib, donde:
 A es C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₆haloalquilo opcionalmente sustituido con ciano;
 R¹ es C₁₋₄alquilo o C₁₋₄hidroxialquilo;
 R³ es C₅₋₁₀arilo o C₅₋₁₀heteroarilo opcionalmente sustituido con C₁₋₄alcoxi;
 X es O;
 25 W es fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸;
 R⁷ es hidrógeno;

R^8 es C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, $C(O)NH_2$, $NHC(O)C_{1-4}$ alquilo, C_{5-10} heterociclilo, C_{5-10} arilo o C_{5-10} heteroarilo), C_{3-7} cicloalquilo, C_{5-10} heterociclilo o C_{5-10} heteroarilo, donde cualquier heterociclilo está opcionalmente sustituido con C_{1-4} alquilo u oxo; 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 uno o dos grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, C_{1-4} hidroxialquilo o $C(O)NH_2$; e Y es hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es C_{1-6} haloalquilo. En una realización adicional, A es C_{1-4} haloalquilo. En una realización adicional, la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo o trifluoropropilo. En una realización, A es difluoroetilo. En una realización adicional A es C_{3-5} cicloalquilo sustituido con ciano, hidroxilo o metoxi. En otra realización adicional A es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, opcionalmente sustituido con ciano. En otra realización A es ciclopropilo sustituido con ciano.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia donde R^1 es hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} hidroxialquilo.

En otra realización, R^1 es metilo, etilo o n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo. En una realización adicional R^1 es metilo.

En otra realización R^1 es hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo o hidroxibutilo.

En una realización adicional R^1 es hidroximetilo.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido como se ha indicado arriba (por ejemplo opcionalmente sustituido con halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, CF_3 , OCF_3 , hidroxilo o ciano). En una realización R^3 es fenilo.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde R^3 es piridilo opcionalmente sustituido como se ha indicado arriba (por ejemplo opcionalmente sustituido con halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, CF_3 , OCF_3 , hidroxilo o

ciano). En una realización adicional, R^3 es piridilo. En otra realización adicional, R^3 es piridilo sustituido con metoxi. En otra realización R^3 es metoxipiridin-3-ilo.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia donde X es O.

5 Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde R^7 es hidrógeno, metilo o etilo. En otra realización, R^7 es hidrógeno. En una realización adicional R^7 es metilo.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde W es fenilo sustituido con $C(O)NR^7R^8$;

10 R^7 es hidrógeno; y

R^8 es hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, aminooxometilo, aminooxoetilo, aminooxopropilo, aminometiloxometilo, aminometiloxoetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, acetilaminometilo, acetilaminoetilo, oxoimidazolidinilmetilo, oxoimidazolidiniletilo, oxopirrolidinilmetilo, oxopirrolidiniletilo, oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, metildioxooxazolidinilmetilo, dimetildioxooxazolidinilmetilo, metildioxooxazolidiniletilo, dimetildioxooxazolidiniletilo, indazolilmetilo, indazoliletilo, aminooxofenilmetilo, aminooxofeniletilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, indazolilmetilo o indazoliletilo.

20 En otra realización R^8 es hidroxietilo, hidroxibutilo, aminooxoetilo, aminometiloxoetilo, aminooxopropilo, ciclopentilo, acetilaminoetilo, oxoimidazolidiniletilo, tetrahidrotiofenilo, oxopirrolidiniletilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dimetildioxooxazolidiniletilo, indazolilmetilo, aminooxofeniletilo, piridinilo o piridinilmetilo.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es difluoroetilo o ciclopropilo sustituido con ciano; R^1 es metilo o hidroximetilo; R^3 es fenilo o piridilo sustituido con metoxi; X es O; Y es hidrógeno;

W es fenilo sustituido con $C(O)NR^7R^8$;

30 R^7 es hidrógeno; y

R^8 es hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, aminooxometilo, aminooxoetilo, aminooxopropilo, aminometiloxometilo, aminometiloxoetilo,

acetilaminometilo, acetilaminoetilo, oxoimidazolidinilmetilo, oxoimidazolidiniletilo, oxopirrolidinilmetilo, oxopirrolidiniletilo, metildioxooxazolidinilmetilo, dimetildioxooxazolidinilmetilo, metildioxooxazolidiniletilo, dimetildioxooxazolidiniletilo, indazolilmetilo, indazoliletilo, aminooxofenilmetilo, aminooxofeniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, indazolilmetilo o indazoliletilo. En otra realización R⁸ es hidroxietilo, hidroxibutilo, aminooxoetilo, aminometiloxoetilo, aminooxopropilo, acetilaminoetilo, oxoimidazolidiniletilo, oxopirrolidiniletilo, dimetildioxooxazolidiniletilo, indazolilmetilo, aminooxofeniletilo o piridinilmetilo.

Una realización adicional de la presente invención estipula un compuesto de fórmula
10 Ia o Ib donde A es difluoroetilo o ciclopropilo sustituido con ciano; R¹ es metilo o hidroximetilo; R³ es fenilo o piridilo sustituido con metoxi; X es O; Y es hidrógeno; W es fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸; R⁷ es hidrógeno; y R⁸ es C₅₋₆cicloalquilo. En una realización, R⁸ es ciclopentilo.

Una realización adicional de la presente invención estipula un compuesto de fórmula
15 Ia o Ib donde A es difluoroetilo o ciclopropilo sustituido con ciano; R¹ es metilo o hidroximetilo; R³ es fenilo o piridilo sustituido con metoxi; X es O; Y es hidrógeno; W es fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸; R⁷ es hidrógeno; y R⁸ es C₅₋₆heterociclilo, opcionalmente sustituido con metilo, etilo u oxo. En una realización, R⁸ es oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo,
20 tetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofuranilo o tetrahidrofuranilo.

En otra realización, R⁸ es dioxidotetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofuranilo o tetrahidrofuranilo.

Una realización adicional de la presente invención estipula un compuesto de fórmula
Ia o Ib donde A es difluoroetilo o ciclopropilo sustituido con ciano; R¹ es metilo o
25 hidroximetilo; R³ es fenilo o piridilo sustituido con metoxi; X es O; Y es hidrógeno; W es fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸; R⁷ es hidrógeno; y R⁸ es C₅₋₆heteroarilo. En una realización, R⁸ es piridilo.

Cuando R⁷ y R⁸, 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,
30 dicho anillo es, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde W es fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸; y

R⁷ y R⁸ forman juntos pirrolidinilo, oxopirrolidinilo carbamoilpirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, prolinamida, hidroxiprolinamida, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, oxopiperidinilo, imidazolidinilo, oxoimidazolidinilo, hidroxiimidazolidinilo, piperazinilo, hidroxipiperazinilo u oxopiperazinilo.

5 En una realización R⁷ y R⁸ forman juntos carbamoilpirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, prolinamida, hidroxiprolinamida u oxopiperazinilo.

Otra realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia o Ib donde A es difluoroetilo, amida o ciclopropilo sustituido con ciano; R¹ es metilo o
10 hidroximetilo; R³ es fenilo o piridilo sustituido con metoxi; X es O; Y es hidrógeno; W es fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸;
R⁷ y R⁸, 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 (por ejemplo el anillo es pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo), donde el anillo está opcionalmente
15 sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, C₁₋₄hidroxialquilo o C(O)NH₂.

En una realización, R⁷ y R⁸ forman juntos pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, carbamoilpirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, prolinamida, hidroxiprolinamida, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, oxopiperidinilo, imidazolidinilo,
20 piperazinilo, hidroxipiperazinilo, oxopiperazinilo, tetrahidrotiofenilo, oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofuranilo o tetrahidrofuranilo.

En una realización, R⁷ y R⁸ forman juntos carbamoilpirrolidinilo, hidroximetilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, prolinamida, hidroxiprolinamida u
25 oxopiperazinilo.

Una realización de la presente invención estipula un compuesto de fórmula Ia donde Y es hidrógeno.

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),
30 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;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquilC(O) y C_{3-7} cicloalquilC(O), o R^5 y R^6 pueden formar un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R^1 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alquilOC $_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquiltioC $_{1-4}$ alquilo o C_{1-4} haloalquilo;

R^3 es C_{5-10} arilo, C_{5-10} arilC $_{1-4}$ alquilo, C_{5-10} arilo, C_{5-10} arilC $_{1-4}$ alcoxi, C_{5-10} ariloxiC $_{1-4}$ alquilo, C_{5-10} heteroarilo, C_{5-10} heteroarilC $_{1-4}$ alquilo, C_{5-10} heteroarilC $_{1-4}$ alcoxi o C_{5-10} heteroariloxiC $_{1-4}$ alquilo, todos los cuales pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxilo, halo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxiC $_{1-4}$ alquilo, C_{3-6} cicloalquiloxiC $_{1-4}$ alquilo, C_{3-6} cicloalquiloxi, C_{3-6} cicloalquiltioC $_{1-4}$ 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 $(CH_2)_tO(CH_2)_v$;

k es 0, 1;

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

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,

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 sustituidos con C_{1-4} alquiloC $_{1-4}$ alcoxi(C_{1-4} alquil), oxo o hidroxilo;

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de 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, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄alquilo) o (CH₂)_pC(O)NR¹²R¹³;

R¹⁴ y R¹⁵ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₄alquilo o C₁₋₄hidroxialquilo; o R¹⁴ y R¹⁵ se unen para formar un anillo C₃₋₆cicloalquilo;

5 R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

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

Y es hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo o C₁₋₄haloalquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Para evitar dudas, la presente invención se refiere a cualquier compuesto dentro del alcance de los compuestos de fórmula Ia

o Ib a cualquier compuesto en particular mencionado a continuación

En otro aspecto la presente invención estipula compuestos seleccionados entre:

15

1-({3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-D-prolinamida,

N-[(1S,2R)-2-{1-(3-[(2R)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]etanodiamida,

20 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(2-hidroxietil)benzamida,

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,

25 N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,

N-[2-(acetilamino)etil]-3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,

3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]benzamida,

30 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-2-{1-(3-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]propanamida,

2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-2-{[1-(3-{[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]propanamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
5 1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-L-prolinamida,
2,2-difluoro-N-{(1S,2R)-1-metil-2-[(1-{3-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]fenil}-1H-indazol-5-il)oxi]-2-feniletil]propanamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-
10 (2-oxopirrolidin-1-il)etil]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-(5,5-dimetil-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida,
15 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(1H-indazol-3-ilmetil)benzamida,
N-[(1R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil]-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-metilbenzamida,
20 N-(3-amino-3-oxopropil)-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,
(4R)-1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-4-hidroxi-L-prolinamida,
25 1-{[3-(5-({(1R,2S)-2-[(1-cianociclopropil)carbonil]amino)-1-fenilpropil]oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil}-D-prolinamida,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos que se seleccionan de:

- N-ciclopentil-3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-piridin-3-ilbenzamida,
5 3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida,
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida,
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(2-hidroxibutil)benzamida,
10 N-ciclopentil-3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-3-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida, y
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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 abarca la primera definición que aparece y la más amplia, así como todas y cada una de las
20 otras definiciones para ese grupo.

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

25 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-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
30 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 alquilenilo se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada unido a otros 2 átomos. Es, por ejemplo, CH_2 o CH_2CH_2 .

El término "alcoxi", a menos que se indique algo diferente, se refiere a radicales de la fórmula general $-\text{O}-\text{R}$, 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 " C_{1-6} cicloalquilo" puede ser, pero no exclusivamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En esta especificación, a menos que se indique algo diferente, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados opcionalmente sustituido, parcial o totalmente saturado, monocíclico, bicíclico o puentado que tiene uno más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N o S. El término " C_{1-6} heterocicloalquilo" puede ser, pero no exclusivamente, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofuranilo o tetrahidrofuranilo.

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 como se define arriba 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 como se ha definido arriba, que está sustituido con halo como se

ha definido arriba. El término "C₁₋₆haloalquilo" puede incluir, pero no exclusivamente, fluorometilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo o fluoroclorometilo.

- 5 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 como se define arriba, que está sustituido con átomo de azufre.

- 10 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 como se define arriba, tal como por ejemplo ciclopropilsulfanilo.

15

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.

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

- 25 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, 30 benzotienilo, dioxabicyclodecatrienilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

Cuando el arilo (por ejemplo fenilo) o el heteroarilo está sustituido con $(CH_2)_tOC_{1-4}$ alquilenilo $O(CH_2)_v$ o $(CH_2)_tO(CH_2)_v$; 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, CH_2OCH_2O , OCH_2O , OCH_2CH_2O u OCH_2CH_2 enlazando carbonos adyacentes en el anillo arilo o heteroarilo.

Para evitar dudas un grupo R^3 definido como C_{5-10} arilo por ejemplo fenilo, sustituido con un grupo C_{1-2} alquil $S(O)_k$ 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.

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 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 convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Como alternativa 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 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-naftalendisulfonato, *p*-xilensulfonato, aspartato o glutamato. También pueden incluir sales de

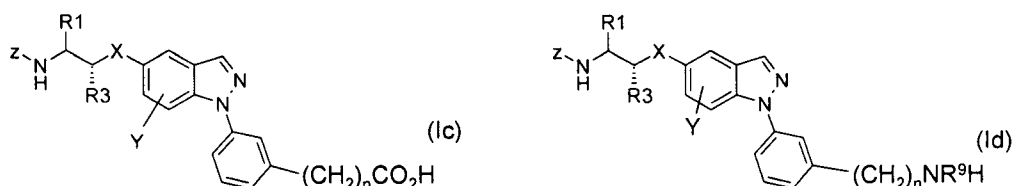
adición de base como una sal de un metal alcalino por ejemplo sales de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo por ejemplo sales de calcio o magnesio, una sal de un metal de transición como una sal de cinc, una sal de una amina orgánica por ejemplo una sal de trietilamina, dietilamina, morfolina, *N*-etilpiperidina, *N*-etilpiperidina, piperazina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina, colina o 2-aminoetanol o aminoácidos por 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. 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.

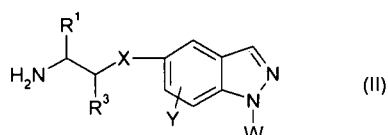
Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula Ia o Ib puede comprender el uso de una reacción de acoplamiento ácido/amina divulgada en WO 2007/122165, WO 2008/043788 o WO 2008/076048. Por ejemplo usando como producto intermedio un compuesto de fórmula (Ic) o (Id):



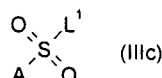
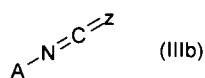
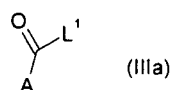
donde R^1 , R^3 , X e Y son los definidos antes, y Z es A-C(O) o A-S(O)₂. Un compuesto de la invención se puede preparar si se hace reaccionar un ácido de fórmula (Ic) con una amina de fórmula HNR^7R^8 o $HNR^9(CR^{14}R^{15})C(O)NR^7R^8$. Alternativamente, un compuesto de la invención se puede preparar 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 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):



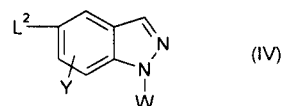
con reactivos de acilación de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc)



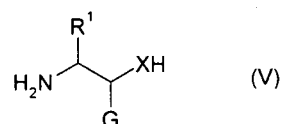
donde R^1 , R^3 , A, X e Y son los definidos antes, W es el definido antes o puede ser un grupo que se puede convertir en W según se definió antes, y L^1 es un grupo saliente {como un halógeno (por ejemplo cloro) o, cuando $\text{L}^1 = \text{OH}$, un grupo saliente generado por reacción de un reactivo de acoplamiento (como HATU con un ácido carboxílico)}. La 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°C a 50°C).

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

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)

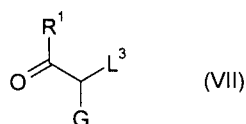


donde R^1 y X se definen antes y G corresponde a R^3 o a un precursor protegido para R^3 . La reacción se puede realizar en un solvente adecuado (como un solvente aromático, por

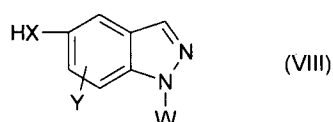
ejemplo, tolueno) o un solvente polar, aprótico, como DMF o butironitrilo, en presencia de una base adecuada (como un alcóxido de un metal alcalino (por ejemplo *terc*-butóxido de sodio) o, carbonato de cesio, como mediada por un catalizador metálico adecuado por ejemplo yoduro de cobre(I) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el rango de 80 °C a 120 °C).

O,

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



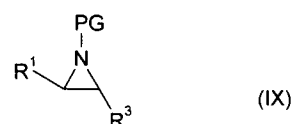
con un compuesto de fórmula (VIII)



donde R¹, X, W e Y se definen antes, G corresponde a R³ o a un precursor protegido para R³ y L³ 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 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 reductora subsiguiente, usando o adaptando métodos publicados.

O,

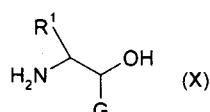
c) un compuesto de fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX)



donde R¹ y R³ son los definidos antes, y PG es un grupo protector adecuado como BOC, mesilo o tosilato o residuos carbonilo o sulfonilo relacionados. La reacción se puede realizar

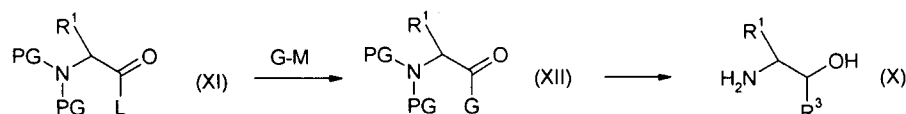
en un solvente adecuado como DCM o tolueno en presencia de una base adecuada como NaH o KOtBu, seguido de un paso de desprotección usando o adaptando métodos publicados.

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



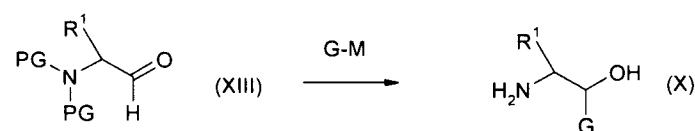
donde R^1 y G se definen como en los compuestos de fórmula (V).

- 10 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)



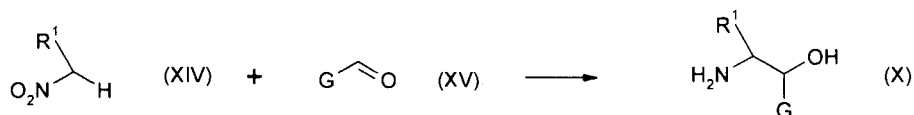
- donde R^1 , R^3 , G y PG son los definidos antes, y L es un grupo saliente (como alcoxi, metoxi(metil)amino), M es un metal como Li o haluro de Mg. La adición del nucleófilo se puede realizar en un solvente aprótico adecuado como THF a una temperatura moderada entre -10 °C y 50 °C. Los pasos de reducción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

- 20 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



- 5 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
- 10 invención son útiles como agentes antiinflamatorios y también pueden tener acción antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa. Por lo tanto, un compuesto de fórmula Ia, 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
- 15 coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
- 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
- 20 aguda
- Bronquiectasias
- todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, principalmente alveolitis alérgica
- todas las formas de edema pulmonar, principalmente edema pulmonar tóxico
- 25 sarcoidosis y granulomatosis, como la enfermedad de Boeck
- (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
- 30 artritis reactiva

- 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
5 eritematoso discoide, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nudosa,
arteritis temporal
síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty
Vitiligo
Reumatismo de tejidos blandos
- 10 (iii) Alergias, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
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
- 15 Vasculitis alérgica
Vasculitis inflamatoria
(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitides)
Panarteritis nudosa, arteritis temporal, eritema nudoso
Poliarteritis nudosa
- 20 Granulomatosis de Wegner
Arteritis de células gigantes
(v) Enfermedades cutáneas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o
proliferativos:
dermatitis atópica (principalmente en niños)
- 25 dermatitis exfoliativa,
psoriasis
enfermedades eritematosas, desencadenadas por diferentes agentes nocivos, por ejemplo
radiación, productos químicos, quemaduras, etc.
quemaduras causadas por ácidos
- 30 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
rosácea
pénfigo vulgar
- 5 eritema exudativo multiforme
eritema nudoso
balanitis
Prurito, como, (por ejemplo, de origen alérgico)
Manifestación de vasculopatías
- 10 vulvitis
pérdida del cabello inflamatoria, como alopecia areata
linfoma cutáneo de linfocitos T
Erupciones cutáneas de cualquier origen o dermatosis
Psoriasis y grupos de parapsoriasis
- 15 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
20 proliferativos:
descomposición de células hepáticas aguda
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,
25 alérgicos y/o proliferativos: enteritis regional (enfermedad de Crohn)
Gastritis
Esofagitis por reflujo
colitis ulcerosa
gastroenteritis de otros orígenes, por ejemplo el esprue nativo
- 30 (ix) Enfermedades proctológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o
proliferativos:
eccema anal

- fisuras
hemorroides
proctitis idiopática
(x) Enfermedades oculares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o
5 proliferativos:
queratitis alérgica, iritis uveítis
conjuntivitis
blefaritis
neuritis óptica
10 coroiditis
oftalmía simpática
(xi) Enfermedades del área de oído, nariz y garganta, que coinciden con procesos
inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
rinitis alérgica, fiebre del heno
15 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
20 esclerosis múltiple
encefalomielitis aguda
diferentes formas de convulsiones, por ejemplo espasmos salutatorios infantiles
Meningitis
lesión de la médula espinal
25 Accidente cerebrovascular
(xiii) Enfermedades sanguíneas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos
y/o proliferativos:
anemia hemolítica adquirida
trombocitopenia como por ejemplo trombocitopenia idiopática
30 linformas de Hodgkins o linfomas no hodgkinianos,
trombocitemias,
eritrocitosis

- (xiv) Enfermedades tumorales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
leucemia linfática aguda
linfoma maligno
5 linfogranulomatosis
linfosarcoma
metástasis extensas, principalmente en los cánceres de mama y próstata
- (xv) Enfermedades endocrinas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:
10 orbitopatía endocrina
crisis tirotóxica
tiroiditis de Quervain
tiroiditis de Hashimoto
Hipertiroidismo
15 enfermedad de Basedow
Tiroiditis granulomatosa
Bocio linfadenóideo
- (xvi) Trasplantes, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos;
- 20 (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:
insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo síndrome genitosuprarrenal
25 congénito
insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, metainfecciosa, tumores, metástasis, etc.
insuficiencia suprarrenal secundaria innata, por ejemplo insuficiencia adenohipofisaria congénita
30 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.

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

- 5 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 Alzheimer, dolor agudo y crónico, arteriosclerosis, lesión de reperfusión, lesión térmica, lesión de múltiples órganos secundaria a traumatismo, meningitis purulenta aguda,
- 10 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 de la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinadas), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto miocárdico, síndrome de Bartter, trastornos
- 15 asociados con niveles excesivos de catecolamina, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) diastólica y sistólica, vasculopatía periférica, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascitis, vórices esofágicas, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de melanina en la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria,
- 20 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,
- 25 insuficiencia suprarrenal aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Little, inflamación 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
- 30 gangrenosa, fascitis eosinofílica, policondritis recidivante, sarcoidosis enfermedad de Sweet, lepra reactiva tipo 1, hemoangiomas capilares, liquen plano, acné con eritema 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 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 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 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 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 un 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 un trastorno respiratorio.

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, trastorno respiratorio, 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, 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 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.

Composición farmacéutica

Para usar un compuesto de fórmula Ia, 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.

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 una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar una enfermedad mediada por los receptores de glucocorticoides (como una de las enfermedades descritas antes), una afección inflamatoria, trastorno respiratorio, 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 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 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 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 (lípidos), 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.

5 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
10 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 una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una
15 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
20 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;
- 25 • un agonista selectivo del adrenorreceptor 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
30 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
- 5 proteínasa 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

10 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.

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

TFA	Ácido trifluoroacético;
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
20 HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución;
LC/MS	Cromatografía líquida en columna /Espectroscopía de masas;
GC	Cromatografía gaseosa
DMSO	Dimetilsulfóxido;
APCI-MS	Espectroscopía de masas con ionización química a presión atmosférica;
25 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
30 t.a.	Temperatura ambiente, que es una temperatura en el rango de 16° C a 25° C

Método general

Los espectros de NMR se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX 300 MHz o en un instrumento Varian Inova 400MHz. 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-*d*₆ (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.

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.

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 %; 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:

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 1 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.

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 nM en agua y la fase orgánica fue acetonitrilo. El flujo fue de 1 ml/min o 0,6 ml/min cuando estaba

indicado y el gradiente se fijó de 10 a 100% de fase orgánica durante 20 minutos. La detección se llevó a cabo a 220, 254 y 280 nm.

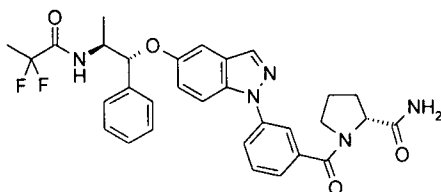
A menos que se indique algo diferente, los materiales de partida se adquirieron en el comercio. Todos los solventes y reactivos comerciales tenían calidad analítica y se usaron como se recibieron.

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 (0,1 TFA) en agua (TFA al 0,1 %) en el transcurso de 20 min)

Ejemplo 1

1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-D-prolinamida



Se disolvieron en un balón de 10 mL, ácido 2,2-difluoropropanoico (25,04 mg, 0,23 mmol), y hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (90 mg, 0,24 mmol) en DMF (1,5 mL). Se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,051 mL, 0,31 mmol) lentamente a través de una jeringa a temperatura ambiente. Después de 10 min de agitación continua se agregó (R)-1-(3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida (**1a**, 100 mg, 0,21 mmol) en THF (0,5 mL) y se continuó agitando durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de dietilo y se lavó con bicarbonato de sodio ac. sat. y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en sulfato de sodio y eliminar los volátiles el crudo se disolvió en acetonitrilo/agua (1:1) y se sometió a purificación por HPLC [Kromasil 100 C18, acetonitrilo/agua 35:65 a 65:35]. Después de liofilizar se obtuvieron 34 mg (29%) de un polvo incoloro.

APCI-MS: m/z 576,2 [MH⁺]

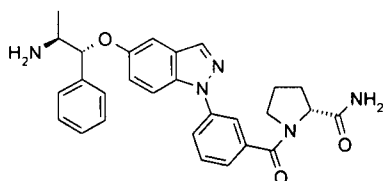
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d); 8,21 (0,7H, s); 8,19 (0,3H, s); 7,89 (0,6H, s); 7,82 (0,6H, m); 7,78 - 7,72 (1,3H, m); 7,63 (1H, t); 7,56 (1H, t); 7,45 - 7,39 (2,7H, m);

7,38 - 7,20 (5,3H, m); 7,13 (1H, m); 6,96 (0,7H, s); 6,91 (0,3H, s); 5,28 (1H, d); 4,37 (0,7H, m); 4,23 (1,3H, m); 3,65 - 3,56 (1,3H, m); 3,51 - 3,34 (0,7H, m; parcialmente cubierto por la señal del agua); 2,19 (1H, m); 1,93 - 1,73 (3H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

5 LC (método A) t_R = 9,40 min

LC (método B) t_R = 8,43 min

1-([3-(5-([[(1R,2S)-2-amino-1-fenilpropil]oxi]-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil})-D-prolinamida (1a)



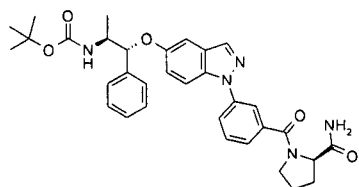
10

En un balón de 100 mL se disolvió (1R,2S)-1-(1-(3-((R)-2-carbamoilpirrolidina-1-carbonil)fenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-fenilpropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (**1b**, 472 mg, 0,81 mmol) en acetato de etilo (12 mL). Se agregó ácido clorhídrico (3 mL, 6 N en iso-propanol) a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 20 h. A partir de
15 entonces la temperatura se elevó a 50 °C y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con agua y ácido clorhídrico ac. 0,5 M. Las fases acuosas se combinaron y se basificaron con carbonato de sodio. Se agregó acetato de etilo a la mezcla y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo otra vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada
20 de cloruro de sodio y se secaron en sulfato de sodio. Después de la eliminación de los volátiles el residuo se tomó en dioxano/agua (1:2) y se liofilizó para obtener un rendimiento de 284 mg de polvo incoloro (73%).

APCI-MS: m/z 484,1 [MH^+]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (1H, s); 8,17 (1H, s); 7,89 (1H, s); 7,82 (1H, d);
25 7,78 - 7,70 (2H, m); 7,62 (1H, t); 7,55 (1H, t); 7,42 (2H, m); 7,38 - 7,21 (6H, m); 7,15 (1H, m); 6,98 - 6,89 (1H, m); 5,11 (1H, d); 4,37 (1H, dd); 4,21 (0H, m); 3,61 (2H, m); 3,47 (1H, m); 3,18 (1H, quintete); 2,18 (1H, m); 1,93 - 1,74 (3H, m); 1,07 (3H, d).

[(1S,2R)-2-{{1-[3-{{[(2R)-2-carbamoylpirrolidin-1-il]carbonil}fenil]-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]carbamato de terc-butilo (1b)}

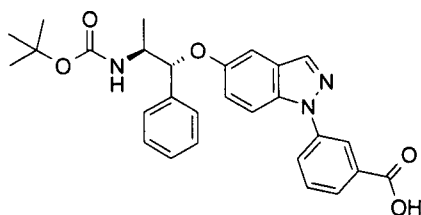


A una solución de ácido 3-(5-((1R,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)benzoico (**1c**, 461 mg, 0,95 mmol) y hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (378 mg, 0,99 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó gota a gota N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,313 mL, 1,89 mmol) a temperatura ambiente y se observó una reacción ligeramente exotérmica. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, ácido clorhídrico 0,5 M, solución saturada de cloruro de sodio, bicarbonato de sodio acuoso sat. y nuevamente solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en sulfato de sodio y evaporar el solvente el residuo se disolvió en una mezcla de dioxano y agua (1:2) y se liofilizó para dar 477 mg (86%) de un sólido incoloro.

APCI-MS: m/z 528,1 [MH⁺-C₄H₉], 584,1 [MH⁺]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (0,7H, s); 8,18 (0,3H, s); 7,90 (0,7H, s); 7,82 (0,7H, d); 7,78 - 7,72 (1,4H, m); 7,63 (1H, t); 7,56 (1H, t); 7,46 - 7,28 (5,3H, m); 7,28 - 7,19 (2H, m); 7,09 (1H, m); 7,00 (1H, d); 6,98 - 6,90 (1H, m); 5,25 (1H, d); 4,37 (0,7H, dd); 4,21 (0,3H, dm); 3,84 (1H, dd); 3,60 (1,3H, m); 3,47 (0,7H, m); 2,19 (1H, m); 1,94 - 1,74 (3H, m); 1,28 (9H, s); 1,17 (3H, d).

Ácido 3-[5-({(1R,2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzoico (1c)

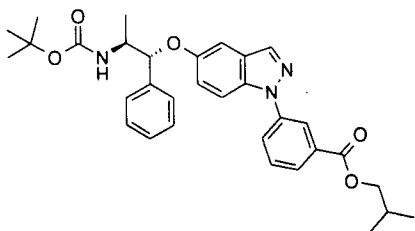


En un balón de 50 mL se disolvió 3-(5-((1R,2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il) benzoato de isobutilo (**1d**, 1,23 g, 2,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) para dar una solución incolora. Se agregó hidróxido de sodio acuoso (2 M, 3,3 mL) y la solución se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua hasta aproximadamente 100 mL y se lavó con MTBE. La fase orgánica se extrajo con hidróxido de sodio ac. 0,5 M. Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron con ácido clorhídrico 2 M y se extrajeron con acetato de etilo. Después de la evaporación de la fase orgánica el producto se obtuvo como un aceite amarillo. La disolución en acetonitrilo/agua (1:1) y la liofilización produjeron 980 mg (89%) de un sólido incoloro.

APCI-MS: m/z 488,2 [MH⁺]

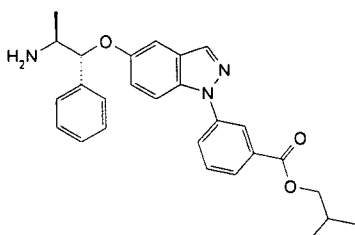
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (1H, t); 8,06 (2H, d); 8,02 (2H, s); 7,97 (2H, d); 7,70 - 7,59 (2H, m); 7,47 - 7,33 (7H, m); 7,33 - 7,21 (7H, m); 6,98 (1H, m); 5,51 - 5,37 (1H, m); 4,09 (1H, m); 1,46 (9H, s); 1,18 (3H, d).

3-[5-((1R,2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]benzoato de 2-metilpropilo (**1d**)



En un balón de 25 mL había 3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (**1e**, 1,10 g, 2,48 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,627 mL, 2,73 mmol) disuelto en THF (5 mL). A 0 °C se agregó gota a gota trietilamina (0,516 mL, 3,72 mmol). Se retiró el baño de hielo y la agitación se continuó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de dietilo (80 mL) y se lavó con acetato de amonio ac. sat. y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en sulfato de sodio y eliminar los solventes se obtuvo el crudo como un aceite amarillo pálido que se sometió a cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (heptano/MTBE = 5:4). Se obtuvieron 1,23 g (91%) del producto como una espuma incolora.

APCI-MS: m/z 544,3 [MH⁺]

3-(5-((1R,2S)-2-Amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (1e)

Se cargó un vial de 15 mL con carbonato de cesio (1,043 g, 3,20 mmol), (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol (0,181 g, 1,20 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (0,052 g, 0,50 mmol), yoduro de cobre(I) (0,048 g, 0,25 mmol) y butironitrilo (3,8 mL) y se calentó a 85 °C durante 30 min.

Se cargó un vial de 3 mL con 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (1f, 0,420 g, 1 mmol) y butironitrilo (0,8 mL) y se calentó a 60 °C durante 10 min.

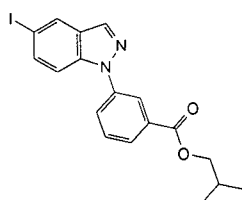
La solución de yodoindazol se transfirió en una porción a la mezcla catalizadora. El recipiente se enjuagó con butironitrilo (0,4 mL) y esta solución también se transfirió a la mezcla catalizadora. Después la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante toda la noche, se enfrió y se filtró a través de un tapón de sílice usando acetato de etilo/metanol (9/1) como eluyente. Los solventes se evaporaron a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita en sílice, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (ambos solventes contenían 2% de TEA) como eluyente para dar el compuesto del título (70 mg, 16%).

APCI-MS: $m/z = 444,2$ [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (1H, t); 8,06 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,96 (1H, d); 7,68 (2H, dd); 7,43 (2H, d); 7,37 (2H, t); 7,29 (2H, m); 7,11 (1H, d); 5,18 (1H, d); 4,16 (2H, d); * (1H en el pico del solvente), 2,11 (1H, m); 1,2 (3H, d); 1,05 (6H, d).

LC (método A) $t_R = 10,9$ min

3-(5-Yodo-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (1f)



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 (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 después de dejarlo en reposo.

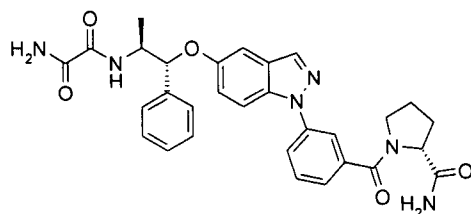
APCI-MS: m/z = 421 [MH⁺]

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) ta = 17,6 min

Ejemplo 2

N-[(1S,2R)-2-{[1-(3-{[(2R)-2-carbamoylpirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]etanodiamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el ejemplo 2, comenzando partir de ácido 2-amino-2-oxoacético (17,62 mg, 0,20 mmol) y (R)-1-(3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxamida (87

mg, 0,18 mmol). Rendimiento después de la liofilización: 14 mg (14%) de un polvo incoloro.

APCI-MS: m/z 555,1 [MH⁺]

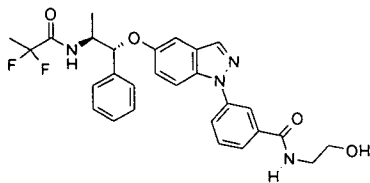
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (1H, d); 8,22 (0,7H, s); 8,20 (0,3H, s); 7,93 (1H, s); 7,87 (0,7H, s); 7,82 (0,7H, d); 7,77 - 7,72 (2,3H, m); 7,63 (1H, m); 7,55 (1H, m); 7,44 - 7,39 (2,7H, m); 7,38 - 7,28 (2,7H, m); 7,27 - 7,20 (2H, m); 7,12 (1H, m); 6,96 (0,7H, m); 6,92 (0,3H, m); 5,40 (1H, d); 4,36 (0,7H, m); 4,21 (1,3H, m); 3,60 (1,3H, m); 3,46 (0,7H, m); 2,19 (1H, m); 1,92 - 1,74 (3H, m); 1,28 (3H, d).

LC (método A) ta = 7,58 min

LC (método B) ta = 7,08 min

Ejemplo 3

3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil)oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(2-hidroxietil)benzamida



Se agregó una solución de ácido 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil)oxi)-1H-indazol-1-il]benzoico (**3a**) en DCM 3 mL y NMP 0,1 mL a una mezcla de HBTU (127 mg, 0,33 mmol) y 2-aminoetanol (30 mg, 0,50 mmol). Se agregó TEA (0,140 mL, 1,00 mmol) a la mezcla y la solución se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla se diluyó con NaHSO₄ al 15% (2 ml), se separó la capa orgánica (separador de fases) y la capa acuosa se retroextrajo con DCM 3 mL y se evaporaron las capas orgánicas combinadas. Se disolvió el producto crudo en MeCN 3 mL y se purificó por autopreparación dirigida por masas usando un sistema A de HPLC preparativa, las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título (40 mg, 46%).

APCI-MS: m/z = 523 [MH⁺]

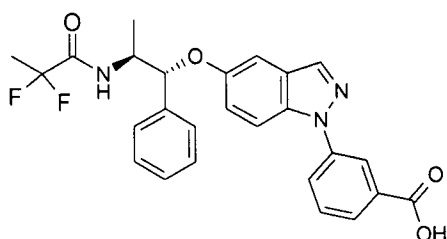
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (1H, d); 8,61 (1H, t); 8,22 (1H, d); 8,16 (1H, t); 7,89 - 7,82 (2H, m); 7,78 (1H, d); 7,64 (1H, t); 7,44 - 7,39 (2H, m); 7,37 - 7,31 (2H, m);

7,29 – 7,20 (2H, m); 7,13 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,74 (1H, t); 4,27 – 4,18 (1H, m); 3,52 (2H, q); 3,43 – 3,38 (2H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

LC (método A) t_R = 9,5 min

LC (método B) t_R = 8,9 min

- 5 Ácido 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzoico (3a)



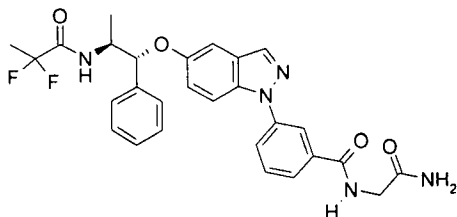
Se disolvió 3-[5-[(1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanoilamino)-1-fenil-propoxi]indazol-1-il] benzoato de isobutilo (**1e**) (1,97 g, 3,68 mmol) en MeOH (10 mL) y THF (10.00 mL), se
10 agregó hidróxido de litio (0,264 g, 11,03 mmol) disuelto en agua (10,00 mL) a la solución y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con TBME, se acidificó (HCl 2 M) y se extrajo con EtOAc x 2, las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (1,760 g, 100 %) como una película seca.

- 15 APCI-MS: m/z = 480 [MH⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,22 (1H, s); 8,71 (1H, d); 8,25 - 8,20 (2H, m); 8,02 - 7,97 (1H, m); 7,92 (1H, d); 7,77 (1H, d); 7,69 (1H, t); 7,42 (2H, d); 7,34 (2H, t); 7,28 - 7,21 (2H, m); 7,14 (1H, d); 5,29 (1H, d); 4,27 - 4,18 (1H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

20 **Ejemplo 4**

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de glicinamida.

APCI-MS: $m/z = 536$ [MH^+]

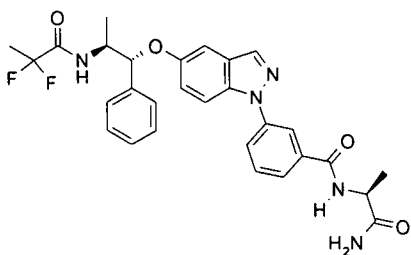
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (1H, t); 8,72 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,19 (1H, t); 7,91 - 7,84 (2H, m); 7,81 (1H, d); 7,66 (1H, t); 7,44 - 7,38 (2H, m); 7,37 - 7,31 (2H, m); 7,29 - 7,20 (3H, m); 7,14 (1H, d); 7,05 (1H, s); 5,28 (1H, d); 4,29 - 4,17 (1H, m); 3,83 (2H, d); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

LC (método A) $t_R = 9,1$ min

LC (método B) $t_R = 8,6$ min

Ejemplo 5

N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de L-alaninamida.

APCI-MS: $m/z = 550$ [MH^+]

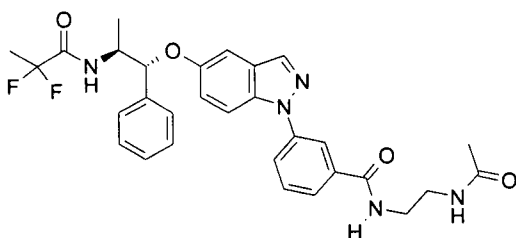
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (1H, d); 8,63 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,21 (1H, t); 7,91 - 7,85 (2H, m); 7,79 (1H, d); 7,64 (1H, t); 7,44 - 7,39 (2H, m); 7,37 - 7,31 (2H, m); 7,28 - 7,20 (3H, m); 7,13 (1H, d); 6,99 (1H, s); 5,28 (1H, d); 4,48 - 4,38 (1H, m); 4,28 - 4,17 (1H, m); 1,49 (3H, t); 1,36 - 1,30 (6H, m).

LC (método A) $t_R = 9,5$ min

LC (método B) $t_R = 8,9$ min

Ejemplo 6

N-[2-(acetilamino)etil]-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y N-(2-aminoetil)acetamida.

APCI-MS: $m/z = 564$ [MH^+]

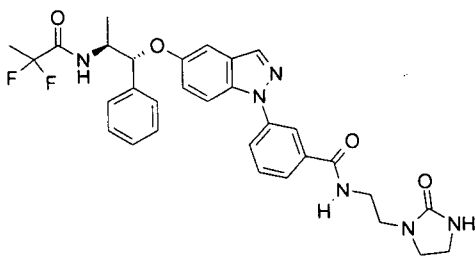
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 - 8,64 (2H, m); 8,22 (1H, s); 8,15 (1H, s); 7,97 (1H, t); 7,88 - 7,79 (3H, m); 7,64 (1H, t); 7,42 (2H, d); 7,34 (2H, t); 7,28 - 7,20 (2H, m); 7,14 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,23 (1H, q); 3,34 - 3,28 (2H, m); 3,21 (2H, q); 1,80 (3H, s); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

LC (método A) $t_R = 9,4$ min

LC (método B) $t_R = 8,9$ min

Ejemplo 7

3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona.

APCI-MS: $m/z = 591$ [MH^+]

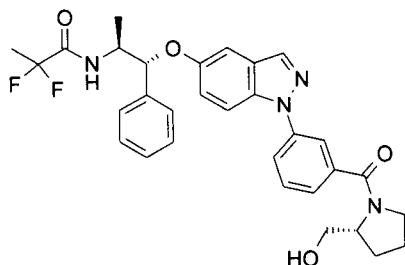
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 - 8,66 (2H, m); 8,22 (1H, d); 8,13 (1H, t); 7,89 - 7,84 (1H, m); 7,83 - 7,76 (2H, m); 7,64 (1H, t); 7,44 - 7,39 (2H, m); 7,34 (2H, t); 7,29 - 7,20 (2H, m); 7,13 (1H, d); 6,26 (1H, s); 5,28 (1H, d); 4,29 - 4,18 (1H, m); 3,45 - 3,34 (2H, m); 3,27 - 3,15 (6H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

5 LC (método A) ta = 9,4 min

LC (método B) ta = 8,9 min

Ejemplo 8

10 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-{[1-(3-{[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]carbonil} fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletíl]propanamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol.

15 APCI-MS: m/z = 563 [MH⁺]

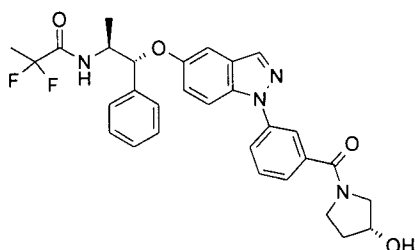
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,82 - 7,72 (3H, m); 7,61 (1H, t); 7,50 - 7,38 (3H, m); 7,37 - 7,30 (2H, m); 7,28 - 7,19 (2H, m); 7,13 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,30 - 4,08 (2H, m); 3,61 - 3,57 (1H, m); 3,50 - 3,35 (4H, m); 2,01 - 1,80 (3H, m); 1,77 - 1,62 (1H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

20 LC (método A) ta = 10,5 min

LC (método B) ta = 9,6 min

Ejemplo 9

25 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-{[1-(3-{[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil} fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletíl]propanamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y (3R)-pirrolidin-3-ol.

5 APCI-MS: $m/z = 549$ [MH^+]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,84 - 7,73 (3H, m); 7,62 (1H, t); 7,51 - 7,46 (1H, m); 7,44 - 7,39 (2H, m); 7,37 - 7,30 (2H, m); 7,28 - 7,20 (2H, m); 7,13 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,37 - 4,30 (1H, m); 4,28 - 4,16 (2H, m); 3,64 - 3,51 (2H, m); 3,46 - 3,43 (1H, m); 3,30 - 3,26 (1H, m); 2,01 - 1,74 (2H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

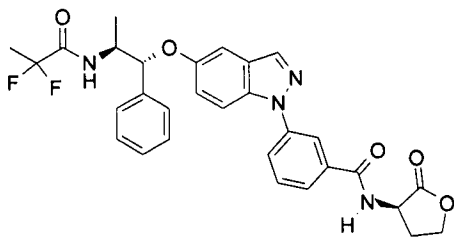
10 LC (método A) $t_R = 9,4$ min

LC (método B) $t_R = 8,8$ min

Ejemplo 10

3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-

15 [(3R)-2-oxotetrahydrofuran-3-il]benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de (3R)-3-aminodihidrofuran-2(3H)-ona.

20 APCI-MS: $m/z = 563$ [MH^+]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (1H, d); 8,71 (1H, d); 8,23 (1H, s); 8,18 (1H, s); 7,95 - 7,91 (1H, m); 7,85 (1H, d); 7,79 (1H, d); 7,69 (1H, t); 7,42 (2H, d); 7,34 (2H, t);

7,28 - 7,21 (2H, m); 7,14 (1H, d); 5,29 (1H, d); 4,85 - 4,77 (1H, m); 4,45 - 4,40 (1H, m);
4,32 - 4,20 (2H, m); 2,50 - 2,44 (1H, m); 2,40 - 2,30 (1H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

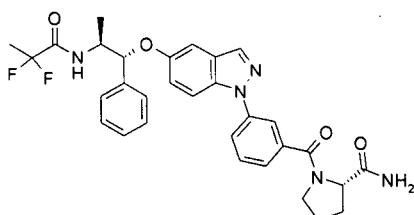
LC (método A) ta = 10,7 min

LC (método B) ta = 10,0 min

5

Ejemplo 11

1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-L-prolinamida



- 10 Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y L-prolinamida.

APCI-MS: m/z = 576 [MH⁺]

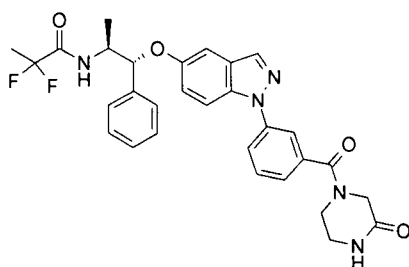
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d); 8,21 (1H, s); 7,90 - 7,79 (1H, m); 7,75
15 (1H, d); 7,66 - 7,52 (2H, m); 7,46 - 7,39 (2H, m); 7,37 - 7,30 (3H, m); 7,29 - 7,20 (3H, m);
7,13 (1H, d); 6,98 - 6,90 (1H, m); 5,28 (1H, d); 4,40 - 4,33 (1H, m); 4,28 - 4,17 (1H, m);
3,66 - 3,41 (2H, m); 2,24 - 2,11 (1H, m); 1,94 - 1,71 (3H, m); 1,49 (3H, t); 1,37 - 1,27 (3H,
m).

LC (método A) ta = 9,4 min

- 20 LC (método B) ta = 8,7 min

Ejemplo 12

2,2-Difluoro-N-{{(1S,2R)-1-metil-2-[(1-{3-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]fenil}-1H-indazol-5-il)oxi]-2-feniletíl}propanamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoilo)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y piperazin-2-ona.

5 APCI-MS: $m/z = 562$ [MH^+]

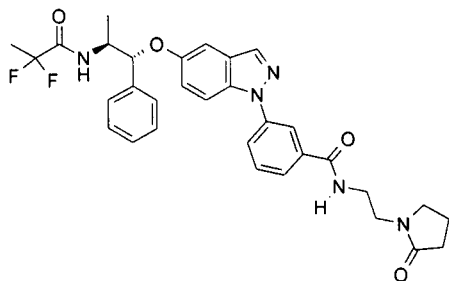
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (1H, d); 8,21 (1H, d); 8,13 (1H, s); 7,86 - 7,82 (1H, m); 7,80 - 7,74 (2H, m); 7,64 (1H, t); 7,44 - 7,39 (3H, m); 7,34 (2H, t); 7,28 - 7,19 (2H, m); 7,13 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,27 - 4,18 (1H, m); 4,15 - 3,92 (2H, m); 3,39 - 3,34 (2H, m); 3,29 - 3,19 (2H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

10 LC (método A) $t_R = 9,1$ min

LC (método B) $t_R = 8,6$ min

Ejemplo 13

3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoilo)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoilo)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona.

20 APCI-MS: $m/z = 590$ [MH^+]

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 - 8,66 (2H, m); 8,22 (1H, d); 8,10 (1H, t); 7,89 - 7,75 (2H, m); 7,64 (1H, t); 7,44 - 7,39 (2H, m); 7,37 - 7,30 (2H, m); 7,29 - 7,19 (3H, m);

7,14 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,28 - 4,18 (1H, m); 3,44 - 3,27 (6H, m); 2,16 (2H, t); 1,95 - 1,84 (2H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

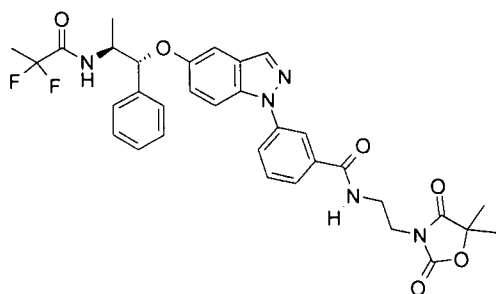
LC (método A) ta = 9,9 min

LC (método B) ta = 9,2 min

5

Ejemplo 14

3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]-N-[2-(5,5-dimetil-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]benzamida



- 10 Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de 3-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,3-oxazolidina-2,4-diona.

APCI-MS: m/z = 634 [MH⁺]

- 15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (1H, t); 8,72 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,04 (1H, t); 7,89 - 7,84 (1H, m); 7,80 - 7,71 (2H, m); 7,64 (1H, t); 7,44 - 7,40 (2H, m); 7,37 - 7,31 (2H, m); 7,29 - 7,19 (2H, m); 7,14 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,28 - 4,18 (1H, m); 3,64 - 3,58 (2H, m); 3,55 - 3,48 (2H, m); 1,49 (3H, t); 1,45 (6H, s); 1,32 (3H, d).

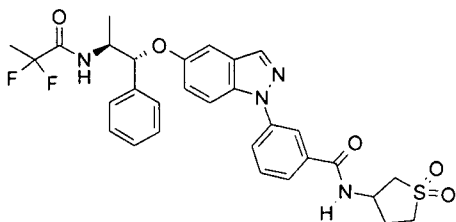
LC (método A) ta = 11,7 min

LC (método B) ta = 10,8 min

20

Ejemplo 15

3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofen-3-amina.

5 APCI-MS: $m/z = 597$ [MH^+]

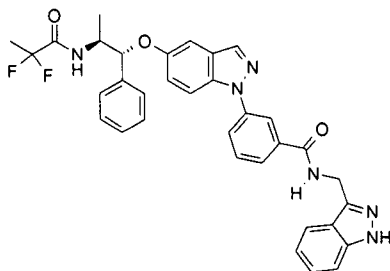
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (1H, d); 8,71 (1H, d); 8,23 (1H, s); 8,19 - 8,16 (1H, m); 7,92 - 7,89 (1H, m); 7,85 (1H, d); 7,77 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,44 - 7,40 (2H, m); 7,36 - 7,31 (2H, m); 7,28 - 7,21 (2H, m); 7,14 (1H, d); 5,28 (1H, d); 4,78 - 4,66 (1H, m); 4,29 - 4,17 (1H, m); 3,52 (1H, dd); 3,39 - 3,33 (1H, m); 3,25 - 3,15 (1H, m); 3,10 (1H, dd); 2,49 - 2,40 (1H, m); 2,29 - 2,16 (1H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d)

LC (método A) $t_a = 10,6$ min

LC (método B) $t_a = 10,0$ min

Ejemplo 16

15 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(1H-indazol-3-ilmetil)benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y 1-(1H-indazol-3-il)metanamina.

20 APCI-MS: $m/z = 609$ [MH^+]

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,27 (1H, t); 8,71 (1H, d); 8,21 - 8,18 (2H, m); 7,90 - 7,80 (2H, m); 7,77 (2H, d); 7,64 (1H, t); 7,51 - 7,46 (1H, m); 7,44 - 7,39 (2H, m); 7,37 -

7,29 (3H, m); 7,28 - 7,18 (2H, m); 7,13 (1H, d); 7,10 - 7,03 (2H, m); 5,27 (1H, d); 4,85 (2H, d); 4,28 - 4,17 (1H, m); 1,49 (3H, t); 1,31 (3H, d).

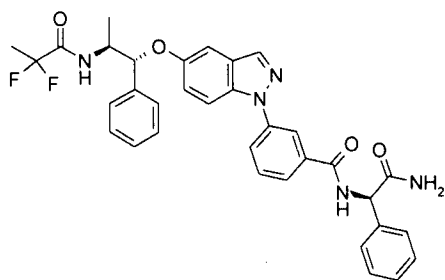
LC (método A) ta = 11,6 min

LC (método B) ta = 11,2 min

5

Ejemplo 17

N-[(1R)-2-amino-2-oxo-1-feniletíl]-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida



- 10 Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de (2R)-2-amino-2-feniletanamida.

APCI-MS: m/z = 612 [MH⁺]

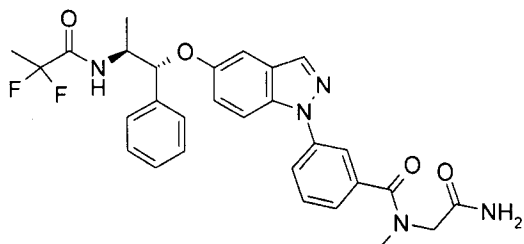
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (1H, d); 8,72 (1H, d); 8,22 (2H, d); 7,94 - 7,86 (2H, m); 7,78 (1H, d); 7,72 (1H, s); 7,64 (1H, t); 7,53 (2H, d); 7,42 (2H, d); 7,38 - 7,20 (8H, m); 7,14 (1H, d); 5,65 (1H, d); 5,29 (1H, d); 4,24 (1H, dd); 1,50 (3H, t); 1,32 (3H, d).

LC (método A) ta = 11,1 min

LC (método B) ta = 10,5 min

20 **Ejemplo 18**

N-(2-amino-2-oxoetil)-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-metilbenzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de N-metilglicinamida.

APCI-MS: $m/z = 550$ [MH^+]

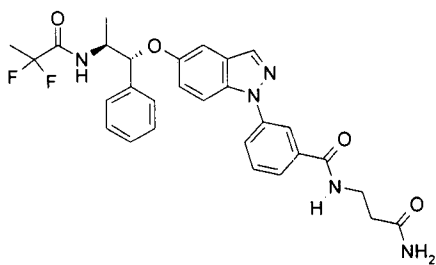
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (1H, d); 8,20 (1H, s); 7,84 - 7,56 (4H, m); 7,51 - 7,29 (6H, m); 7,28 - 7,20 (2H, m); 7,19 - 7,10 (2H, m); 5,28 (1H, d); 4,27 - 4,17 (1H, m); 4,04 (1H, s); 3,83 (1H, s); 2,96 (3H, s); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

LC (método A) $t_R = 9,0$ min

LC (método B) $t_R = 8,4$ min

Ejemplo 19

N-(3-amino-3-oxopropil)-3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y clorhidrato de beta-alaninamida.

APCI-MS: $m/z = 550$ [MH^+]

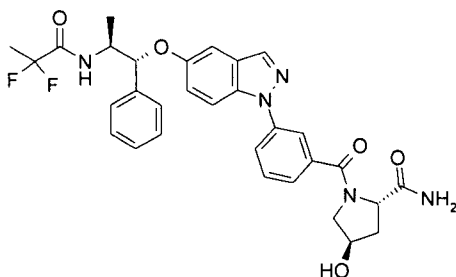
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 - 8,66 (2H, m); 8,22 (1H, d); 8,14 (1H, t); 7,89 - 7,74 (3H, m); 7,64 (1H, t); 7,45 - 7,30 (5H, m); 7,29 - 7,20 (2H, m); 7,13 (1H, d); 6,83 (1H, s); 5,28 (1H, d); 4,27 - 4,18 (1H, m); 3,46 (2H, dd); 2,37 (2H, t); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

LC (método A) $t_R = 9,1$ min

LC (método B) $t_R = 8,6$ min

Ejemplo 20

(4R)-1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-4-hidroxi-L-prolinamida



Preparada de manera similar a la del ejemplo 3 a partir de 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida (**3a**) y (4R)-4-hidroxi-L-prolinamida.

APCI-MS: $m/z = 592$ [MH^+]

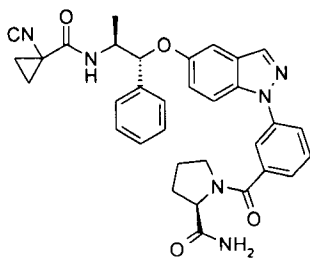
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (1H, d); 8,22 (1H, d); 7,91 - 7,89 (1H, m); 7,86 - 7,81 (1H, m); 7,74 (1H, d); 7,64 (1H, t); 7,58 - 7,53 (1H, m); 7,50 - 7,47 (1H, m); 7,44 - 7,39 (2H, m); 7,37 - 7,30 (2H, m); 7,28 - 7,20 (2H, m); 7,14 (1H, d); 6,96 (1H, s); 5,28 (1H, d); 4,46 (1H, t); 4,27 - 4,18 (2H, m); 3,81 - 3,73 (1H, m); 3,36 - 3,33 (2H, m); 2,21 - 2,10 (1H, m); 1,95 - 1,84 (1H, m); 1,49 (3H, t); 1,32 (3H, d).

LC (método A) $t_R = 8,3$ min

LC (método B) $t_R = 7,8$ min

Ejemplo 21

1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(1-cianociclopropil)carbonil]amino}-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-D-prolinamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el ejemplo 1, comenzando a partir de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico (23,76 mg, 0,21 mmol) y (R)-1-(3-[5-({(1R,2S)-2-amino-1-fenilpropoxi)-1H-indazol-1-il]benzoil)pirrolidina-2-carboxamida (94 mg, 0,19 mmol). Rendimiento después de la liofilización: 53 mg (47%) de un polvo incoloro.

APCI-MS: m/z 577,1 [MH⁺]

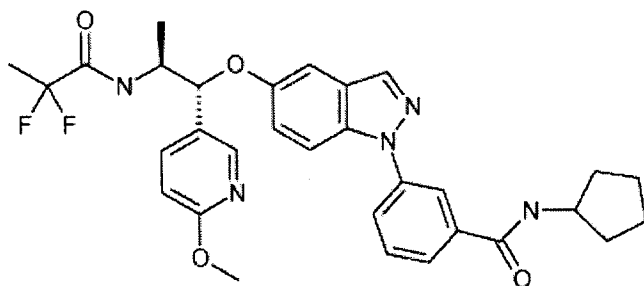
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (0,7H, s); 8,20 (0,3H, s); 8,04 (1,3H, d); 7,90 (0,7H, s); 7,82 (0,7H, d); 7,75 (1,3H, d); 7,63 (1,3H, t); 7,55 (1H, t); 7,42 (3H, d); 7,36 - 7,29 (3,3H, m); 7,24 (3H, m); 7,13 (1,3H, m); 6,98 (0,7H, s); 6,93 (0,3H, s); 5,34 (1H, d); 4,37 (0,7H, m); 4,22 (1,3H, m); 3,65 - 3,57 (1,3H, m); 3,47 (0,7H, m); 2,19 (1H, m); 1,93 - 1,73 (3H, m); 1,45 (2H, m); 1,29 (3H, d); 1,20 (1H, m).

LC (método A) ta = 9,36 min

LC (método B) ta = 8,31 min

10 Ejemplo 22

N-Ciclopentil-3-(5-{{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-imidazol-1-il)benzamida



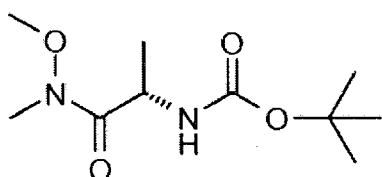
A N-[(1*R*,2*S*)-1-{{[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida (20 mg, 37 μmol), ciclopentilamina (4,4 mg, 51 μmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (2,1 mg, 7 μmol) y trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)-bencil]dipaladio(II) (5,6 mg, 7 μmol) en 1 ml de THF se añadió molibdeno-hexacarbonilo (4,6 mg, 18 μmol). El recipiente microondas se cerró y se irradió en el reactor microondas (CEM Discover) a 150 W y 125°C durante 6 minutos (5 minutos de tiempo de subida). Se eliminó luego el solvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de sílice (acetato de etilo 100%) para dar 6,7 mg (32%) de N-ciclopentil-3-(5-{{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)benzamida

ES+MS: m/z 578 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,20 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (br, 1H), 6,15 (br, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,92 (s,

3H), 2,10 (m, 2H), 1,77 (t, 3H), 1,64-1,74 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,29 (d, 3H).

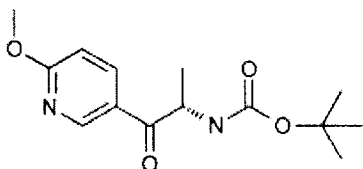
Éster t-butilico del ácido [(1S)-2-(metoximetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-carbámico



Se enfrió Boc-Ala-OH (200 g, 1057 mmol) en 3400 ml de diclorometano a 0°C. Se
añadió 1,1'-carbonildiimidazol (205,7 g, 1268 mmol) en porciones múltiples a lo largo de
30 min y se continuó la agitación durante 30 minutos a 0°C. Se añadió trietilamina (175,8
ml, 1268 mmol) durante 20 min a 2°C seguido por monohidrócloruro de N,O-dimetil-
hidroxilamina (123,7 g, 1268 mmol) en porciones múltiples y se continuó la agitación
durante 30 minutos a 0°C. Después de agitar durante 14 horas a la temperatura ambiente, la
mezcla se diluyó con 4 l de t-butil-metil-éter y se lavó con solución 1 M de HCl (2 veces
800 ml, 15 min de agitación, seguido por separación de fases), solución saturada de
NaHCO₃ (1,3 l) y salmuera (1,3 l). Después de secar sobre Na₂SO₄ se eliminó el solvente a
vacío, y el producto blanco cristalino se purificó por recristalización en 500 ml de t-butil-
metil-éter para dar 217,8 g (89%) de éster t-butilico del ácido [(1S)-2-(metoximetilamino)-
1-metil-2-oxoetil]-carbámico.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 5,25 (br, 1H), 4,67 (dq, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (s, 3H),
1,43 (s, 9H), 1,30 (d, 3H).

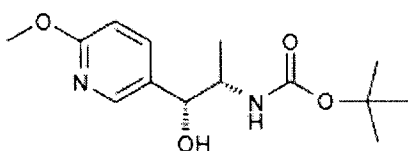
Éster t-butilico del ácido [(1S)-2-(6-metoxi-3-piridinil)-1-metil-2-oxoetil]-carbámico



A 248 ml de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 496 mmol) se añadieron 20,97 g (495 mmol) de cloruro de litio y la suspensión resultante se agitó durante 60 min a la temperatura ambiente. A 0° hasta 10°C, se añadieron 93 g (495 mmol) de 5-bromo-2-metoxipiridina durante 30 min, y se agitó durante 60 min a la temperatura ambiente. En paralelo, se suspendieron 91,91 g (396 mmol) de éster t-butilico del ácido [(1S)-2-(metoximetilamino)-1-metil-2-oxoetil]-carbámico en 425 ml de THF y durante 40 min a 20 hasta 25°C se añadieron 198 ml de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 396 mmol), y se agitó durante 15 minutos más a la temperatura ambiente. La solución clara de LiCl/5-bromo-2-metoxipiridina/iPrMgBr se añadió lentamente a la suspensión de la amida de Weinreb a 20 hasta 25°C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 2°C y se añadió lentamente a una mezcla de 70 ml de HCl concentrado y 210 ml de agua a 2°C. Durante la adición se utilizó un baño de refrigeración externo a -15°C para mantener la temperatura interna en el intervalo de 0° a 5°C. El pH se ajustó a 5 y se añadieron 210 ml de terc-butil-metil-éter, y la mezcla se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (210 ml) y salmuera (210 ml). Se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en 130 ml de THF. Se añadieron 1050 ml de n-heptano y la mezcla se calentó a 60°C para formar una sola fase. El volumen se redujo a 675 ml y la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió a 2°C durante 30 min. Después de 60 min a 2°C, el producto se separó por filtración y se secó a vacío para dar 87,45 g de éster t-butilico del ácido [(1S)-2-(6-metoxi-3-piridinil)-1-metil-2-oxoetil]-carbámico.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,81 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,52 (br, 1H), 5,18 (dq, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (d, 3H).

Éster t-butilico del ácido [(1S,2R)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-3-piridinil)-1-metiletil]-carbámico

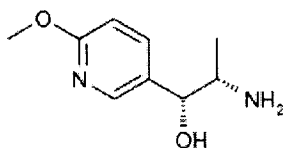


A éster t-butilico del ácido [(1S)-2-(6-metoxi-3-piridinil)-1-metil-2-oxoetil]-carbámico (102 g, 364 mmol) en 2-propanol (310 ml) y tolueno (475 ml) se añadió tri-iso-propilato de aluminio (44,6 g, 218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 72 horas y se añadieron agua (220 ml) y acetato de etilo (550 ml). Se ajustó el pH de la mezcla a 4 (10 ml de HCl 6 M) y se extrajo con acetato de etilo (la primera fase separada se decantó). Se lavó la fase orgánica con salmuera (220 ml), se secó sobre MgSO₄, se eliminó el solvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (3000 g, acetato de etilo en hexano 0% a 50%). Rendimiento 100,7 g (98%) de éster t-butilico del ácido

[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-3-piridinil)-1-metiletil]-carbámico.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,07 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,98 (m, 1H) 3,92 (s, 3H), 3,81 (br, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,00 (d, 3H).

(1R,2S)-2-Amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-1-ol

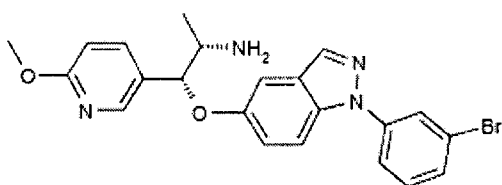


A éster t-butilico del ácido [(1S,2R)-2-hidroxi-2-(6-metoxi-3-piridinil)-1-metiletil]-carbámico (33 g, 117 mmol) en 290 ml de 1,4-dioxano se añadieron 292 ml de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1168 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente a vacío, y la sal de HCl residual se coevaporó 3 veces con 100 ml de tolueno. El residuo (32,53 g) se suspendió en 325 ml de acetonitrilo y se añadieron 176,2 g de K₂CO₃, y la mezcla se agitó durante una noche a 60°C. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se filtró la suspensión a través de un taco de Celita y los residuos sólidos se lavaron con 500 ml adicionales de acetonitrilo. Los filtrados de acetonitrilo se reunieron y el solvente se eliminó a vacío para proporcionar 8,35 g (39,2%) de (1R,2S)-2-amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-1-ol como base libre. La Celita se suspendió junto con el residuo en 750 ml adicionales de acetonitrilo y se añadieron 100 g adicionales de K₂CO₃. La agitación a 60°C se repitió durante la noche. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se filtró la suspensión a través de un taco adicional de Celita y los

residuos sólidos se lavaron con 500 ml adicionales de acetonitrilo. La combinación de los filtrados proporcionó 8,45 g (39,6%) de (1*R*,2*S*)-2-amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-1-ol como base libre, 16,8 g en total.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,05 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,13 (dq, 1H), 0,94 (d, 3H).

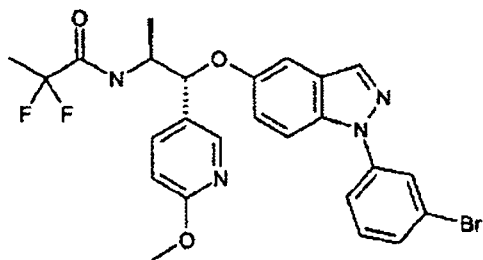
(1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-Bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina



Se suspendieron (1*R*,2*S*)-2-amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-1-ol (200 mg, 0,79 mmol), yoduro de cobre(I) (30 mg, 0,16 mmol), N,N-dimetilglicina (32 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (512 mg, 1,57 mmol) en butironitrilo (1,6 ml). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Se añadió a continuación 1-(3-bromofenil)-5-yodoindazol (266 mg, 0,79 mmol) y se continuó el calentamiento a 130°C durante 20 horas. Se eliminó el solvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 100%, seguido por metanol en acetato de etilo 10%) para proporcionar 307 mg (86%) de (1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,21 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,44 (ddd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,54 (dq, 1H), 1,27 (d, 3H)

N-[(1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-Bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-dicloropropanamida

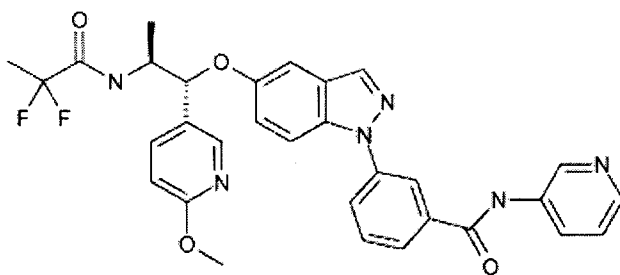


Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (217 mg, 1,34 mmol) a ácido 2,2-difluoropropiónico (111 mg, 1,0 mmol) en 4 ml de THF y se agitó durante 7 horas. Se añadió (1*R*,2*S*)-1-{{1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il}oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina (304 mg, 0,67 mmol) en THF (2 ml) y se continuó la agitación durante 64 horas a la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 40%) para proporcionar 205 mg (56%) de *N*-[[(1*R*,2*S*)-1-{{1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il}oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,19 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,67 (br, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,39 (dq, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,77 (t, 3H), 1,28 (d, 3H).

Ejemplo 23

3-(5-{{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-*N*-(piridin-3-il)benzamida



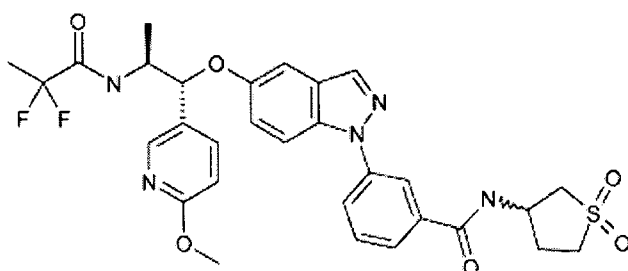
A *N*-[[(1*R*,2*S*)-1-{{1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il}oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida (37 mg, 68 μmol), 3-aminopiridina (19,2 mg, 204 μmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (8,9 mg, 31 μmol) y trans-bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (10,3 mg, 14 μmol) en 1,9 ml de THF se añadió molibdeno-hexacarbonilo (12,5 mg, μmol). El recipiente microondas se cerró y se irradió en un reactor microondas (CEM Discover) a 150 W y 125°C durante 6 minutos (5 minutos de tiempo de subida). A continuación se eliminó el solvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de sílice (acetato de etilo 100%) para proporcionar 22 mg (55%) de 3-(5-{{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-*N*-(piridin-3-il)benzamida.

ES+MS: *m/z* 587 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,74 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,40 (dq, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,77 (t, 3H), 1,25 (d, 3H).

5 **Ejemplo 24**

3-(5-{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida



A N-[(1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida (40 mg, 73 μmol), tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido (13 mg, 135 μmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (2,6 mg, 9 μmol) y trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (2,8 mg, 14 μmol) en 2 ml de THF se añadió molibdeno-hexacarbonilo (9,3 g, 35 μmol). El recipiente microondas se cerró y se irradió en un reactor microondas (CEM Discover) a 150 W y 125°C durante 6 minutos (5 minutos de tiempo de subida). Se añadieron cantidades adicionales de tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido (13 mg, 135 μmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (1,3 mg, 4 μmol) y trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (1,4 mg, 2 μmol) y se continuó la irradiación con microondas durante 8 minutos. A continuación se eliminó el solvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0% a 30% y luego 5% de metanol adicional) para proporcionar 6,5 mg (14%) de 3-(5-{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida.

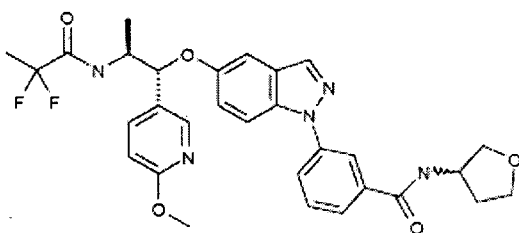
ES+MS: *m/z* 628 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,20 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,39 (dq, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (m, 1H),

3,29 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,44 (m 1H), 1,77 (t., 3H), 1,29 (d, 3H).

Ejemplo 25

3-(5-{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida



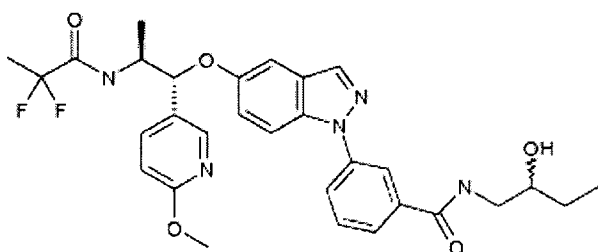
A N-[(1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-dicloropropanamida (37 mg, 68 μ mol), 3-aminotetrahidrofurano (18 mg, 204 μ mol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (8,8 mg, 31 μ mol) y trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (10,3 mg, 14 μ mol) en 1,5 ml de THF se añadió molibdeno-hexacarbonilo (12,5 mg, 47 μ mol). El recipiente microondas se cerró y se irradió en un reactor microondas (CEM Discover) a 150 W y 125°C durante 10 minutos (5 minutos de tiempo de subida). A continuación se eliminó el solvente a vacío y el producto se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de sílice (acetato de etilo 100%) para proporcionar 11 mg (30%) de 3-(5-{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida.

ES+MS: m/z 580 [MH^+]

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 8,20 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,66 (br, 1H), 6,43 (br, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,40 (dq, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,77 (t, 3H), 1,29 (d, 3H).

Ejemplo 26

3-(5-{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-N-(2-hidroxibutil)benzamida



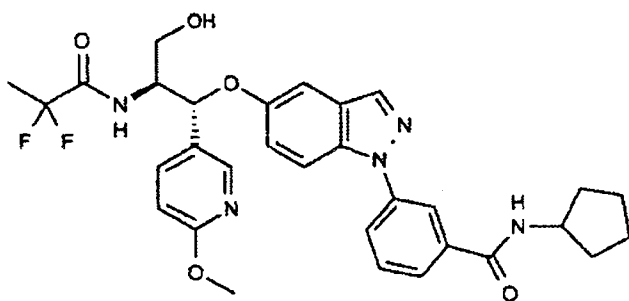
A N-[(1*R*,2*S*)-1-[[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida (50 mg, 92 μ mol), 1-amino-2-butanol (25 mg, 275 μ mol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (12 mg, 41 μ mol) y trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)-bencil]dipaladio(II) (mg, 7 μ mol) en 2 ml de THF se añadió molibdeno-
 5 hexacarbonilo (17 mg, 64 μ mol). El recipiente microondas se cerró y se irradió en un reactor microondas (CEM Discover) a 150 W y 125°C durante 10 minutos (5 minutos de tiempo de subida). A continuación se eliminó el solvente a vacío y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0% a 100%) para
 10 proporcionar 35 mg (66%) de 3-(5-[[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi)-1*H*-indazol-1-il)-N-(2-hidroxibutil)benzamida.

ES+MS: m/z 582 [MH⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,20 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (d,
 15 1H), 6,74 (br, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,40 (dq, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,74 (dddd, 1H), 3,34 (dddd, 1H), 1,77 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,00 (t, 3H).

Ejemplo 27

N-Ciclopentil-3-(5-[[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi]-3-*terc*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi)-1*H*-indazol-1-il)benzamida



20

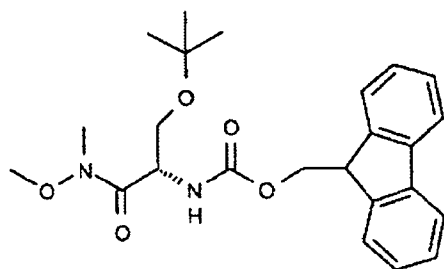
A N-[(1*R*,2*S*)-1-[[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi]-3-*terc*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida (37 mg, 60 μ mol), ciclopentilamina (7,1 mg, 84

μmol), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (3,5mg, 12 μmol) y trans-bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)-bencil]dipaladio(II) (9,1 mg, 12 μmol) en 1,6 ml de THF se añadió molibdeno-hexacarbonilo (7,6 mg, 29 μmol). El recipiente microondas se cerró y se irradió en el reactor microondas (CEM Discover) a 150 W y 125°C durante 6 minutos (5 minutos de tiempo de subida). A continuación se eliminó el solvente a vacío y el producto se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 50%) para proporcionar 15 mg de 3-(5-{{(1*R*,2*S*)-3-*tert*-butoxi-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)-*N*-ciclopentilbenzamida, los cuales se trataron con 178 μl de ácido trifluoroacético en 0,6 ml de diclorometano durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se agitó enérgicamente y se extrajo con acetato de etilo después de 30 minutos. Se eliminó luego el solvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de sílice (acetato de etilo 100%) para proporcionar 15 mg de *N*-ciclopentil-3-(5-{{(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-3-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1*H*-indazol-1-il)benzamida.

ES+MS: *m/z* 594 [MH⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ = 8,17 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,42 (ddd, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 2,76 (br, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,66 (t, 3H), 1,64-1,74 (m, 4H), 1,52 (m, 2H).

Éster 9*H*-fluoren-9-ilmetílico del ácido [(1*S*)-1-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-2-(metoximetilamino)-2-oxoetil]carbámico

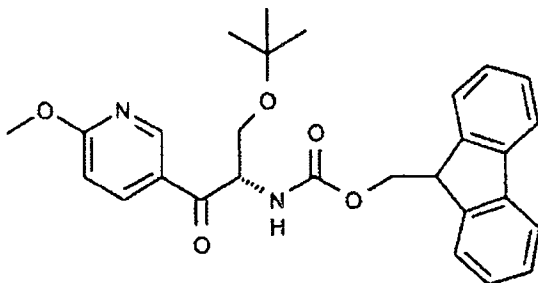


Se enfrió Fmoc-SER(TBU)-OH (50 g, 130 mmol) en 320 ml de diclorometano hasta 0°C. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (28,3 g, 175 mmol) en porciones múltiples y se continuó la

agitación durante 30 minutos a 0°C. Se añadió trietilamina (24,2 ml, 175 mmol) seguida por monohidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina (17 g, 175 mmol) en porciones múltiples y se continuó la agitación durante 30 minutos a 0°C. Después de agitar durante 14 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 400 ml de t-butil-metil-éter y se lavó con solución 1 M de HCl (2 veces 100 ml), solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄, el solvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0% a 70%) para proporcionar 39,2 g de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [(1*S*)-1-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-2-(metoximetilamino)-2-oxoetil]carbámico (92%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 7,76 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,40 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 5,68 (d, 1H), 4,87 (br, 1H), 4,36 (d, 2H), 4,24 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,16 (s, 9H).

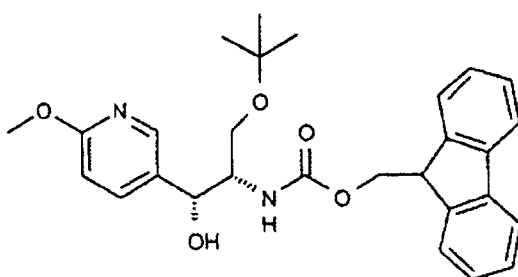
[(2*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



Se añadieron 64 ml de cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 128 mmol) a 5-bromo-2-metoxipiridina (10 g, 53 mmol) y éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [(1*S*)-1-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-2-(metoximetilamino)-2-oxoetil]carbámico (18,1 g, 43 mmol) en 55 ml de THF a -15°C y se agitó durante toda la noche mientras la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 2°C y se añadió lentamente a una mezcla de HCl 2M y hielo, y se agitó enérgicamente. El pH se ajustó a 5 y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Después de secar con Na₂SO₄, el solvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0% a 100%) para proporcionar 3,28 g (13%) de [(2*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,82 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,32 (dd, 2H), 6,81 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,25 (t, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 1,02 (s, 9H).

5 [(1*R*,2*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

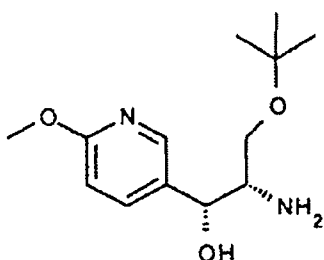


A [(2*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,26 g, 4,76 mmol) en 2-propanol (4,4 ml) y tolueno (6 ml), se añadió tri-iso-
10 propilato de aluminio (300 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 72 horas, se añadió tri-iso-propilato de aluminio (300 mg, 1,4 mmol) adicional y se continuó la agitación durante 24 horas. Se añadió agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el solvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato
15 de etilo en hexano 0% a 100%) para proporcionar 1,46 g (65%) de [(1*R*,2*S*)-3-*terc*-butoxi-1-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,41 (dd, 2H), 7,32 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 1,18 (s, 9H).

20

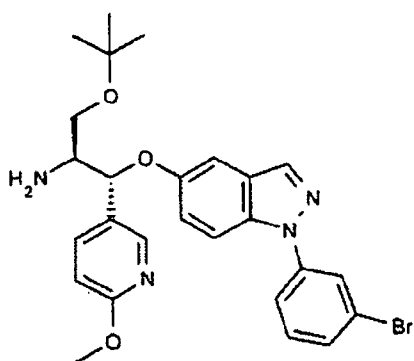
(1*R*,2*S*)-2-Amino-3-*terc*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ol



A [(1*R*,2*S*)-3-*tert*-butoxi-1-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (2,38 g, 5,0 mmol) en 19 ml de N,N-dimetilformamida se añadió piperidina (4,9 ml, 50 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió sobre agua-hielo y el precipitado se separó por filtración a través de Celita, a continuación se lavaron cuidadosamente los sólidos con agua. El filtrado acuoso se extrajo con metanol al 10% en diclorometano y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. El solvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol en diclorometano 0 a 10%) para proporcionar 426 mg (34%) de (1*R*,2*S*)-2-amino-3-*tert*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ = 8,13 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,09 (m, 1H), 1,20 (s, 9H).

(1*R*,2*S*)-1-([1-(3-Bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi)-3-*tert*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina



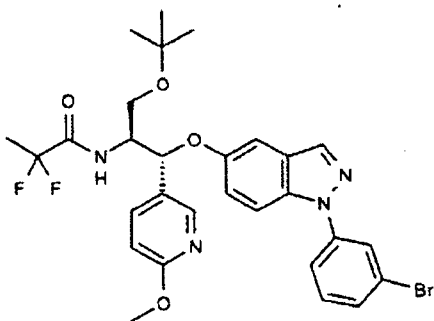
Se suspendieron (1*R*,2*S*)-2-amino-3-*tert*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-1-ol (350 mg, 1,38 mmol), yoduro de cobre(I) (52 mg, 0,28 mmol), N,N-dimetilglicina (57 mg, 0,55 mmol) y carbonato de cesio (896 mg, 2,75 mmol) en butironitrilo (2,9 ml). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Se añadió a continuación 1-(3-

bromofenil)-5-yodoindazol (465 mg, 1,38 mmol) y se continuó el calentamiento a 130°C durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de Celita y a continuación se lavaron cuidadosamente los sólidos con trietilamina al 10% en metanol. El solvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en

5 diclorometano 0 a 100%, a continuación 10% de metanol + 1% de trietilamina en acetato de etilo) para proporcionar 122 mg (17%) de (1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-3-*tert*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,22 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,75
10 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,20 (s, 1H).

N-[*(1R,2S)*-1-{[1-(3-Bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-3-*tert*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida



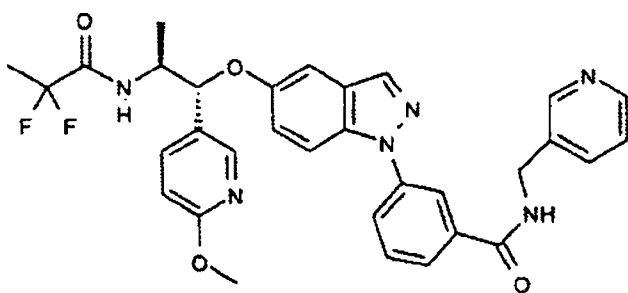
15 Se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (74 mg, 0,46 mmol) a ácido 2,2-difluoropropiónico (50 mg, 0,46 mmol) en 1,2 ml de THF y se agitó durante 3 horas. Se añadió (1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-3-*tert*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-amina (120 mg, 0,23 mmol) en THF (1,2 ml) y se continuó la agitación durante 20 horas a la temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó
20 enérgicamente, se extrajo con acetato de etilo después de 30 minutos y se lavó con salmuera. El solvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 a 50%) para proporcionar 52 mg (37%) de *N*-[*(1R,2S)*-1-{[1-(3-bromofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-3-*tert*-butoxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (ddd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,76

(br, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H), 1,57 (t, 3H), 1,18 (s, 9H).

Ejemplo 28

5 3-(5-{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida



A N-[(1*R*,2*S*)-1-{[1-(3-bromofenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-(6-metoxipiridin-3-il)propan-2-il]-2,2-difluoropropanamida (50 mg, 92 μ mol), 3-aminometilpiridina (30 mg, 275 μ mol),
 10 tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (12 mg, 41 μ mol) y trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (13,9 mg, 18 μ mol) en 2 ml de THF se añadió molibdeno-hexacarbonilo (17 mg, 64 μ mol). El recipiente microondas se cerró y se irradió en un reactor microondas (CEM Discover) a 150 W y 125°C durante 10 minutos (5 minutos de tiempo de subida). A continuación se eliminó el solvente a vacío y el producto se purificó
 15 por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0% a 100%) para proporcionar 19 mg (35%) de 3-(5-{[(1*R*,2*S*)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida.

ES+MS: m/z 601 [MH^+]

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ = 8,62 (br, 1H), 8,55 (br, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,12 (m, 1H),
 20 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,35 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,39 (dq, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,76 (t, 3H), 1,28 (d, 3H).

Ensayo

Ensayo de Receptores de Glucocorticoides Humanos (GR)

25 El ensayo de fijación de radioligandos GR está basado en un ensayo de competición que utiliza dexametasona marcada con 3H . Es sabido que la dexametasona se fija al

dominio de fijación de ligando de GR y compete en cuanto la fijación con ligandos endógenos tales como v.g. cortisol (Necela, 2003). En el ensayo de fijación de radioligandos GR, los compuestos de test se diluyeron serialmente en pasos semilogarítmicos (10 concentraciones) con una concentración final de 10 μ M. Los compuestos de test (1 μ l) y los controles (1 μ l) en 100% DMSO se añadieron a placas de polipropileno Greiner 96 con fondo en V. El control 0% era 67% de DMSO (concentración final en el ensayo) y el control 100% era dexametasona 6,7 μ M.

El GR de longitud total se diluyó a una concentración final de 3,3% (0,495 mg/ml) en el ensayo de tampón (Tris-HCl 20 mM, EDTA 1 mM, 10% (p/v) glicerol, molibdato de sodio 20 mM, pH 7,4). Se añadieron a cada pocillo 45 μ l de GR y las placas se incubaron durante 15 min a la temperatura ambiente.

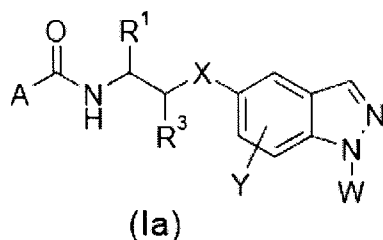
Se diluyó solución de 3 H-dexametasona a una concentración de 70 nM en tampón de ensayo (concentración final de ensayo 7 nM) y se añadieron a cada pocillo 5 μ l. Las muestras se mezclaron durante 5 minutos utilizando un agitador de sacudidas de placas a 700 rpm, antes de la incubación durante 2 h a la temperatura ambiente. Se añadieron a cada pocillo 50 μ l de solución de carbón vegetal enfriada en hielo (pH 7,4%, 2% de carbón vegetal, 0,2% de dextrano T70 en Tris-HCl 20 mM, EDTA 1 mM y molibdato de sodio 20 mM), y las muestras se mezclaron en el agitador de sacudidas de placas durante 5 minutos.

La placa se centrifugó luego durante 1,5 min a 1500 rpm, y las muestras (80 μ l) se transfirieron desde cada pocillo a una placa de filtración (Millipore, 0,45 μ m, MHVBN45) en un colector de vacío y se recogieron luego en placas nuevas (Greiner, blancas/transparentes de 96 pocillos, 655095). La placa de filtro se lavó una sola vez con 20 μ l de agua y se añadieron luego a cada pocillo 100 μ l de líquido de centelleo y se mezcló el todo por incubación en el agitador de sacudidas de placas durante 5 min. Se midió la radiactividad en un Lector Trilux 1450 Microbeta (Wallac), contando los cpm durante 2 minutos por pocillo. Los datos obtenidos a partir de cada experimento replicado se analizaron utilizando el software ActivityBase, Versión 5.4.3 (ID Business Solutions Ltd) y se calcularon los valores CI_{50} . Ref: Necela, BM, Cidlowski, J.A. Trends Pharmacol, Sci, 24:58:2003.

Ejemplo No.	CI50 de fijación de GR [nM]
1	2,81
2	19,9
3	1,69
4	1,61
5	1,93
6	5,06
7	16,9
8	6,88
9	5,65
10	1,73
11	6,77
12	2,54
13	38,4
14	40,2
15	1,72
16	42,4
17	3,55
18	4,22
19	2,29
20	75,9
21	2,91
22	1,37
23	0,86
24	4,46
25	2,99
26	4,13
27	13,6
28	1,39

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula Ia:



donde:

A es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆ C(O), alquil C₁₋₆ oxiC(O), NR⁵R⁶, NR⁵R⁶C(O) o heteroarilo C₅₋₁₀, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆ C(O) y cicloalquil C₃₋₇ C(O), o R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo con el nitrógeno al cual están unidos;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ Oalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄

tioalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R³ es arilo C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, aril C₅₋₁₀ O, aril C₅₋₁₀ alcoxi C₁₋₄, ariloxi C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, heteroaril C₅₋₁₀ alcoxi C₁₋₄ o heteroariloxi C₅₋₁₀ alquilo C₁₋₄, todos los cuales están sin sustituir o opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, cicloalquiloxi C₃₋₆ alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆ O, cicloalquiltio C₃₋₆ alquilo C₁₋₄, cicloalquiltio C₃₋₆, alquil C₁₋₃ S(O)_k alquilo C₁₋₄, alquilS(O)_k C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄, o B es uno de los grupos siguientes que están unidos a carbonos

adyacentes en un anillo arilo o heteroarilo (CH₂)_t Oalqueni C₁₋₄ O(CH₂)_v o (CH₂)_t O(CH₂)_v;

k es 0, 1;

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 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ o $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^9(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; y W está además opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 5 R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , oxo, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, NR^{10} alquilo C_{1-4} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$ alquilo C_{1-4} , $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , heterociclilo C_{5-10} , arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10}),

- 10 cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido con $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), heterociclilo C_{5-10} , arilo C_{5-10} , heteroarilo C_{5-10} o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

donde arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10} están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , hidroxilo o ciano; y

donde cualquier heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (alquilo C_{1-4}), oxo o hidroxilo;

- 15 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 uno o dos grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (alquilo C_{1-4}) o $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

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

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

A es cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano;

- 25 R^1 es alquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-4} ;

R^3 es arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

X es O;

W es fenilo sustituido con $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^7 es hidrógeno;

- 30 R^8 es alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre hidroxilo, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{5-10} , arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10}), cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10} ,

donde cualquier heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ u oxo;
o R⁷ y R⁸, 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 uno o dos grupos seleccionados entre oxo, hidroxilo,

5 hidroxialquilo C₁₋₄ o C(O)NR¹²R¹³;

R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son hidrógeno; e

Y es hidrógeno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde A es difluoroetilo o
10 ciclopropilo sustituido con ciano; R¹ es metilo o hidroximetilo; R³ es fenilo o piridilo
sustituido con metoxi.

4.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde W es
fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸; R⁷ es hidrógeno; y

R⁸ es hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, aminooxometilo,
15 aminooxoetilo, aminooxopropilo, aminometiloxometilo, aminometiloxoetilo, ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, acetilaminometilo, acetilaminoetilo,

oxoimidazolidinilmetilo, oxoimidazolidiniletilo, oxopirrolidinilmetilo, oxopirrolidiniletilo,
oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofurano,

tetrahidrofurano, metildioxooxazolidinilmetilo, dimetildioxooxazolidinilmetilo,

20 metildioxooxazolidiniletilo, dimetildioxooxazolidiniletilo, indazolilmetilo, indazoliletilo,
aminooxofenilmetilo,

aminooxofeniletilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilmetilo,
piridiniletilo, indazolilmetilo o indazoliletilo.

5.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde W es
25 fenilo sustituido con C(O)NR⁷R⁸; y

R⁷ y R⁸ forman juntos pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, carbamoilpirrolidinilo,
hidroximetilpirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, prolinamida, hidroxiprolinamida,
piperidinilo, hidroxipiperidinilo, oxopiperidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo,
hidroxipiperazinilo, oxopiperazinilo, tetrahidrotiofenilo, oxidotetrahidrotiofenilo,

30 dioxidotetrahidrotiofenilo, oxotetrahidrofurano o tetrahidrofurano.

6.- Compuestos seleccionados entre

1-({3-[5-((1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil)oxi]-1H-indazol-1-

il]fenil} carbonil)-D-prolinamida,
N-[(1S,2R)-2-{[1-(3-{[(2R)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]etanodiamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(2-
5 hidroxietil)benzamida,
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,
N-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,
10 N-[2-(acetilamino)etil]-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]benzamida,
2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-2-{[1-(3-{[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-
15 indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]propanamida,
2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-2-{[1-(3-{[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-metil-2-feniletil]propanamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,
20 1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-L-prolinamida,
2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-metil-2-[(1-{3-[(3-oxopiperazin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-2-feniletil]propanamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-
25 (2-oxopirrolidin-1-il)etil]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-(5,5-dimetil-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]benzamida,
3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida,
30 3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(1H-indazol-3-ilmetil)benzamida,
N-[(1R)-2-amino-2-oxo-1-feniletil]-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-

- fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-metilbenzamida,
N-(3-amino-3-oxopropil)-3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]benzamida,
5 (4R)-1-({3-[5-({(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil)-4-hidroxi-L-prolinamida,
1-{3-[5-({(1R,2S)-2-[(1-cianociclopropil)carbonil]amino)-1-fenilpropil}oxi)-1H-indazol-1-il]fenil}carbonil}-D-prolinamida,
10 N-ciclopentil-3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il}benzamida,
3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-piridin-3-ilbenzamida,
3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida,
15 3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida,
3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(2-hidroxibutil)benzamida,
20 N-ciclopentil-3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-3-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il}benzamida, y
3-(5-{{(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(6-metoxipiridin-3-il)propil}oxi)-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 7.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 8.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en terapia.
- 30 9.- El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la fabricación de un

medicamento para uso en el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por el receptor de glucocorticoides.

10.- El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias o trastornos respiratorios.

11.- El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.

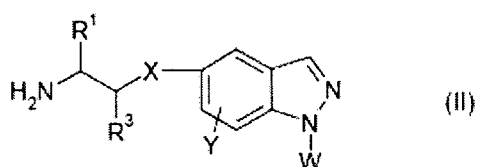
12.- El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la COPD.

13.- Un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por el receptor de glucocorticoides, afección inflamatoria, trastorno respiratorio, asma y/o COPD en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7.

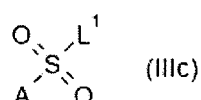
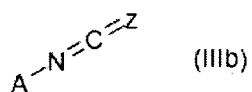
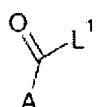
14.- Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- 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, dirigido por ejemplo a MMP-2, MMP-9 o MMP-12; o
- un inhibidor de las serina-proteasas neutrófilas, por ejemplo elastasa neutrófila o proteinasa 3.

15.- Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula Ia de acuerdo con la reivindicación 1, mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):



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



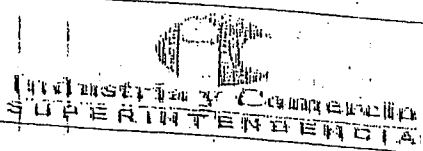
donde R^1 , R^3 , A, X e Y son los definidos antes, W es el definido antes y L^1 es un grupo saliente o, cuando $L^1 = OH$, un grupo saliente generado por reacción de un reactivo de acoplamiento.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137241- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:06:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92



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. 93 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 ☐