



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109505- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 15:51:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "**DERIVADOS DE PIRAZOL USADOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR CCR4**"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 409/12**

71. SOLICITANTE: **GLAXO GROUP LIMITED**

DOMICILIO: **MIDDLESEX, INGLATERRA**

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

011

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10).

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐	Indicación que 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 caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

(7) ☒	Indicación que se solicita una PCT
(24) ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes.
(12) ☒	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 TRAZADO ☐ **(Art. 92 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 grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109505- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 15:51:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

FORMULARIO ÚNICO 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: **GLAXO GROUP LIMITED.**

Dirección: Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex
UB6 0NN, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: HOBBS, Heather; HODGSON, Simon, Teanby; LACROIX, Yannick,
Maurice; NEEDHAM, Deborah; PARR, Nigel, James; PROCOPIOU, Panayiotis,
Alexandrou; RITCHIE, Timothy, John y WOODROW, Michael, David.

Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/052307

Fecha: 24/02/10

Publicación Internacional No. WO 2010/097395 A1

Fecha: 02/09/10

⑥

Título (54) **"DERIVADOS DE PIRAZOL USADOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
CCR4"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 409/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

26/02/09

(31) Número de Solicitud

61/155,702

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0071434

Fecha: 25 de Julio de 2011

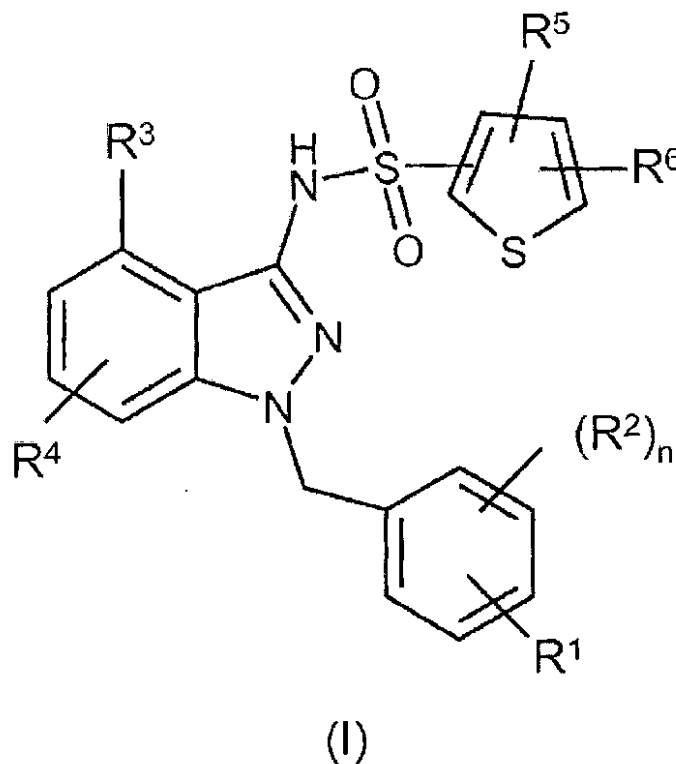
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante)
- ☐ 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, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0071434

Bogotá D.C., Julio 25 de 2011 - 16:32:59

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999911	25/07/2011	19.197.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109505- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 15:51:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 25 de 2011 - 16:33:08

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA 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 esta 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 LLOREDADA RICAURTE

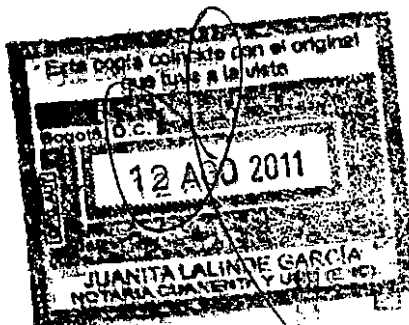
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.



APOSTILLA

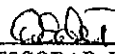
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E. Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650

Andrés Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 SET -3 P 12 12

UES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Exteriores y del Commonwealth

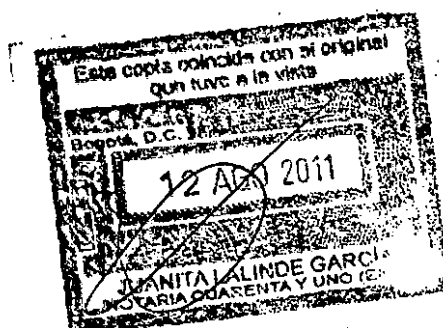
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



8

Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

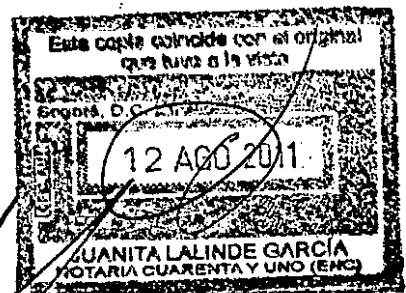
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



[Handwritten signature of Martin Emil Buchner]

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



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 Martin E Buchner
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 26 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 **G499865**

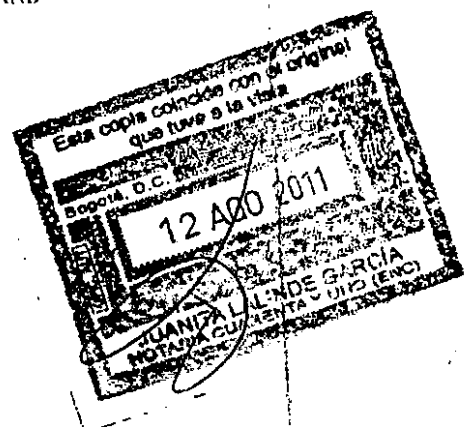
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



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.



Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales.

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

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, 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 en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir 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

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

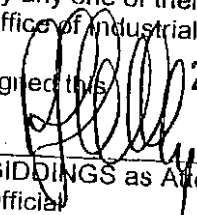
domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

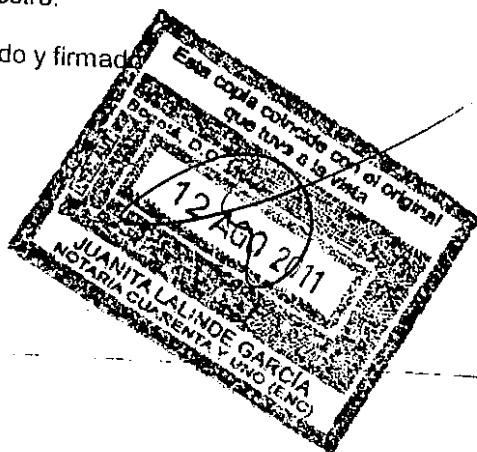
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, 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 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 **23 AUG 2004**


Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Officer
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



GLAXO GROUP LIMITED

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/EP2010/052307

ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-08-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/155,702 (32) Fecha 26-02-09 (33) País US		(51) Int Cl: C07D 409/12 (71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED (72) Inventor(es): HOBBS, Heather; HODGSON, Simon, Teanby; LACROIX, Yannick, Maurice; NEEDHAM, Deborah; PARR, Nigel, James; PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou; RITCHIE, Timothy, John y WOODROW, Michael, David. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 26-09-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24-02-10 No. De solicitud: PCT/EP2010/052307		(87) Publicación internacional Fecha: 02-09-10 No. publicación: WO 2010/097395 A1	
(54) Título: "DERIVADOS DE PIRAZOL USADOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR CCR4"			

Resumen.-Reivindicación(es):

Sector: Compuestos heterocíclicos derivados de pirazol con actividad antagonista del receptor CCR4, métodos de preparación y composiciones que los contienen para la industria farmacéutica.

Resumen.-

Compuestos de indazol (I), procedimientos para su preparación, intermedios útiles en estos procedimientos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso en terapia relacionada a antagonistas del receptor CCR4.

	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO		
Industria y Comercio	DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES		
SUPERINTENDENCIA	TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS		
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) No. De solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 26-08-11	
(51) Clasificación Internacional: C07D 409/12			
(71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED			
(72) Inventor(es): HOBBS, Heather; HODGSON, Simon, Teanby; LACROIX, Yannick, Maurice; NEEDHAM, Deborah; PARR, Nigel, James; PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou; RITCHIE, Timothy, John y WOODROW, Michael, David.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/155,702	26-02-09	US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 26-09-11		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 02-09-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 24-02-10		No. publicación: WO 2010/097395 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/052307			
(54) Título: "DERIVADOS DE PIRAZOL USADOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR CCR4"			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

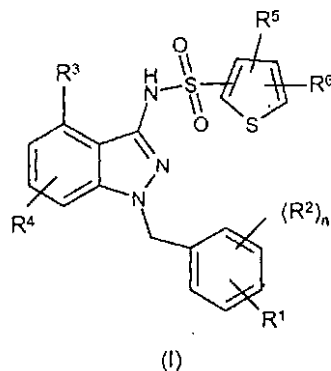
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 26-08-11	
(51) Clasificación Internacional: C07D 409/12			
(71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED.			
(72) Inventor(es): HOBBS, Heather; HODGSON, Simon, Teanby; LACROIX, Yannick, Maurice; NEEDHAM, Deborah; PARR, Nigel, James; PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou; RITCHIE, Timothy, John y WOODROW, Michael, David.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/155,702	26-02-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-09-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 02-09-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 24-02-10		No. Publicación : WO 2010/097395 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/052307			
(54) Título: "DERIVADOS DE PIRAZOL USADOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR CCR4"			



(57) Resumen.-Relvindicación (es):

Sector: Compuestos heterocíclicos derivados de pirazol con actividad antagonista del receptor CCR4, métodos de preparación y composiciones que los contienen para la industria farmacéutica.

Resumen.-

Compuestos de indazol (I), procedimientos para su preparación, intermedios útiles en estos procedimientos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso en terapia relacionada a antagonistas del receptor CCR4.

77

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ADS/PB63521	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/052307	International filing date (day/month/year) 24/02/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/02/2009
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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 4 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:

PYRAZOLE DERIVATIVES USED AS CCR4 RECEPTOR ANTAGONISTS

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(b), 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

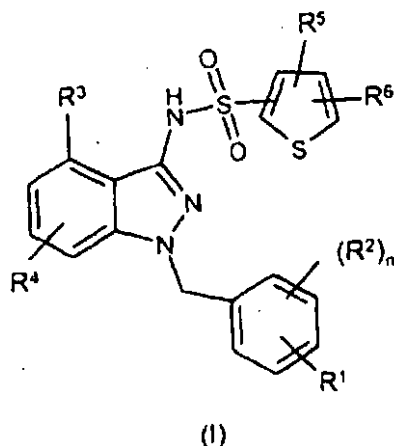
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2010/052307

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Indazole compounds (I), processes for their preparation, intermediates usable in these processes, pharmaceutical compositions containing such compounds and their use in therapy related to CCR4 receptor antagonists.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/052307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D409/12 C07D409/14 C07D413/14 A61K31/416 A61K31/5377
A61P11/06 A61P11/08 A61P29/00 A61P37/08

ADD.

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)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/089307 A2 (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]; BARBOSA JOSEPH [US]; BAUGH SIMON D P) 24 July 2008 (2008-07-24) page 44; claims 1,120; example 5.19	1-12
A	WO 2004/108717 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; METE ANTONIO [GB]; TEOBALD BARRY [GB]) 16 December 2004 (2004-12-16) claims 1,10	1-21
A	WO 2004/062662 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 29 July 2004 (2004-07-29) page 12 - line 8; claims 1,8	1-12

☐ 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 document 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 Apr11 2010

Date of mailing of the international search report

07/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/052307

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008089307	A2	24-07-2008	US 2008194557 A1	14-08-2008
WO 2004108717	A1	16-12-2004	EP 1633744 A1	15-03-2006
			JP 2006526620 T	24-11-2006
			US 2006128723 A1	15-06-2006
			UY 28344 A1	31-01-2005
WO 2004062662	A1	29-07-2004	AU 2003278250 A1	10-08-2004
			BR 0316606 A	11-10-2005
			CA 2507948 A1	29-07-2004
			EP 1572200 A1	14-09-2005
			HR 20050533 A2	30-11-2006
			JP 2006516266 T	29-06-2006
			KR 20050084271 A	26-08-2005
			MA 27561 A1	03-10-2005
			MX PA05005554 A	26-07-2005
			NZ 541193 A	31-01-2009
			RU 2339624 C2	27-11-2008



(51) International Patent Classification:

C07D 409/12 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/052307

(22) International Filing Date:

24 February 2010 (24.02.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/155,702 26 February 2009 (26.02.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [—/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HOBBS, Heather** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **HODGSON, Simon, Teanby** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **LACROIX, Yannick, Maurice** [FR/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **NEEDHAM, Deborah** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **PARR, Nigel, James** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hert-

fordshire SG1 2NY (GB). **PROCOPIOU, Panayiotis, Alexandrou** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **RITCHIE, Timothy, John** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **WOODROW, Michael, David** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

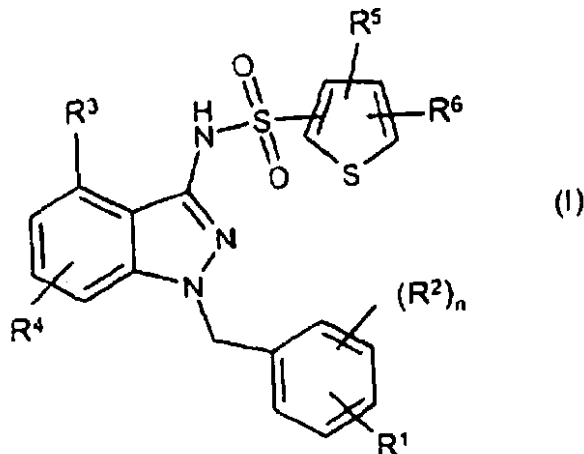
(74) Agents: **SHORE, Andrew, David et al.**; GlaxoSmithKline, Global Patents (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES USED AS CCR4 RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: Indazole compounds (I), processes for their preparation, intermediates usable in these processes, pharmaceutical compositions containing such compounds and their use in therapy related to CCR4 receptor antagonists.

**Declarations under Rule 4.17:**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2010/052307

International filing date (day/month/year)
24.02.2010

Priority date (day/month/year)
26.02.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D409/12 C07D409/14 C07D413/14 A61K31/416 A61K31/5377 A61P11/06 A61P11/08 A61P29/00
A61P37/08

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gettins, Marc

Telephone No. +49 89 2399-8273



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/052307

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial
applicability; citations and explanations supporting such statement**

1 Reference is made to the following documents:

D1 WO 2008/089307

D2 WO 2004/108717

D3 WO 2004/062662

2 Claim 18 relates to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv) /67.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 The current application is novel vis-à-vis D1-D3 on account of the benzyl group.

4 The current application addresses the problem of providing further CCR4 receptor antagonists. The closest prior art is provided by D2. Given the structural differences between D2 and the current application the skilled person would not have predicted the qualitative retention of the desired activity. The current application is therefore inventive.

- 5 It is noted that in all of the examples R3 is always methoxy. This appears to be an essential feature of the current application. The Applicant should either limit the claims accordingly or make it credible e.g. by means of further examples that other values of R3 solve the given problem.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1 Independent claim 18 should presumably be dependent upon claim 1.
- 2 Process claim 19 refers to 4 unrelated processes (a)-(d) or producing (i). Each of these processes should be made the subject of a separate claim.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 The last paragraph on page 190 (incorporated by reference) should be deleted.
- 2 The prior art documents D1-D2 should be cited (Rule 5.1 (a) (ii) PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

**DERIVADOS DE PIRAZOL USADOS COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR CCR4**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Compuestos de indazol (I), procedimientos para su preparación, intermedios útiles en estos procedimientos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso en terapia relacionada a antagonistas del receptor CCR4.

10

Sector: Compuestos heterocíclicos derivados de pirazol con actividad antagonista del receptor CCR4, métodos de preparación y composiciones que los contienen para la industria farmacéutica.

15

20

DERIVADOS DE PIRAZOL USADOS COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR CCR4

Campo de la Invención

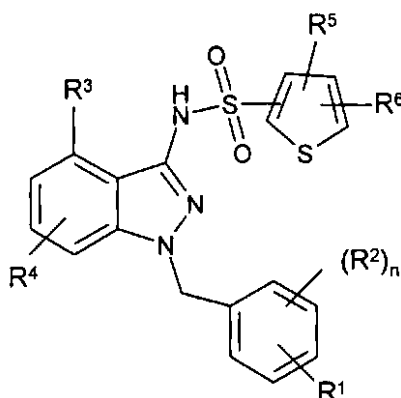
- 5 La presente invención se refiere a compuestos de indazol, a procedimientos para su preparación, a intermedios que pueden usarse en estos procedimientos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en terapia.

Antecedentes de la Invención

- 10 Se cree que las quimiocinas juegan un papel importante en las respuestas inmunes e inflamatorias en una serie de enfermedades o afecciones. El receptor de quimiocinas CC 4 (en lo sucesivo CCR4) se clonó originalmente de una línea celular basófila (Power y col., J. Biol. Chem.; 270: 19495: 1995). Los antagonistas del receptor CCR4 de moléculas pequeñas son
15 conocidos en la técnica, describiéndose ejemplos de los mismos en Andrews y col. (Mol. Pharmacol 73: 855, 2008).

Sumario de la Invención

- En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, más particularmente un
20 compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

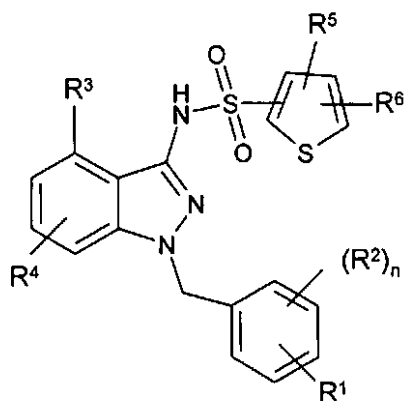
En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, en particular en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista del receptor de CCR4.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista del receptor CCR4 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista del receptor CCR4.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

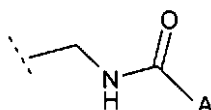


(I)

en la que

R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por (1), (2), (3) (4) y (5)

(1) un grupo de fórmula (a)



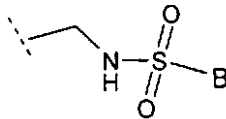
(a)

en la que A se selecciona entre el grupo compuesto por (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) y (viii)

- (i) hidrógeno;
- (ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-NR^aR^b$, $-OR^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^c$, heterociclilo, fenilo o heteroarilo;
- (iii) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un grupo $-C(O)OR^c$ o $-NR^aR^b$;

- (iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ;
- (v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C_{1-6}
- 5 (vi) $-NR^aR^b$;
- (vii) fenilo sustituido con un grupo $-(CH_2)_pC(O)OH$ en el que p es 0, 1, 2 ó 3; o
- (viii) $-(CH_2)_7C(O)OH$
- (2) un grupo de fórmula (b)

10



(b)

en la que B es alquilo C_{1-6} ;

- (3) $-C(O)NR^aR^b$ o $-CH_2C(O)NR^aR^b$;
- (4) $-S(O)_2NR^aR^b$;
- 15 (5) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con NR^aR^b ;

R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , hidroxí o alcoxi C_{1-6} ;

R^3 es halógeno, CF_3 , hidroxí, alcoxi C_{1-6} , CR^dR^eOH o CHF_2 ; donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno o metilo;

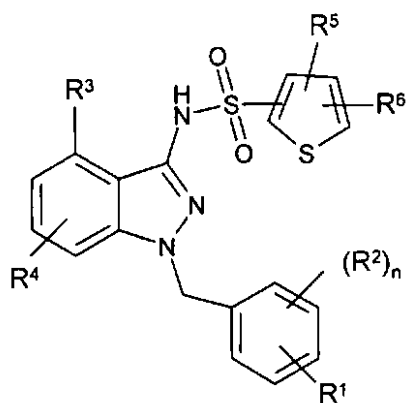
- 20 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o CF_3 ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ; y

n es 0 ó 1.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

6

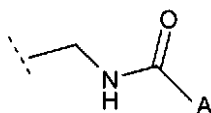


(I)

en la que

R¹ se selecciona entre el grupo compuesto por (1), (2), (3) (4) y (5)

5 (1) un grupo de fórmula (a)



(a)

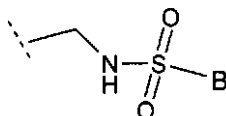
en la que A se selecciona entre el grupo compuesto por (i), (ii), (iii), (iv), (v) y (vi):

- 10
- (i) hidrógeno;
 - (ii) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos -NR^aR^b, -OR^c, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^c, heterociclilo, fenilo o heteroarilo;
 - (iii) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un grupo -NR^aR^b;
 - (iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆;
 - (v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más
- 15

halógeno o alquilo C₁₋₆

(vi) -NR^aR^b;

(2) un grupo de fórmula (b)



(b)

5

en la que B es alquilo C₁₋₆;

(3) -C(O)NR^aR^b;

(4) -S(O)₂NR^aR^b;

(5) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con NR^aR^b;

10 R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₆, CF₃, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

R³ es halógeno, CF₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆; CH₂OH o CHF₂

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o CF₃;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

15 n es 0 ó 1.

En una realización, el grupo R¹ está sustituido en la posición meta (posición 3).

En una realización, R¹ es un grupo de fórmula (a) en la que A es alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, isopropilo o *t*-butilo.

20

En una realización más, R¹ es un grupo de fórmula (a) en la que A es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más -NR^aR^b (tal como NH₂, NHMe o NMe₂), -OR^c (tal como OH u OMe), -C(O)NR^aR^b (tal como C(O)NH₂), -C(O)OR^c (tal como C(O)OH o C(O)OMe), pirrolidinilo, fenilo o imidazolilo.

En otra realización más, R¹ es un grupo de fórmula (a) en la que A es un

heterociclilo seleccionado entre el grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

En otra realización más, R^1 es un grupo de fórmula (a) en la que A es un heteroarilo seleccionado entre el grupo compuesto por furilo, imidazolilo, 5 pirazolilo y oxazolilo.

En una realización, cuando n es 1, R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C_{1-6} (tal como metilo) o alcoxi C_{1-6} (tal como metoxi).

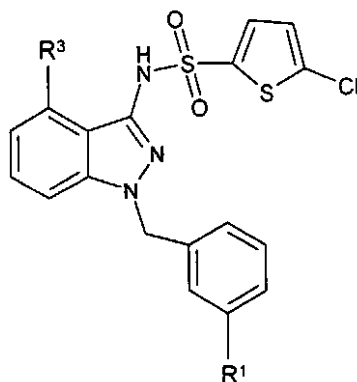
En una realización, R^3 es halógeno (tal como flúor), hidroxilo o alcoxi C_{1-4} 10 (tal como metoxi). En una realización más R^3 es metoxi.

En una realización, R^4 es hidrógeno o flúor.

En una realización, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno (tal como cloro) o alquilo C_{1-6} (tal como metilo). En una realización más R^5 es cloro y R^6 es hidrógeno.

15 En una realización, R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o una sal de los mismos



(Ia)

en la que R¹ y R³ son como se han definido anteriormente.

Aunque las realizaciones para cada variable en general se han indicado anteriormente por separado para cada variable, esta invención incluye los
 5 compuestos en los que varias o cada realización en la fórmula (I) se selecciona entre cada una de las realizaciones que se han indicado anteriormente. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de realizaciones para cada variable anteriormente incluyendo las sales de las mismas.

Compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen los
 10 Ejemplos 1-166 como se describen en este documento o una sal de los mismos.

Son compuestos particulares de acuerdo con la invención

N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida,

15 *N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida,

N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida,

20 *N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida,

(2*S*)-*N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida

o una sal de los mismos.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra
 25 cosa:

- el término "halógeno" se usa para describir un grupo seleccionado entre flúor, cloro o bromo;
- el término "alquilo C₁₋₆" se usa para describir un grupo o una parte del grupo que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos adecuados de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo;
- el término "alcoxi C₁₋₆" se usa para describir un grupo o una parte del grupo que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *t*-butoxi, pentoxi o hexoxi;
- el término "heterociclilo" o "anillo heterociclilo" se usa para describir un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos adecuados incluyen azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranoilo y tetrahidropiranilo;
- el término "heteroarilo" se usa para describir un anillo aromático o aromático benzocondensado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y piridilo. Los ejemplos adecuados de dichos anillos benzocondensados aromáticos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo;

- el término "cicloalquilo C₃₋₇" se usa para describir un anillo carbocíclico no aromático que contiene al menos tres y como mucho siete átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₇ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

5 Se entenderá que la presente invención incluye compuestos de fórmula (I) como la base libre y como sales de los mismos, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Debido a su uso potencial en medicina, son deseablemente farmacéuticamente aceptables sales de los compuestos de fórmula (I). Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o bases. Para una revisión de sales adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977). Típicamente, una sal farmacéuticamente
15 aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base apropiado. La sal resultante puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

 Una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica
20 u orgánica adecuada, (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado, para dar la sal de adición de bases que normalmente está aislada, por ejemplo, por cristalización y filtración. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen amonio sales, sales de metales alcalinos tales como de sodio y
25 potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como los de calcio y magnesio y

sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexil amina y N-metil-D-glucamina.

Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede
5 formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutamaico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como
10 2-naftalenosulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser por ejemplo una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato,
15 fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

Pueden usarse otras sales que no son farmacéuticamente aceptables,
20 por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) y están incluidas dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los
25 compuestos de fórmula (I).

Se entenderá que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o de los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Pueden usarse
5 disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, *N*-metil pirrolidinona, metanol y etanol para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero sin limitación, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención.

10 La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los solvatos de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de
15 fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando varias técnicas analíticas convencionales, incluidas, pero sin limitación, patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros
20 Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES).

Algunos de los compuestos que se describen en este documento pueden contener uno o más átomos quirales de modo que pueden formarse isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros o diaestereoisómeros. Por
25 consiguiente, la presente invención incluye todos los isómeros de los

compuestos de fórmula (I) como isómeros individuales aislados tales como los que están sustancialmente libres de otro isómero (es decir puros) y como mezclas (es decir racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado tal como uno que está sustancialmente libre de otro isómero (es decir puro) puede aislarse de tal forma que esté presente menos del 10%, particularmente menos de aproximadamente el 1%, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1% del otro isómero.

La separación de isómeros puede conseguirse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en una de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) tanto como tautómeros individuales como mezclas de los mismos.

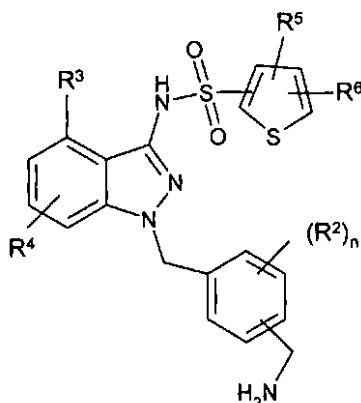
Se entenderá a partir de lo anterior que se incluyen dentro del alcance de la invención solvatos, hidratos, complejos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable que se ha definido anteriormente seguirá teniendo el significado que se ha definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. A continuación se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de trabajo.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que

comprende un procedimiento seleccionado entre (a), (b), (c) o (d) en el que:

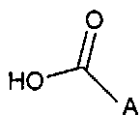
(a) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo



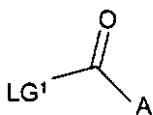
(II)

5

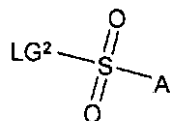
en la que R^2 - R^6 y n son como se han definido anteriormente en este documento con un compuesto de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId) o un derivado protegido del mismo



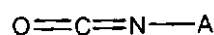
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

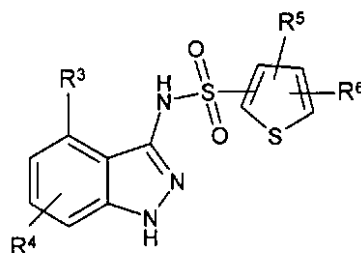


(IIId)

10 en las que A es como se ha definido anteriormente en este documento;

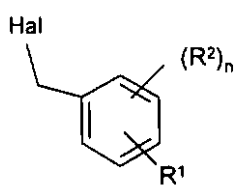
- y opcionalmente después la desprotección del producto resultante;

(b) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o un derivado protegido del mismo

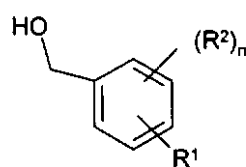


(IV)

en la que R^3 - R^6 son como se han definido anteriormente en este documento con un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)



(Va)



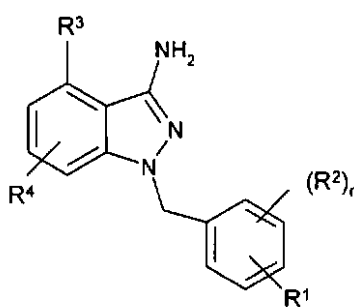
(Vb)

5

en las que R^1 , R^2 y n son como se han definido anteriormente en este documento y Hal es halógeno;

- y opcionalmente después las desprotección del producto resultante;

(c) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

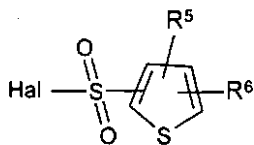


(VI)

10

en la que R^1 - R^4 y n son como se han definido anteriormente en este

documento con un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente en este documento y

5 Hal es halógeno;

(d) implica convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un compuesto de fórmula (I) adicional o una sal del mismo.

Procedimiento (a)

Los compuestos de fórmula (II) y ácido carboxílico de fórmula (IIIa) se hacen reaccionar en condiciones de formación de amida que son familiares para los expertos en la materia. Dichas reacciones pueden realizarse en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMF o acetonitrilo) con una base (por ejemplo, DIPEA o trietilamina) en presencia de un grupo activador adecuado (por ejemplo, HATU o TBTU).

15 Los compuestos de fórmula (II) y ácido carboxílico de fórmula (IIIa) también pueden hacerse reaccionar en presencia de un reactivo activador tal como 1-cloro N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, THF o diclorometano) con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA o trietilamina). Dicha metodología se describe en Schmidt y
20 col., (Synthesis, 1988, 475).

Son ejemplos adecuados de los compuestos de fórmula (IIb) los cloruros de ácido o anhídridos de ácido (es decir, en los que el grupo saliente LG¹ es Cl u OC(O)R). La reacción entre compuestos de fórmula (II) y fórmula

(IIIb) se realiza típicamente en un disolvente orgánico inerte (tal como tetrahidrofurano, DMF, cloroformo o diclorometano) a temperatura ambiente o inferior, opcionalmente en presencia de una base adecuada por ejemplo una base orgánica (tal como trietilamina o diisopropiletilamina), un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato potásico) o un carbonato ácido de metal alcalino (tal como carbonato ácido sódico).

Son ejemplos adecuados de los compuestos de fórmula (IIIc) aquellos en los que el grupo saliente LG^2 es cloro. Los compuestos de fórmula (II) y de fórmula (IIIc) típicamente se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o diclorometano) en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina o piridina).

Los compuestos de fórmula (II) y fórmula (IIId) típicamente se hacen reaccionar en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de una amina adecuada (por ejemplo, trietilamina).

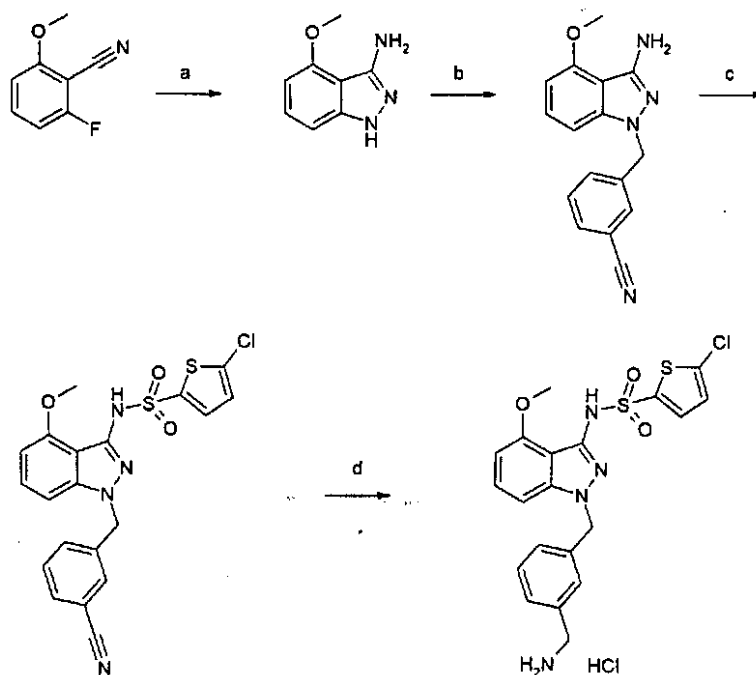
Se entenderá que en la reacción de un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos de fórmula (III). Los ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada pueden encontrarse en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª edición, J. Wiley and Sons, 1999).

Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que puede retirarse por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o retirada reductora de

un grupo de 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que puede retirarse por hidrólisis catalizada por bases.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por procedimientos que se describen en este documento. A modo de ilustración, puede prepararse un compuesto representativo de fórmula (II) (es decir en la que n es 0, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, R⁵ es cloro y R³ es metoxi) mediante procedimientos que se describen en el Esquema 1.

Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) NH₂NH₂·H₂O, 1-butanol, a reflujo, al 92%; b) KOH, DMSO, cloruro de 3-cianobencilo, al 60%; c) cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo, piridina, al 85%; d) solución 1 M de LiAlH₄ en éter, THF, HCl 2M, MeOH, al 77%

10

Los compuestos de fórmula (III) (a)-(d) pueden obtenerse de fuentes comerciales.

Procedimiento (b)

Para los compuestos de fórmula (Va) un grupo Hal adecuado es cloro, bromo, yodo, particularmente cloro. Típicamente, los compuestos de fórmula (IV) están en la forma de un derivado protegido de los mismos (por ejemplo, usando un silil éter tal como β -(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) como un grupo protector). La reacción de alquilación entre los derivados protegidos de los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (Va) puede realizarse por irradiación de microondas en un disolvente orgánico inerte (tal como DMF) a temperatura ambiente o elevada, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico o de cesio. El grupo protector de silil éter puede retirarse del producto formado de este modo por procedimientos convencionales tales como por reacción con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) en un disolvente adecuado tal como THF.

La reacción entre los compuestos de fórmula (IV) y (Vb) puede realizarse usando condiciones de la reacción de Mitsunobu que son familiares para los expertos en la materia. Los compuestos de fórmula (IV) están típicamente en forma de un derivado protegido de los mismos (por ejemplo, usando un grupo protector sulfonamida). Típicamente, la reacción se realiza usando trifenilfosfina con un compuesto de azodicarboxilato (tal como TBAD, DIAD o DEAD) en un disolvente orgánico adecuado (tal como THF o DMF). El grupo protector sulfonamida puede retirarse del producto formado de este modo por tratamiento con hidróxido sódico en metanol.

Los compuestos de fórmula (IV) o un derivado desprotegido de los mismos pueden prepararse por procedimientos que se describen en este documento. Los compuestos de fórmula (Va) o (Vb) están disponibles en el

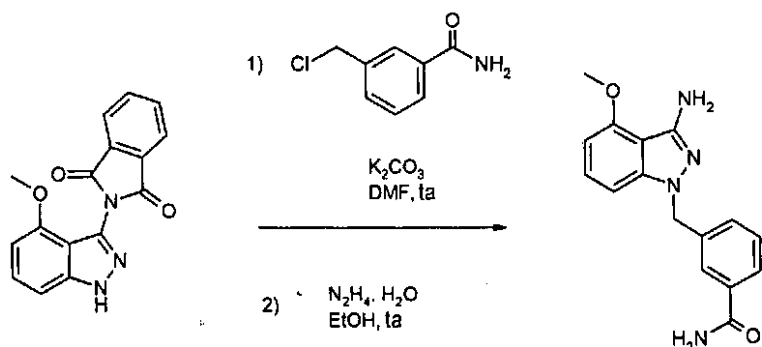
mercado o pueden prepararse por procedimientos que se describen en este documento.

Procedimiento (c)

La reacción entre un compuesto de fórmula (VI) y (VII) se realiza típicamente en un disolvente orgánico adecuado (tal como piridina).

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por procedimientos convencionales que se describen en este documento. A modo de ilustración, un compuesto representativo de fórmula (VI) (es decir en que n es 0, R^4 es hidrógeno, R^3 es metoxi y R^1 es $C(O)NH_2$) puede prepararse por procedimientos que se describen en el Esquema 2.

Esquema 2



Los compuestos adecuados de fórmula (VII) por ejemplo, cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo, cloruro de 5-metil-2-tiofenosulfonilo y cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo están disponibles en el mercado.

Procedimiento (d)

Se entenderá que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden hacerse reaccionar para formar compuestos adicionales de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos en los que R^3 es alcoxi C_{1-6} (tal como metoxi) pueden convertirse en los compuestos correspondientes en los que R^3 es hidroxilo por reacción con

un agente de desmetilación (tal como tribromuro de boro) en un disolvente orgánico adecuado (tal como DCM).

Se entenderá que en cualquiera de las vías de (a) a (d) que se han descrito anteriormente, el orden preciso de las etapas sintéticas por las que los
5 diversos grupos y restos se introducen en la molécula puede variarse. Estará dentro de la especialidad del facultativo en la técnica asegurar que los grupos o restos inducidos en una etapa del proceso no estén afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar el orden de las etapas sintéticas en consecuencia.

10 En un aspecto más de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo.

Ciertos compuestos de fórmulas (IV) y (VI) también se cree que son nuevos y por lo tanto forman un aspecto adicional más de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos se cree que son
15 inhibidores de la actividad del receptor de quimiocinas CC, particularmente de la actividad del receptor CCR4 y, por tanto, tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un compuesto de CCR4.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia. El compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista del receptor CCR4.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento

de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista del receptor CCR4.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento
5 para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista del receptor CCR4.

También se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o afecciones para las cuales está indicado un antagonista del receptor CCR4 en un sujeto que necesita del mismo que comprende administrar una cantidad
10 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De forma adecuada el sujeto que necesita del mismo es un mamífero, particularmente un ser humano.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" se
15 refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando, por ejemplo, un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da
20 como resultado el tratamiento mejorado, la curación, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

25 Se cree que los antagonistas de CCR4 son útiles en el tratamiento de

una diversidad de enfermedades o afecciones tales como enfermedades de inmunorregulación, inflamatorias y/o alérgicas. Los ejemplos incluyen: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica o por contacto, 5 urticaria, rinitis alérgica (estacional o perenne), rinitis vasomotora, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis de primavera, conjuntivitis ocupacional, conjuntivitis infecciosa, síndromes eosinofílicos, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, trombosis, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, 10 glomérulonefritis crónica, sepsis, síndrome disneico agudo del adulto, esclerosis múltiple, deterioro de la memoria (incluyendo enfermedad de Alzheimer), dolor y cáncer.

También se cree que los antagonistas de CCR4 son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como aspergilosis 15 broncopulmonar alérgica, sinusitis fúngica alérgica, asma grave con sensibilización fúngica y enfermedades que implican un papel patógeno de los hongos incluyendo invasión o colonización (tales como aspergilosis invasiva, aspergiloma o candidiasis).

La expresión "enfermedad o afección para la cual está indicado un 20 inhibidor de CCR4" tiene por objeto incluir cualquiera o todas las patologías anteriores.

En una realización la enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de CCR4 se selecciona entre asma, EPOC, rinitis, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis y dermatitis de contacto. En una realización 25 particular, la enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de

CCR4 es asma.

Aunque es posible que para uso en terapia, un compuesto de fórmula (I) así como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueda administrar en la forma de las sustancias químicas sin procesar, es común
5 presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y
10 las sales farmacéuticamente aceptables, son los que se han descrito anteriormente. El o los vehículos, diluyentes o excipientes tienen que ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser dañinos para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para la
15 preparación de una composición farmacéutica de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para el uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones
20 descritas en este documento. Además se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de CCR4 que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se proporciona una composición farmacéutica que comprende
25 de 0,05 a 1000 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo y 0,1 a 2 g de uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como los compuestos de fórmula (I) tienen por objeto usarse en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que los mismos se proporcionen cada uno preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos el 60% puros, más adecuadamente al menos el 75% puros y preferiblemente al menos el 85% puros, especialmente al menos el 98% puros (% en una base de peso en peso).

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas farmacéuticas monodosis que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo por monodosis. Las composiciones monodosis preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo. Por lo tanto, tales monodosis se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de monodosis preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria (para administración más de una vez al día), como se ha descrito anteriormente en este documento o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el o los vehículos o

excipientes.

En una realización la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral no tóxico farmacéuticamente aceptable e inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporar en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado (por ejemplo, mediante micronización) y mezclándolo con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saporíferos, conservantes, de dispersión y colorantes.

Se pueden fabricar cápsulas preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente y llenando vainas de gelatina formadas. Se puede añadir a la mezcla de polvo deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden

incorporar en la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, saporíferos, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o por doble compresión, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente. y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como un sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humectándola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y empujándolos mediante un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede pasar a través de la máquina de preparación de comprimidos y el resultado son preformas formadas de forma imperfecta trituradas en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los troqueles de formación de

comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. Después la mezcla lubricada se comprime para formar comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse para formar comprimidos
5 directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o doble compresión. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco constituido por un revestimiento sellante de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir las monodosis
10 diferentes.

Los líquidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma farmacéutica unitaria de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa saborizada de forma
15 adecuada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxietilén sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos tales como
20 aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones monodosis de dosis para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo,
25 revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches separados pretendidos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las composiciones se aplican preferiblemente como una pomada tópica o crema. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas al ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca, incluyen grageas, pastillas y colutorios.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal

se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las formas farmacéuticas para administración nasal o inhalada se pueden formular de forma conveniente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

- 5 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, es preferible que el compuesto de la invención esté en una forma de tamaño de partícula reducido y, más preferiblemente, la forma de tamaño reducido se obtiene o se puede obtener mediante micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto de tamaño reducido (por ejemplo,
- 10 micronizado) o sal está definido por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

- Por ejemplo, las formulaciones en aerosol para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en
- 15 un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades monodosis o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tener la forma de un cartucho o recambio para uso con un dispositivo atomizador o inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de
- 20 administración unitaria tal como un inhalador nasal de monodosis o un dosificador en aerosol provisto de una válvula de medición (inhalador de dosis medida) que tiene por objeto desecharse una vez que los contenidos del recipiente se han agotado.

- Cuando la forma farmacéutica comprende un dosificador en aerosol, la
- 25 misma preferiblemente contiene un propulsor adecuado bajo presión tal como

aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un hidrofluorocarburo (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas farmacéuticas en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con
5 bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, co-disolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución también pueden requerir la adición
10 de co-disolventes tales como etanol. Otros modificantes excipientes también se pueden incorporar para mejorar, por ejemplo, la estabilidad y/o sabor y/o características de masa de partícula fina (cantidad y/o perfil) de la formulación.

Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para la administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una
15 composición inhalable en polvo seco. Una composición de este tipo puede comprender una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo (preferiblemente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada) y, opcionalmente, un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro
20 aminoácido y/o sales metálicas de ácido esteárico, tales como estearato de magnesio o de calcio. Preferiblemente, la composición inhalable en polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. La lactosa preferiblemente es lactosa hidrato, por ejemplo, lactosa monohidrato y/o preferiblemente es de calidad de inhalación y/o lactosa
25 de calidad fina. Preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa está

definido por el 90% o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosa teniendo menos de 1000 micrómetros (micras) (por ejemplo, 10-1000 micrómetros, por ejemplo, 30-1000 micrómetros) de diámetro y/o el 50% o más de las partículas de lactosa teniendo menos de 500 micrómetros (por ejemplo, 5 10-500 micrómetros) de diámetro. Más preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa está definido por el 90% o más de las partículas de lactosa teniendo menos de 300 micrómetros (por ejemplo, 10-300 micrómetros, por ejemplo, 50-300 micrómetros) de diámetro y/o el 50% o más de las partículas de lactosa teniendo menos de 100 micrómetros de diámetro. Opcionalmente, el 10 tamaño de partícula de la lactosa está definido por el 90% o más de las partículas de lactosa teniendo menos de 100-200 micrómetros de diámetro y/o el 50% o más de las partículas de lactosa teniendo menos de 40-70 micrómetros de diámetro. Más importante, es preferible que aproximadamente del 3 a aproximadamente el 30% (por ejemplo, aproximadamente el 10%) (en 15 peso o en volumen) de las partículas tengan menos de 50 micrómetros o menos de 20 micrómetros de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa de calidad de inhalación adecuada es lactosa E9334 (el 10% finas) (Borculo Domo Ingredients, Hanzepolein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos).

Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables en polvo 20 seco, una composición farmacéutica para administración inhalada se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, que contienen la composición en polvo seco) montados longitudinalmente en una banda o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente es rompible o se puede abrir desprendiéndolo a petición y la dosis de, por 25 ejemplo, la composición en polvo seco se puede administrar mediante

inhalación a través del dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™, se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A, y en un dispositivo de este tipo al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (el recipiente o los recipientes siendo preferiblemente una pluralidad de recipientes de dosis sellados montados longitudinalmente en una banda o cinta) está definido entre dos elementos asegurados entre sí de forma que se puedan desprender; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para desprender los elementos en la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través de la cual un usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo desde el recipiente abierto.

Los compuestos de la invención se pueden formular como una formulación líquida para administración desde un dosificador de líquido, por ejemplo, un dosificador que tiene una boquilla dosificadora u orificio de dosificación a través del cual se dosifica una dosis medida de la formulación líquida tras la aplicación de una fuerza aplicada por usuario a un mecanismo de bomba de dosificador de líquido. Tales dosificadores de líquido generalmente se proporcionan con un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación líquida, pudiéndose dosificar las dosis tras accionamientos de bomba secuenciales. La boquilla u orificio de dosificación se puede configurar para inserción en los orificios nasales del usuario para dosificar mediante pulverización la formulación líquida en la cavidad nasal. Un dosificador de líquido del tipo que se ha mencionado anteriormente se describe y se ilustra en

el documento WO-A-2005/044354, cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia. El dosificador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de líquido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una formulación líquida. La carcasa
5 tiene al menos una palanca lateral accionable por dedo que se puede mover hacia adentro con respecto a la carcasa para llevar el recipiente hacia arriba en la carcasa para provocar que la bomba se comprima y bombee una dosis medida de la formulación desde un tubo de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. Un dosificador de líquido particularmente preferido es del
10 tipo general que se ilustra en las Figuras 30-40 del documento WO-A-2005/044354.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la composición isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de
20 suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y se pueden almacenar en estado secado por congelación (liofilizada) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de
25 inyección improvisadas se pueden preparar a partir de polvos estériles,

gránulos y comprimidos.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del sujeto, la afección precisa que necesita tratamiento y su
5 gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, estará sujeta al criterio del médico o veterinario a cargo del caso. En la composición farmacéutica, cada monodosis para administración oral o parenteral preferiblemente contiene de 0,01 a 3000 mg y más preferiblemente de 0,5 a 1000 mg de un compuesto de la invención calculado como la base
10 libre. Cada monodosis para administración nasal o inhalada preferiblemente contiene de 0,001 a 50 mg y más preferiblemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención se
15 pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg por día o 0,5 a 1000 mg por día o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg por día o 0,01 a 5 mg por día, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Esta cantidad se puede
20 proporcionar en una monodosis por día o, más habitualmente, en una cantidad de subdosis por día (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, se puede terminar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí mismo.

25 Los compuestos de la invención se pueden emplear solos o en

combinación con otros agentes terapéuticos. Por tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de al menos un agente farmacéuticamente activo adicional. Preferiblemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente farmacéuticamente activo adicional. El compuesto o los compuestos de la invención y el agente o agentes farmacéuticamente activos adicionales se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica única o por separado y, cuando se administren por separado esto puede ocurrir de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o los compuestos de la invención y el agente o agentes farmacéuticamente activos adicionales y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención y al menos un agente farmacéuticamente activo adicional.

Por tanto, en un aspecto, el compuesto y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, seleccionados entre agentes antiinflamatorios (incluyendo un esteroide), agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas de adrenorreceptor β_2 , agentes antialérgicos, agentes

antiinfecciosos (tales como antibióticos o antivirales) o antihistamínicos. Por tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, un producto de combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes
5 terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo, seleccionados entre un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista de adrenorreceptor β_2 , un agente antialérgico, un agente antiinfeccioso (tal como un antibiótico o un antiviral) o un antihistamínico.

10 Se entenderá que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por la vía inhalada, intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por las mismas vías. Como alternativa, los componentes individuales de la composición se pueden
15 administrar mediante diferentes vías.

Una realización de la invención incluye combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos adicionales.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides antiinflamatorios se conocen bien en la técnica. Los ejemplos
20 representativos incluyen propionato de fluticasona, éster de 17-propionato de beclometasona, éster de 17,21-dipropionato de beclometasona, dexametasona o un éster de la misma, mometasona o un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona), ciclesonida, budesonida, flunisolida, metil prednisolona, prednisolona y dexametasona. En el documento WO 02/12266
25 A1 (Glaxo Group Ltd) se describen ejemplos adicionales de corticosteroides

67

antiinflamatorios, en particular, los compuestos del Ejemplo 1 (S-fluorometiletil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 α -carbotoico) y el Ejemplo 41 (S-fluorometiletil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo.

Los ejemplos de agonistas de adrenorreceptor β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo, como racemato o un enantiómero único tal como enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo, la sal de xinafoato de salmeterol, la sal de sulfato o base libre de salbutamol o la sal de fumatrato de formoterol. En una realización, los agonistas de adrenorreceptor β_2 son agonistas de adrenorreceptor β_2 de acción prolongada, por ejemplo, aquellos que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 24 horas, tales como salmeterol o formoterol. Un ejemplo adicional de un agonista de adrenorreceptor β_2 es el compuesto 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorofenil)metioxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroxietil)fenol trifenilacetato (Vilanterol Trifenatate).

En los documentos WO 03/011274 A2 y WO 02/069945 A2 / US 2002/0193393 A1 y US 2002/052312 A1 se describen ejemplos de compuestos anticolinérgicos que se pueden usar en combinación con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, los agentes anticolinérgicos incluyen antagonistas de los receptores muscarínicos, en particular, compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de receptores M₁/M₃ o M₂/M₃ o pan antagonistas de receptores M₁/M₂/M₃ tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio o

bromuro de tiotropio.

Un antihistamínico que se puede usar en una combinación de un compuesto de la invención puede ser, por ejemplo, metapirileno o antagonistas de H1. Los ejemplos de antagonistas de H1 incluyen, sin limitación, 5 amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bronfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, 10 mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En una realización adicional la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un antagonista de H3 (y/o 15 agonista inverso). Los ejemplos de antagonistas de H3 incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO2004/035556 y en WO2006/045416.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, combinaciones que comprenden un compuesto de la invención junto con otros agentes 20 antiinflamatorios tales como corticosteroides antiinflamatorios; o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tal como antagonista de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), un inhibidor de iNOS, un inhibidor de triptasa, inhibidores de IKK2, un inhibidor de p38, inhibidores de SyK, un inhibidor de elastasa, un antagonista de integrina beta-2, un agonista de adenosina a2a, un 25 antagonista de quimiocina, tal como un antagonista de CCR3, un inhibidor de la

liberación de mediador tal como cromoglicato de sodio, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un antagonista de DP1, un antagonista de DP2, un inhibidor de CTTh2, un inhibidor de p13K delta, un inhibidor de ITK, un inhibidor de LP (lisofosfatídico) y un inhibidor de FLAP (proteína activadora de lipoxigenasa
5 cinco).

Otras combinaciones adecuadas incluyen un compuesto de la invención junto con un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral), un agente hipertensor, un agente antitrombótico, una estatina o un inhibidor de colinesterasa.

10 Las combinaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente se pueden presentar de forma conveniente para uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable representa un aspecto adicional de
15 la invención.

En un aspecto, la presente invención también proporciona la terapia denominada de "combinación triple", que comprende un compuesto de la invención junto con agonista de adrenorreceptor β_2 y un corticosteroide antiinflamatorio. Preferiblemente, esta combinación es para el tratamiento y/o
20 profilaxis de asma, COPD o rinitis alérgica. El agonista de adrenorreceptor β_2 y/o el corticosteroide antiinflamatorio pueden ser como se ha descrito anteriormente y/o se ha descrito en el documento WO 03/030939 A1. Un ejemplo representativo de una combinación "triple" de este tipo comprende un compuesto de la invención, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable
25 del mismo (por ejemplo, xinafoato de salmeterol) y propionato de fluticasona.

Un ejemplo representativo adicional de una combinación "triple" comprende un compuesto de la invención, trifenilacetato de 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-diclorofenil)metoxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroxietil)fenol (Vilanterol Trifenatate) y (S-fluorometiletil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona).

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad inflamatoria adicional en la que se puede considerar la terapia de combinación. Por tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en combinación con un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de artritis reumatoide, siendo dicha combinación útil para el tratamiento de artritis reumatoide.

El compuesto y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, seleccionados entre AINE, corticosteroides, inhibidores de COX-2, inhibidores de citocinas, agentes anti-TNF, inhibidores de oncostatina M, antipalúdicos, inmunosupresores y citostáticos.

Los agentes anti-TNF incluyen infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel) y adalimum (Humira). Otros tratamientos "biológicos" incluyen anakinra (Kineret), Rituximab, Lymphostat-B, inhibidores de BAFF/APRIL y CTLA-4-Ig o miméticos de los mismos. Otros inhibidores de citocinas incluyen leflunomida (Arava). Los fármacos de segunda línea adicionales incluyen preparaciones de oro (Auranofina (comprimidos de Ridaura) o Aurotiomalato (inyección de Miocrisina)), las medicinas usadas para el paludismo: (Hidroxiclorocina

(Plaquenil)), medicinas que suprimen el sistema inmune (Azatioprina (Imuran, Tioprina), metotrexato (Metoblastina, Ledertrexato, Emetexato), ciclosporina (Sandimmun, Neoral)), Ciclofosfamida (Cicloblastina), Citoxan, Endoxan), D-Penicilamina (D-Penamina), Sulfasalazina (Salazopirina) y fármacos
5 antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo aspirina e ibrufeno).

Será evidente para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el ingrediente o ingredientes terapéuticos adicionales se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como metales alcalinos o sales de amina o como sales de adición de ácido o pro-fármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de
10 alquilo inferior o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Las combinaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente se
15 pueden presentar de forma conveniente para uso en la forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

20 Los compuestos individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una composición farmacéutica combinada. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las
25 dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Detalles Experimentales Generales

CLEM Analítica

El análisis por CLEM analítica se realizó por uno de los siguientes sistemas A a F.

- 5 La detección UV en todos los sistemas era una señal media de longitud de onda de 220 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización con exploración alterna positiva y negativa.

- 10 Los detalles experimentales de los sistemas CLEM A-F a los que se hace referencia en este documento son los que se indican a continuación:

Sistema A

Columna: 50 mm x 2,1 mm de DI, Acquity de cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) BEH C₁₈ de 1,7 µm

Caudal: 1 ml/min.

- 15 Temp.: 40°C

Disolventes: A: ácido fórmico al 0,1% v/v en agua

B: ácido fórmico al 0,1% v/v en acetonitrilo

	Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
		0	97	3
20		1,5	0	100
		1,9	0	100
		2,0	97	3

Sistema B

Columna: 30 mm x 4,6 mm de DI, Sunfire C₁₈ de columna de 3,5 µm

- 25 Caudal: 3 ml/min.

Temp.: 30°C

Disolventes: A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua

B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
5	0	97	3
	0,1	97	3
	4,2	0	100
	4,8	0	100
	4,9	97	3
10	5,0	97	3

Sistema C

Columna: 50 mm x 4,6 mm de DI, XBridge C₁₈ de columna de 3,5 µm

Caudal: 3 ml/min.

Temp.: 30°C

- 15 Disolventes: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco

B: Acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
20	0	99	1
	0,1	99	1
	4,0	3	97
	5,0	3	97

Sistema D

Columna: 50 mm x 2,1 mm de DI, Acquity UPLC BEH C₁₈ de 1,7 µm

- 25 Caudal: 1 ml/min.

Temp.: 40°C

Disolventes: A: una solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en agua
B: una solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
5	0	97	3
	1,5	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

Sistema E

10 Columna: 30 mm x 4,6 mm de DI, Sunfire C₁₈ de columna de 3,5 µm
Caudal: 3 ml/min.
Temp.: 30°C

Disolventes: A: una solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en agua
B: una solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

15	Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
		0	97	3
		0,1	97	3
		4,2	0	100
		4,8	0	100
20		4,9	97	3
		5,0	97	3

Sistema F

Columna: 50 mm x 2,1 mm de DI, Acquity UPLC BEH C₁₈ de columna de 1,7 µm
25 Caudal: 1 ml/min.

Temp.: 40°C

Disolventes: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco

B: Acetonitrilo

5	Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
		0	99	1
		1,5	3	97
		1,9	3	97
		2,0	0	100

10 HPLC auto-preparativa dirigida a masas

Los productos en bruto se purificaron por HPLC MDAP por uno de los siguientes procedimientos A-D. El tiempo de realización fue de 15 min a menos que se indique otra cosa. La detección UV para todos los procedimientos era una señal media de longitud de onda de 220 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización con exploración alterna positiva y negativa.

Procedimiento A:

El procedimiento A se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (típicamente de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua

B = una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	95	5
1	40	95	5
10	40	70	30
10,5	40	1	99
15	40	1	99

Procedimiento B:

El procedimiento B se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (típicamente de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura

5 ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = una solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en agua

B = una solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	50	50
1	40	50	50
10	40	1	99
10,5	40	1	99
15	40	1	99

10 Procedimiento C:

El procedimiento C se realizó en una columna XBridge C₁₈ (típicamente de 150 mm x 19 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco.

B = acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

5

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	99	1
1	40	99	1
10	40	70	30
11	40	1	99
15	40	1	99

Procedimiento D:

El procedimiento D se realizó en una columna ATLANTIS dC18 (típicamente de 100 mm x 19 mm de d.i. con 5 μ m de diámetro de relleno). Los

10 disolventes empleados fueron:

A = una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua.

B = una solución al 0,05% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo al 95% más agua al 5%.

El gradiente empleado fue:

15

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,0	20	95	5
1,0	20	95	5

8,5	20	35	65
8,6	20	5	95
9,5	20	5	95
9,6	20	95	5
11,0	20	95	5

Procedimiento E:

El procedimiento E se realizó en una columna Sunfire C18 (típicamente de 100 mm x 19 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno). Los disolventes
5 empleados fueron:

- A = una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en Agua.
 - B = una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en Acetonitrilo.
- El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,0	20	70	30
1,0	20	70	30
10	20	15	85
10,5	20	5	95
12,5	20	5	95
13	20	70	30
14	20	70	30

10

Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas que se

usan en este documento. Se entenderá que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas no definidas en este documento a continuación será fácilmente evidente para los expertos en la materia.

Ac (acetilo)

5 Bu (butilo)

VC (volumen de columna)

DCM (diclorometano)

DEAD (azodicarboxilato de dietilo)

DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo)

10 DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio)

DMF (*N,N*-dimetilformamida)

DMSO (dimetilsulfóxido)

Et (etilo)

EtOAc (acetato de etilo)

15 h (hora/horas)

HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

HCl (Ácido clorhídrico)

l (litros)

20 M (molar)

MDAP (HPLC auto-preparativa dirigida a masas)

Me (metilo)

MeOH (metanol)

NOE (efecto nuclear overhauser)

25 Ph (fenilo)

ⁱPr (isopropilo)

Si (Sílice)

SEM ([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metilo

SPE (extracción de fase sólida)

5 TBAD (azodicarboxilato de *terc*-butilo)

TBD (1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina)

TBTU [tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio]

TEA (triethylamina)

TFA (ácido trifluoroacético)

10 THF (tetrahidrofurano)

TLC (cromatografía de capa fina)

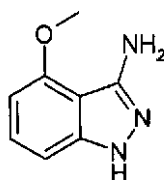
TMS (trimetilsililo)

Todas las referencias a éter son a éter dietílico y salmuera se refiere a una solución saturada acuosa de NaCl.

15

Intermedio 1

4-(Metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina

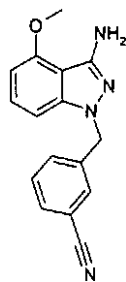


Una mezcla de 2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo (disponible en Apollo) (10 g, 66 mmol) e hidrazina hidrato (9,63 ml, 198 mmol) en *n*-butanol (100 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió agua (300 ml) y la fase orgánica se retiró. El sólido en la fase acuosa se recogió por filtración y se secó al vacío a 40°C,

dando un sólido de color blanco (0,6 g). La fase de butanol se evaporó al vacío, y el residuo y las aguas madre acuosas se combinaron y se extrajeron usando acetato de etilo (2 x 200 ml). Las extracciones combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo se
 5 disolvió en DCM y se empleó sobre cartucho de sílice de 100 g. Éste se eluyó con ciclohexano (500 ml), ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v, 500 ml) y acetato de etilo (500 ml). Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (9,92 g, 92%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 0,5 min, ES+ve m/z
 10 164 (M+H)⁺.

Intermedio 2

3-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo

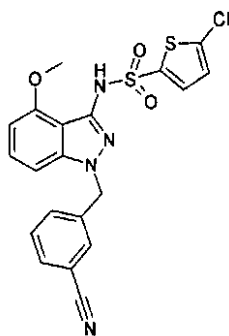


A una solución de hidróxido potásico molido (6,75 g, 120 mmol) en
 15 DMSO (300 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (7,85 g, 48,1 mmol) y esto dio una solución de color rojo intenso. Después de 5 minutos, se añadió en una porción de 3-(clorometil)benzonitrilo (8,84 g, 58,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y
 20 después se vertió en agua (500 ml), formando una emulsión. Ésta se extrajo usando cloroformo (3 x 500 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se

lavarón con agua (400 ml) y se pasaron a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se aplicó a un cartucho de sílice de 340 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 8 VC. Esto dio un sólido de color naranja que se trató con acetato de etilo (10 ml) y ciclohexano (90 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con ciclohexano (50 ml). El sólido se secó al vacío, dando *el compuesto del título* (7,89 g, 59%) en forma de un sólido de color naranja pálido. CLEM (Sistema A) TR = 0,93 min, ES+ve m/z 279 (M+H)⁺.

Intermedio 3

- 10 **5-Cloro-N-[1-[(3-cianofenil)metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida**

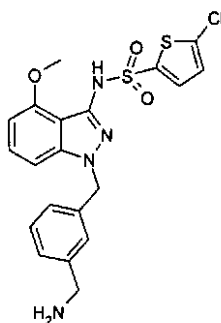


- A 3-[[3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 2) (7,89 g, 28,3 mmol) se le añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (Aldrich) (6,15 g, 28,3 mmol) en piridina (9,17 ml, 113 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se hizo exotérmica y se volvió de color rojo intenso. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo (500 ml) y ácido clorhídrico 2 N (500 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (400 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo de color rojo intenso se disolvió en DCM y se aplicó un cartucho de sílice de 340 g. El cartucho se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-10% en diclorometano durante 8 VC. La evaporación de las fracciones apropiadas dio *el compuesto del título* (11,1 g, 85%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 1,15 min, ES+ve m/z 459/461 (M+H)⁺.

Intermedio 4

Clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



10

A una solución enfriada a 0°C de 5-cloro-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 3) (11,1 g, 24,2 mmol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota manteniendo la temp. por debajo de 10°C, una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter (60,5 ml, 60,5 mmol), se produjo la efervescencia y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (7 ml) seguido de una solución 2,0 M de hidróxido sódico (42,5 ml). Después de agitar durante 30 minutos, el sólido se retiró por filtración y se lavó con THF. El filtrado combinado y los lavados se trataron con sílice SCX de 140 g. Estos se filtraron y se lavaron con metanol (1

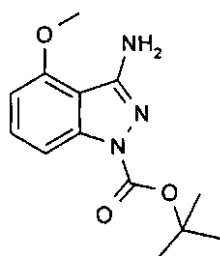
15

20

l) y después con ácido clorhídrico 2 N al 10% en metanol (2 l). Las fracciones requeridas se combinaron y se concentraron. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó al vacío, dando el compuesto del título (N7916-76-1) (9,3 g, 77%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,85 min, ES+ve m/z 463/465 (M+H)⁺.

Intermedio 5

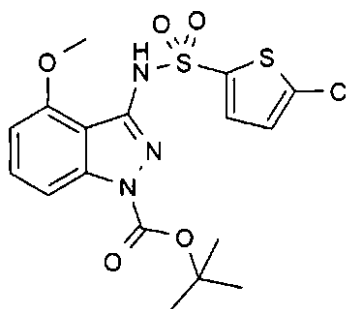
3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (5,56 g, 34 mmol), DMAP (2,08 g, 17 mmol) y trietilamina (4,75 ml, 34 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota a 0°C una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,44 g, 34 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadieron 50 ml de salmuera. La fase orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 50 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se condensaron a presión reducida. El sólido en bruto se trituroó con 50 ml de Et₂O, el filtrado se concentró a presión reducida y se trituroó de nuevo con 20 ml de Et₂O. Los sólidos se combinaron, dando el compuesto del título (8,97 g, 67%) que se usó sin purificación adicional. CLEM (Sistema B) TR = 2,9 min, ES+ve m/z 264 (M+H)⁺.

Intermedio 6

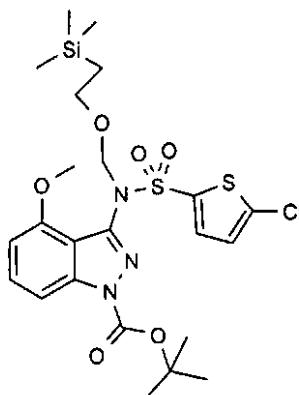
3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 5) (6,03 g, 22,9 mmol) y cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (3,07 ml, 22,9 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota a 0°C una solución de piridina (3,7 ml, 46 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó dejando calentar de 0°C a temperatura ambiente durante 2 h y después se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió piridina (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 24 h más. Después, la mezcla de reacción se inactivó con 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 50 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml) y se secaron con una frita hidrófoba. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre dos cartuchos de Si de 100 g sobre Flashmaster, eluyendo con un gradiente del 0 al 25% de EtOAc en DCM, durante 60 min, dando el producto deseado en forma de un sólido de color naranja pálido: (2,21 g, 22%). CLEM (Sistema A) TR = 1,35 min, ES+ve m/z 444 (M+H)⁺.

20 Intermedio 7

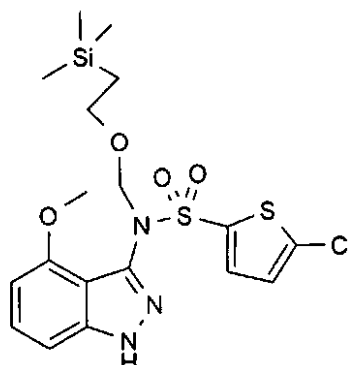
3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil][[2-(trimetilsilil)etil]oxi]metil]amino]-4-

(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonyl]amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 6) (2,21 g, 4,98 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió a 0°C cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,23 ml, 6,97 mmol). Después, se añadió gota a gota a 0°C diisopropilamina (1,419 ml, 9,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (50 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 30 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida, dando un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional (3,12 g) CLEM (Sistema A) TR = 1,64 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Intermedio 8

5-Cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-2-tiofenosulfonamida



A una solución de 3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 7) (3,12 g, 5,43 mmol) en

5 DMF (20 ml) se le añadió una solución de carbonato sódico (0,864 g, 8,15 mmol) en agua (20 ml) a temperatura ambiente. Se obtuvo una suspensión de color blanco y se observó un calentamiento del medio. La suspensión resultante se agitó durante una noche a 80°C, después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió más cantidad de carbonato

10 sódico (300 mg). Después, la mezcla resultante se agitó a 85°C. Después de 3 h de agitación, a la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua y 50 ml de DCM. La fase orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 30 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El

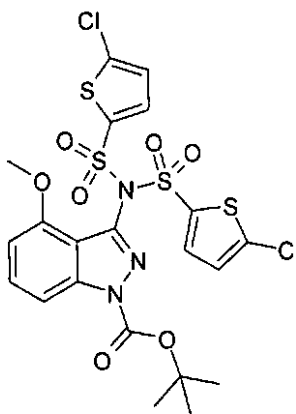
15 aceite en bruto se purificó por cromatografía sobre dos cartuchos de Si de 100 g sobre Flashmaster, eluyendo con un gradiente del 0 al 25% de EtOAc en ciclohexano durante 25 min. Las fracciones puras se combinaron, dando el producto del título en forma de una goma de color naranja (1,62 g, 63%). CLEM (Sistema A) TR = 1,41 min, ES+ve m/z 474/476 (M+H)⁺. Las fracciones

impuras se combinaron y se purificaron de nuevo por cromatografía sobre un cartucho de sílice de 70 g sobre Flashmaster, eluyendo con un gradiente del 0 al 25% de EtOAc en ciclohexano durante 40 min. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, dando más cantidad del producto deseado

5 (277 mg, 11%)

Intermedio 9

3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



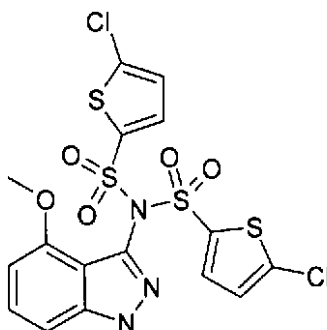
10 A una solución de 3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 5) (3,24 g, 12,31 mmol) y cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonylo (8,01 g, 36,9 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió piridina (9,95 ml, 123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó

15 usando una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo usando DCM (100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se filtraron a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 ml). Éste se aplicó a un cartucho de sílice de

330 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-25% en DCM durante 10 VC. Las fracciones requeridas se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (4,17 g, 54%) en forma de un sólido de color blanco CLEM (Sistema B) TR = 4,12 min, ES+ve m/z 624/626/628 y 3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,45 g, 26%) en forma de un sólido de color amarillo pálido CLEM (Sistema B) TR = 3,72 min, ES+ve m/z 444/446 (M+H)⁺.

Intermedio 10

5-Cloro-*N*-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

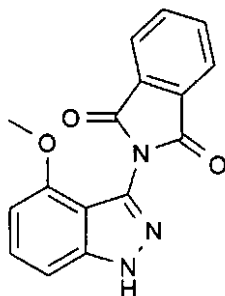


A una solución enfriada en un baño de agua con hielo de 3-[[bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 9) (4,17 g, 6,68 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (10,29 ml, 134 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío, dando el producto (3,78 g) en forma de un sólido de color blanco. Éste se secó al vacío a 45°C durante 2 días, dando el compuesto del título (3,55 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM (Sistema A) TR = 1,33 min, ES+ve m/z 524/526/528 (M+H)⁺.

Intermedio 11

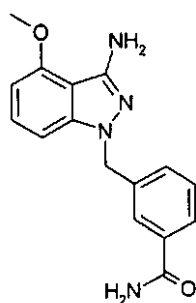
2-[4-(Metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-diona



- 5 Se disolvieron 4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (500 mg, 3 mmol) y anhídrido ftálico (680 mg, 4,6 mmol) (disponible en Aldrich) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante una noche, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró y se sonicó con 50 ml de
- 10 éter. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío, obteniendo un sólido de color pardo (711 mg, 81%). CLEM (Sistema B) TR = 2,82 min, ES+ve m/z 294 (M+H)⁺.

Intermedio 12

3-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida



15

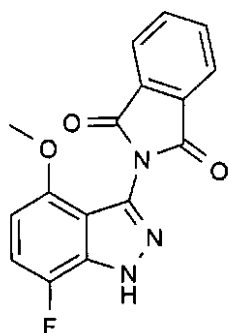
A una solución de 2-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-

diona (para una preparación véase el Intermedio 11) (1 g, 3,4 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron a temperatura ambiente carbonato potásico (0,707 g, 5,11 mmol) y 3-(clorometil)benzamida (Maybridge) (0,752 g, 4,43 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante una noche. El disolvente se evaporó en una
5 corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM y se añadieron 20 ml de agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 459 (M+H)⁺.

El sólido se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió gota a gota a
10 temperatura ambiente a hidrazina hidrato (0,497 ml, 10,2 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió acetona (3 ml) y la suspensión resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y agua (30 ml). Se formó un precipitado, que se recogió por filtración, sin embargo la CLEM, mostró que la
15 reacción estaba incompleta. El sólido se suspendió de nuevo en etanol (3 ml), se trató con hidrazina hidrato (0,497 ml, 10,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con acetona (3 ml) y la suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM (10 ml), dando el compuesto del título (785 mg,
20 78%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM TR = 0,81 min, ES+ve m/z 297 (M+H)⁺.

Intermedio 13

2-[7-Fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1*H*-isoindolo-1,3(2*H*)-diona

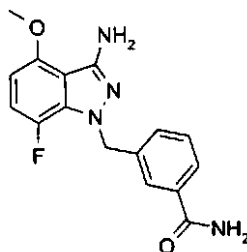


Se disolvió 2,3-difluoro-6-metoxibenzonitrilo (600 mg, 3,5 mmol) (disponible en JRD Fluorochemicals) en *N*-metilpirrolidinona seca (3 ml) y después se trató con hidrazina hidrato (4 equiv., 0,65 ml) (disponible en Aldrich) y la mezcla resultante se calentó en un vial para microondas Biotage a un nivel de alta absorción durante 15 minutos a 150°C. Se añadió acetona (3 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos y se dejó en reposo durante una noche. Después, la solución se cargó en un cartucho SCX-2 de 50 g. La columna se eluyó con metanol y después con una solución 2 M de amoníaco en etanol. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El aceite en bruto obtenido se trató con anhídrido ftálico (789 mg, 5,3 mmol) (disponible en Aldrich) y 1,4-dioxano seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 110°C. El dioxano se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 50 ml de diclorometano. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 100 g) sobre un Flashmaster eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 80 minutos, dando *el compuesto del título* (510 mg, 47%).

CLEM (Sistema A) TR = 0,98 min, ES+ve m/z 312 (M+H)⁺.

Intermedio 14

3-([3-Amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil)benzamida

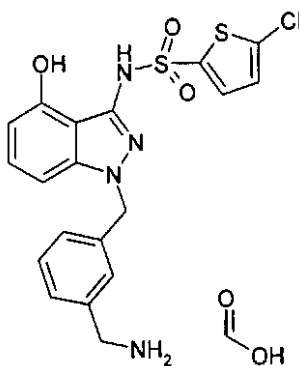


- 5 Una solución de 2-[7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (para una preparación véase el Intermedio 13) (62,0 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) se trató con carbonato potásico (55,1 mg, 0,4 mmol) seguido de 3-(clorometil)benzamida (40,5 mg, 0,24 mmol) y se agitó a 80°C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre una
- 10 solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color pardo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Sistema B) TR = 2,45 min, ES+ve m/z 445 (M+H)⁺.
- 15 El sólido se suspendió en etanol anhidro (3 ml) y se trató a temperatura ambiente con hidrazina monohidrato (0,048 ml, 1 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con acetona (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color
- 20 naranja, que se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita

hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color naranja. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP en una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. La fracción apropiada se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y diclorometano. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color blanco (22 mg, 35%) CLEM (Sistema B) TR = 1,96 min, ES+ve m/z 315 (M+H)⁺.

10 Intermedio 15

Sal formiato de *N*-(1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida

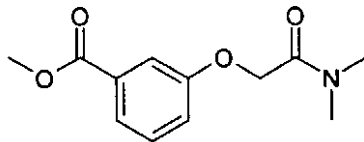


Una suspensión de clorhidrato de *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (266 mg, 0,533 mmol) en DCM anhidro (7,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 0,533 ml, 0,533 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (la reacción no estaba en solución - se había formado una goma pegajosa de color naranja).

Se añadió una porción más de tribromuro de boro (1 M, 0,533 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (la reacción todavía no estaba en solución). Se añadió gota a gota metanol anhidro hasta que la reacción se volvió una solución. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. Se añadió gota a gota con cuidado una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) para interrumpir la reacción, además de que se formó tanto un precipitado de color blanco (suspendido en la fase acuosa) como una goma pegajosa de color verde oscuro (pegada en el lateral del matraz). Las fases acuosas y orgánicas se emplean en una frita hidrófoba y la fase orgánica se recogió y se conservó. La goma de color verde restante en el matraz se disolvió en metanol-diclorometano 1:1, se pasó a través de una frita hidrófoba, se combinó con el producto orgánico conservado y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido pegajoso de color verde oscuro (265 mg). Esto se disolvió en DMSO (3 x 1 ml) y se purificó por MDAP de columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (86 mg, 33%). CLEM (Sistema B) TR = 1,63 min, ES+ve m/z 449/451 (M+H)+.

Intermedio 16

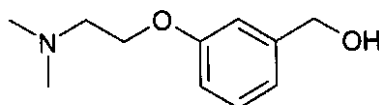
3-{{2-(Dimetilamino)-2-oxoetil}oxi}benzoato de metilo



Una mezcla de 3-hidroxibenzoato de metilo (Aldrich) (1,52 g, 10 mmol) y K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 1 h. Se añadió 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (1,03 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se dejó en reposo a TA durante 6 días. Después, la mezcla se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 M (x 3), $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, dando *el compuesto del título* (2,22 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,80 min, al 91%, ES+ve m/z 238 (M+H)⁺.

Intermedio 17

(3-[[2-(Dimetilamino)etil]oxi]fenil)metanol

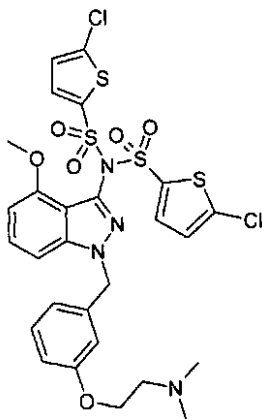


Se disolvió 3-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 16) (2,22 g, 9,36 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió en hielo. Después, la solución se trató gota a gota con una solución en éter de $LiAlH_4$ (1 M, 10 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1,5 h. El análisis por CLEM indicó únicamente que se había completado. La mezcla se enfrió en hielo y se añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico hasta que se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó durante 2 h y después se dejó en reposo durante el fin de semana a TA. Después, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo y el filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida. El aceite incoloro resultante se disolvió en metanol y se empleó en un cartucho SCX-2

prelavado. El cartucho se lavó con metanol y después se eluyó con amoníaco acuoso al 10% en metanol. Las fracciones de amoníaco se combinaron y se evaporaron a presión reducida, dando *el compuesto del título* (1,236 g, 68%). CLEM (Sistema A) TR = 0,36 min, ES+ve m/z 196 (M+H)⁺.

5 Intermedio 18

5-Cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-N-[1-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



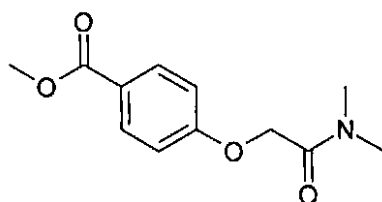
- 10 Una mezcla de 5-cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (150 mg, 0,28 mmol), (3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metanol (73 mg, 0,37 mmol), trifenilfosfina (113 mg, 0,43 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (132 mg, 0,57 mmol) en THF (15 ml) se calentó a 65°C durante una noche. La
- 15 mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH y después se cargó en un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (20 g) y se eluyó con disolventes de metanol de forma secuencial seguido de amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el producto en bruto. Éste se disolvió en DCM y se purificó por

cromatografía sobre sílice (cartucho de 20 g) sobre Flashmaster usando un gradiente de metanol al 0-15% (que contiene Et₃N al 1%)-diclorometano durante 20 min. La fracción apropiada se evaporó al vacío, dando el producto del título (140 mg, 70%) en forma de una espuma de color blanco. CLEM

5 (Sistema F) TR = 1,27 min, ES+ve m/z 701/703 (M+H)⁺.

Intermedio 19

4-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]benzoato de metilo



Se trató 4-hidroxibenzoato de metilo (Fluka) (1,52 g, 10 mmol) y

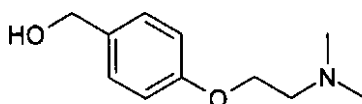
10 carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) con 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (1,03 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se trató repartiendo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 M, se lavó con HCl y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y se trató con

15 carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (1,03 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a TA durante el fin de semana y después se trató. Se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 M y la solución orgánica se lavó con HCl (x 2) y salmuera (x 3), se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando el compuesto del título (1,62 g, 68%) en forma de un sólido de color

20 blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,73 min, ES+ve m/z 238 (M+H)⁺.

Intermedio 20

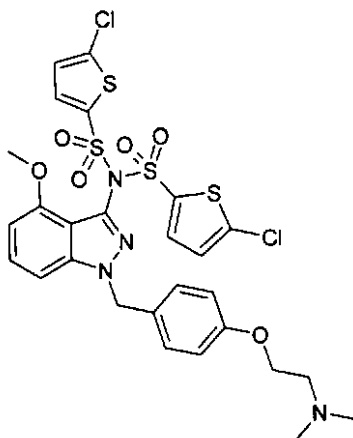
(4-[[2-(Dimetilamino)etil]oxi]fenil)metanol



Se enfrió 4-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 19) (1,61 g, 6,79 mmol) en THF (40 ml) en hielo y después se trató con una solución 1 M de LiAlH_4 en éter dietílico (6,8 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con cautela con una solución ac. saturada de sulfato sódico hasta que el desprendimiento de hidrógeno paró. Después, la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y el filtrado y los lavados combinados se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título (1,32 g, 100%). CLEM (Sistema B) TR = 1,70 min, ES+ve m/z 196 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 21

5-Cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-N-[1-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



Una mezcla de 5-cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-N-[4-(metiloxi)-1H-

indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (0,262 g, 0,5 mmol) y (4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)metanol (98 mg, 0,5 mmol), trifenilfosfina (197 mg, 0,75 mmol) y azodicarboxilato de di *tert*-butilo (230 mg, 1 mmol) en THF (30 ml) se calentó a 65°C durante h. El análisis por

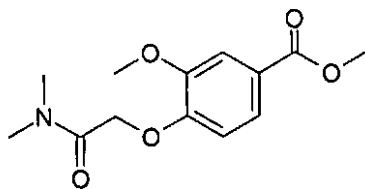
5 CLEM indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol y se empleó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (50 g) que se eluyó con metanol seguido de amoníaco ac. al 10% en metanol. Las fracciones de amoníaco se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el producto en bruto (400 mg) en forma de una goma amarilla. La

10 mezcla se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (20 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de metanol al 0-15% metanol (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando un producto impuro (167 mg) en forma de una goma incolora. La muestra se

15 disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (2 ml) y se purificó por MDAP en una columna Xbridge usando acetonitrilo-agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (91 mg, 26%) CLEM (Sistema C) (5 min de realización) TR = 3,76 min, ES+ve m/z 701/703 (M+H)⁺.

20 Intermedio 22

4-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]-3-(metiloxi)benzoato de metilo

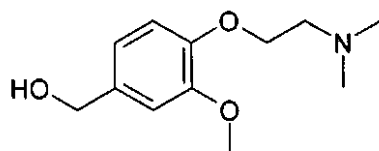


Se trataron 4-hidroxi-3-(metiloxi)benzoato de metilo (vanilato de metilo,

Aldrich) (3,85 g, 21,1 mmol) y carbonato potásico (2,92 g, 21,1 mmol) en DMF (10 ml) a TA con 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (2,18 ml, 21,1 mmol) y la mezcla se agitó durante el fin de semana. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 M. La fase orgánica se lavó con HCl 2 M, una solución saturada de bicarbonato sódico (se volvió de color claro), ácido (perdió color) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida, dando el producto contaminado con material de partida (5,0 g). Por lo tanto, la mezcla se disolvió de nuevo en DMF (5 ml) y se trató con carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (1 ml, 10 mmol) un día más. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 M y se trató como anteriormente. El filtrado se evaporó, dando un sólido (2,614 g) que se cargó en cloroformo, dando un cartucho de sílice (70 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (1,4 g, 25%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,69 min, ES+ve m/z 268 (M+H)⁺.

Intermedio 23

[4-{{2-(Dimetilamino)etil}oxi}-3-(metiloxi)fenil]metanol

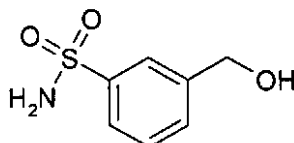


Se disolvió 4-{{2-(dimetilamino)-2-oxoetil}oxi}-3-(metiloxi)benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 22) (1,4 g, 5,2 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se trató con cautela con una solución en éter 1 M de hidruro de litio y

aluminio (5,5 ml) y la mezcla se agitó a 5°C dejando calentar a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó por la adición con cautela de una solución ac. saturada de NaHCO₃ (1 ml) seguido de MgSO₄ (2 g) y se agitó durante 30 min. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se evaporó, dando *el compuesto del título* (1,18 g, 100%) en forma de un aceite de color amarillo: CLEM (Sistema A) TR = 0,34 min, ES+ve m/z 226 (M+H)⁺.

Intermedio 24

3-(Hidroximetil)bencenosulfonamida



10

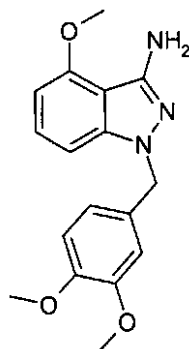
A una solución de ácido 3-(aminosulfonil)benzoico (Fluorochem) (150 mg, 0,746 mmol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota a 0°C complejo de borano-THF (3,73 ml, 3,73 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a 0°C y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 10 ml de agua a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 30 ml de EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (20 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (86,4 mg, 62%) en forma de

20

una goma. CLEM (Sistema A) TR = 0,41 min, ES+ve m/z 188 (M+H)⁺.

Intermedio 25

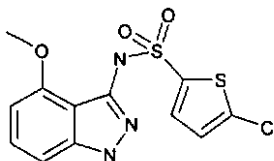
1-[[3,4-Bis(metiloxy)fenil]metil]-4-(metiloxy)-1H-indazol-3-amina



- 5 Se disolvió KOH en polvo (0,494 g, 8,80 mmol) en DMSO (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió 4-(metiloxy)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (0,653 g, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, dando una solución de color rojo intenso. Se añadió en una porción 4-(clorometil)-1,2-bis(metiloxy)benceno (0,896 g, 4,80 mmol) y la
- 10 mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se añadió a agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto seco (Na₂SO₄) se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 3 ml), dando *el compuesto del título* (1,05 g, 84%) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (Sistema B) TR = 1,42 min, ES+ve m/z 314 (M+H)⁺.

15 Intermedio 26

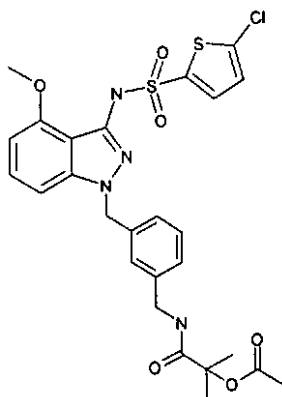
5-Cloro-N-[4-(metiloxy)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



Una solución de 3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 6) (155 mg, 0,35 mmol) se disolvió en DCM (0,2 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 min y después se purgó a sequedad en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga Radley, dando el compuesto del título (200 mg). CLEM (Sistema D) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 344 (M+H)⁺.

Intermedio 27

Acetato de 2-[[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]-1,1-dimetil-2-oxoetilo



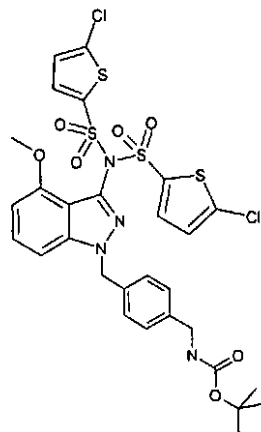
Una suspensión en agitación de N-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (40,5 g, 87 mmol) en diclorometano (1000 ml) y trietilamina (36,4 ml, 262 mmol) se enfrió y después se añadió gota a gota acetato de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoetilo (12,52 ml, 87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y 20 min. Después, se lavó con HCl 2 M (300 ml), una solución de NaHCO₃ (300 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, dando un sólido de color blanco. El

residuo se disolvió en DCM y se cargó en una columna de sílice de 1500 g y se eluyó con acetato de etilo al 40-100% en ciclohexano durante 8 VC. Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en dos extractos (37,87 g, 73%) y (3,39 g) en forma de espumas de color blanco. El análisis por HPLC mostró que el último extracto no era puro, por lo tanto se purificó de nuevo sobre una columna de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo al 40-75% en ciclohexano durante 8 VC. Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (2,16 g, 4%) en forma de una espuma de color blanco.

10 CLEM (Sistema A) TR = 1,10 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺.

Intermedio 28

[(4-{[3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfoni]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



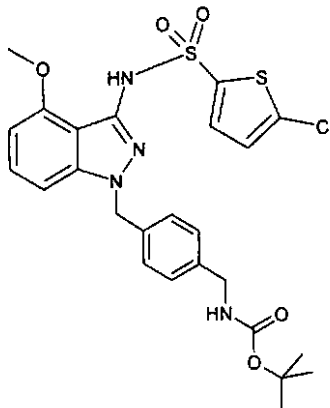
15 A una solución de 5-cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfoni]-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (400 mg, 0,763 mmol), trifenilfosfina (400 mg, 1,52 mmol) y {[4-(hidroximetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (Maybridge) (362 mg, 1,52 mmol) en THF (3 ml) se le añadió a temperatura ambiente DIAD (0,300 ml,

1,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en una corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (50 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de diclorometano al 0-100%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (498 mg, 88%) en forma de una goma.

CLEM (Sistema A) TR = 1,48 min, ES+ve m/z 760/762 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 29

[(4-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

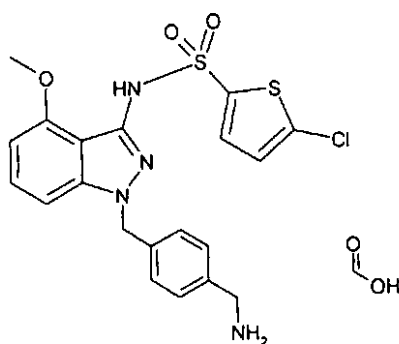


A una solución de [(4-{[3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 28) (497 mg, 0,67 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió hidróxido sódico (2 M, 3,34 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3

h. Los disolventes se retiraron por evaporación en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml) y se añadió una solución de HCl diluido hasta que el pH de la fase acuosa era de aproximadamente 1. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo
 5 adicionalmente con DCM (5 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua +
 10 Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se retiró en corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (112 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,26 min, ES+ve m/z 563/565 (M+H)⁺.

Intermedio 30

15 **Sal formiato de N-[1-[[4-(Aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**

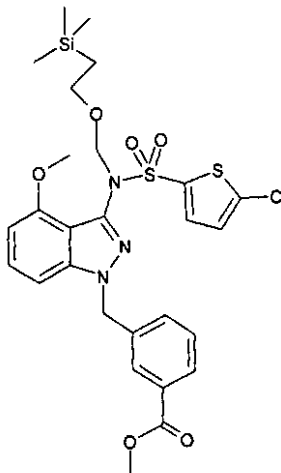


A una solución de [(4-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una
 20 preparación véase el Intermedio 29) (92 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (3

- ml) se le añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (0,041 ml, 0,163 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se añadió gota a gota una porción más de cloruro de hidrógeno (0,041 ml, 0,163 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.
- 5 Después, los disolventes se evaporaron en una unidad de purga de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se secó bajo corriente de nitrógeno en el aparato de
- 10 purga Radley, dando *el compuesto del título* (69 mg, 83%). CLEM (Sistema E) TR = 2,10 min, ES+ve m/z 463/465 (M+H)⁺.

Intermedio 31

3-([3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil)benzoato de metilo



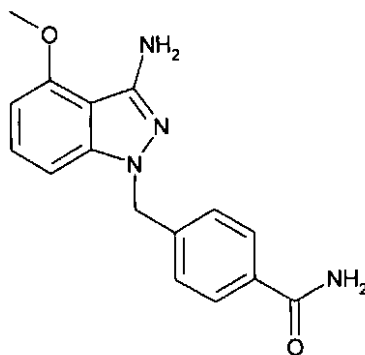
15

Una solución de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (1 g, 2,11 mmol) en DMF (10 ml) se trató a temperatura ambiente

con carbonato potásico (0,583 g, 4,22 mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (Alfa Aesar) (0,580 g, 2,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 h y después el análisis por CLEM mostró el producto en forma del pico principal. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente del 0-100% de B en A, siendo A DCM puro y siendo B una solución de EtOAC al 5% en DCM durante 40 min y después se purificó adicionalmente sobre un segundo cartucho de sílice de 70 g usando un gradiente del 0-100% de B en A, siendo A DCM puro y siendo B una solución de EtOAC al 5% en DCM durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (571 mg, 44%) en forma de una goma. CLEM (Sistema A) TR = 1,60 min, ES+ve m/z 639/641 ($M+NH_4$)⁺.

Intermedio 32

4-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



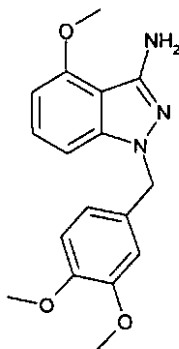
20

A una solución de 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación

véase el Intermedio 1) (0,816 g, 5 mmol) en DMSO (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió hidróxido potásico (0,561 g, 10,0 mmol). Después de agitar la solución de color rojo intenso resultante durante 25 min, se añadió en una porción 4-(clorometil)benzamida (0,848 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más y después se vertió en agua (250 ml), formando una emulsión. La mezcla de reacción se extrajo usando cloroformo (3 x 250 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml) y se pasaron a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (100 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano + metanol al 0-20%-acetato de etilo durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (1,18 g, 80%). CLEM: (Sistema A) TR = 0,69 min, ES+ve m/z 297 (M+H)⁺.

15 Intermedio 33

1-([3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina

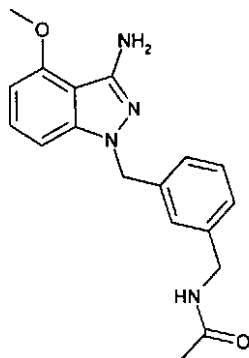


Se disolvió KOH en polvo (0,494 g, 8,80 mmol) en DMSO (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (0,653 g, 4 mmol). La mezcla se agitó

durante 15 min, dando una solución de color rojo intenso. Se añadió en una porción 4-(clorometil)-1,2-bis(metiloxy)benceno (0,896 g, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se añadió a agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto seco (Na_2SO_4) se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 3 ml), dando el compuesto del título (1,05 g, 84%) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (Sistema B) TR = 2,22 min, ES+ve m/z 314 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 34

***N*-[[(3-{[3-Amino-4-(metiloxy)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida**



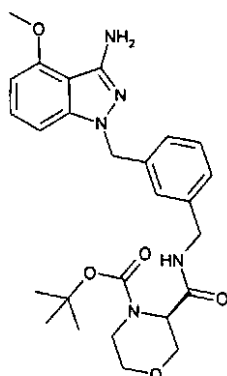
10

El compuesto del título se preparó en formato en serie con el procedimiento que se ha descrito para el Intermedio 33.

CLEM (Sistema A) TR = 0,76 min, ES+ve m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 35

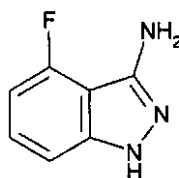
15 **(3*R*)-3-([[(3-{[3-Amino-4-(metiloxy)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino]carbonil)-4-morfolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**



El compuesto del título se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Intermedio 33. CLEM (Sistema A) TR = 0,98 min, ES+ve m/z 496 (M+H)⁺.

5 Intermedio 36

4-Fluoro-1H-indazol-3-amina

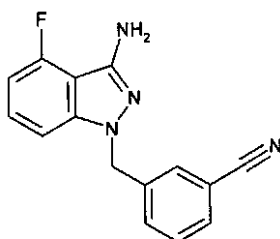


A una solución de 2,6-difluorobenzonitrilo (3 g, 21,6 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se le añadió hidrazina hidratada (4,18 ml, 86 mmol). La reacción se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con acetona (20 ml) y se dejó en reposo durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color naranja/pardo que se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y diclorometano. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color pardo (4,58 g), que se absorbió sobre Florisil (60-100 de malla), se empleó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó sobre

un Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano durante 60 min. Las fracciones 48-57 se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un sólido de color pardo (3,08 g, 94%). CLEM (Sistema B) TR = 1,38 min, ES+ve m/z 152 (M+H)⁺.

5 Intermedio 37

3-[(3-Amino-4-fluoro-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo



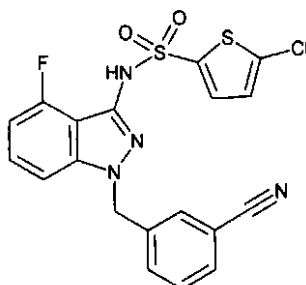
A una suspensión de hidróxido potásico molido (0,483 g, 8,60 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (15 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de 4-fluoro-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 36) (0,52 g, 3,44 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml). La solución de color rojo resultante se trató en una porción después de 10 minutos con bromuro de 3-cianobencilo (0,843 g, 4,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se vertió en agua (100 ml), formando una emulsión de color amarillo. Ésta se extrajo usando cloroformo (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua-salmuera (1:1) (100 ml), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío, proporcionando un aceite de color rojo (2,263 g). El residuo se aplicó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 80 min. Las fracciones 159-173 se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de

color amarillo el compuesto del título (0,77 g, 84%) CLEM (Sistema B) TR = 2,32 min, ES+ve m/z 267 (M+H)⁺.

Intermedio 38

5-Cloro-*N*-{1-[(3-cianofenil)metil]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-il}-2-

5 tiofenosulfonamida



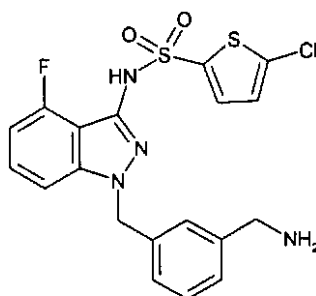
A una solución de 3-[(3-amino-4-fluoro-1*H*-indazol-1-il)metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 37) (695 mg, 2,61 mmol) en piridina anhidra (3 ml) enfriada en un baño de agua con hielo se le añadió gota a gota
 10 cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (567 mg, 2,61 mmol) durante 1 minuto y la mezcla de reacción se agitó en el baño de agua con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un aceite de color rojo
 15 oscuro (1,264 g). El aceite se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se empleó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano durante 60 min. Las fracciones 66-69 se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando una espuma de color blanco (540 mg),
 20 que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g sobre Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-10%

109

en diclorometano durante 60 min. Las fracciones 23-26 se evaporaron al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de una espuma de color blanco (493 mg, 42%). CLEM (Sistema B) TR = 3,01 min, ES+ve m/z 447/449 (M+H)+.

5 Intermedio 39

***N*-(1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**



A una solución enfriada en un baño de agua con hielo de 5-cloro-*N*-{1-
 10 [[(3-cianofenil)metil]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una
 preparación véase el Intermedio 38) (493 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano
 anhidro (7 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota durante 5
 min hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico) (2,76 ml, 2,76
 mmol). La reacción se agitó en el baño de agua con hielo durante 30 min y
 15 después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota más
 cantidad de hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico, 1 ml)
 durante 1 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La
 mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se inactivó (gota a
 gota con cuidado) con agua (10 ml). Después, la reacción se repartió entre una
 20 solución saturada de carbonato ácido sódico y metanol al 20% en
 diclorometano - gran cantidad de sólido de color blanco suspendido en la fase

acuosa. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color blanco (<20 mg). Producto no soluble en fase orgánica - la mayor parte del material soluble en fase acuosa o suspendida en fase acuosa. Se añadió metanol a la fase acuosa conservada

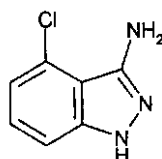
5 hasta que se formó una solución de color blanquecino opaca - se empleó sobre dos cartuchos de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionados con metanol de 50 g. Los cartuchos se lavaron con metanol y después se diluyeron usando amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones de amoníaco 2 M en metanol de cada cartucho se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando un

10 sólido de color amarillo pálido (480 mg), que se absorbió sobre Florisil (60-100 de malla), se empleó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-25% en diclorometano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida, dando *el compuesto del título* (284 mg, 57%)

15 en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema B) TR = 1,67 min, ES+ve m/z 451/453 (M+H)⁺.

Intermedio 40

4-Cloro-1H-indazol-3-amina



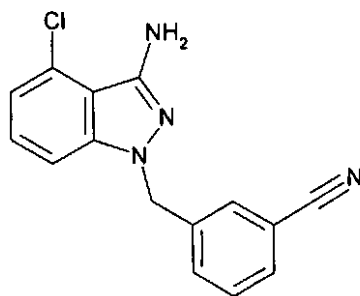
20 A una solución de 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (ABCR) (3 g, 19 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se le añadió hidrazina hidrato (3,74 ml, 77 mmol). La reacción se calentó a 90°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con acetona

M

(20 ml) y se dejó en reposo durante 19 horas. La mezcla se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color naranja/pardo, que se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y diclorometano. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color pardo, que se absorbió sobre Florisil (60-100 de malla), se empleó sobre un cartucho SPE de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-10% metanol en diclorometano durante 60 min. Las fracciones 24-29 se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (2,14 g, 66%) CLEM (Sistema B) TR = 1,58 min, ES+ve m/z 168 (M+H)⁺.

Intermedio 41

3-[(3-Amino-4-cloro-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo

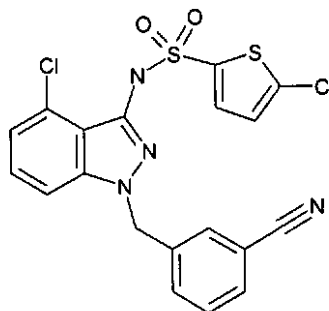


A una suspensión de hidróxido potásico molido (421 mg, 7,50 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de 4-cloro-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 40) (503 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (15 ml). Después de 30 minutos, se añadió en una porción bromuro de 3-cianobencilo (Aldrich) (735 mg, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), formando

una emulsión de color amarillo/pardo. Ésta se extrajo usando cloroformo (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua:salmuera (1:1) (200 ml), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío, proporcionando un aceite de color pardo. El aceite se aplicó sobre un
 5 cartucho SPE de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 100% en ciclohexano durante 80 min. Las fracciones 32-34 se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino (216 mg, 25%). CLEM (Sistema B) TR = 2,51 min, ES+ve m/z 283
 10 $(M+H)^+$.

Intermedio 42

5-Cloro-*N*-(4-cloro-1-[(3-cianofenil)metil]-1*H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida

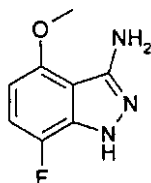


15 A una solución de 3-[(3-amino-4-cloro-1*H*-indazol-1-il)metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 41) (201 mg, 0,711 mmol) en piridina anhidra (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (154 mg, 0,711 mmol) y la mezcla de
 20 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se

evaporó al vacío, proporcionando un aceite de color rojo oscuro. Éste se
 disolvió en el mínimo volumen de diclorometano, se aplicó sobre un cartucho
 SPE de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II
 usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano durante 60
 5 min. Las fracciones 149-154 se combinaron y se evaporaron al vacío,
 proporcionando un sólido de color blanco (90 mg). Las fracciones 155 y 156 se
 combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando un sólido de color
 amarillo (78 mg) que se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó
 adicionalmente por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas (columna Sunfire
 10 C18 de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno a temperatura
 ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de
 ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en
 acetonitrilo) durante 25 min. Las fracciones apropiadas se evaporaron al vacío,
 proporcionando un sólido de color blanco (5 mg) que se combinó con el primer
 15 sólido de color blanco, dando *el compuesto del título* (95 mg, 29%) CLEM
 (Sistema B) TR = 3,01 min, ES+ve m/z 463/465 (M+H)⁺.

Intermedio 43

7-Fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



20 A una suspensión de 2-[7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-1H-
 isoindolo-1,3(2H)-diona (para una preparación véase el Intermedio 13) (1,36 g,
 4,37 mmol) en etanol (15 ml) a 0°C (baño de agua con hielo) se le añadió gota
 a gota hidrazina hidrato (0,638 ml, 13,11 mmol). El baño de agua con hielo se

My

retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 40 min más. Durante este tiempo la mezcla de reacción se volvió muy viscosa. A la reacción se le añadió acetona (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente

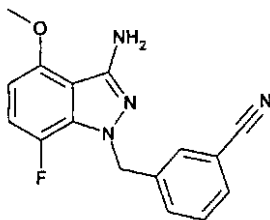
5 durante una noche. El sólido se retiró por filtración y se lavó con acetona (x 2). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El sólido se trituro en ciclohexano-acetato de etilo (2:1; ~25 ml) y después se recogieron por filtración, dando el compuesto del título (479 mg, 60%) en forma de un polvo de color pardo claro. CLEM (Sistema A) TR = 0,69 min, ES+ve m/z 182 (M+H)⁺. El

10 filtrado se concentró y el aceite resultante se cargó en diclorometano (y una cantidad mínima de metanol) sobre un cartucho de sílice de 70 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando otro extracto *del producto*

15 *requerido* (316 mg, 40%) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (Sistema A) TR = 0,62 min, ES+ve m/z 182 (M+H)⁺.

Intermedio 44

3-**{[3-Amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}benzonitrilo**

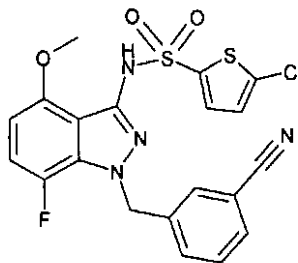


20 A una suspensión fina de hidróxido potásico molido (566 mg, 10,09 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de 7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina

(para una preparación véase el Intermedio 43) (727 mg, 4,01 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Después de 5 min, la solución de color pardo resultante se trató con 3-(clorometil)benzonitrilo (730 mg, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después la mezcla se vertió en agua, formando una emulsión. Ésta se extrajo con DCM y los extractos combinados se lavaron con agua y se pasaron a través de una frita hidrófoba. El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), después se combinaron con los extractos de DCM iniciales y se concentraron al vacío, dando un aceite de color pardo. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el producto requerido (665 mg, 56%) en forma de un polvo de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 45

5-Cloro-N-[1-[(3-cianofenil)metil]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

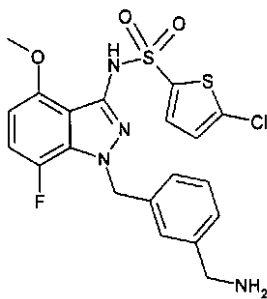


A una solución de 3-[[3-amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 44) (665 mg,

2,24 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (0,300 ml, 2,24 mmol) seguido de piridina (2 ml). La solución de color amarillo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (0,100 ml) y la reacción se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, dando un aceite de color rojo intenso. Este residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (323 mg, 30%) en forma de un polvo de color amarillo pálido. CLEM (Sistema A) TR = 1,2 min, ES+ve m/z 476/478 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Intermedio 46

***N*-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**



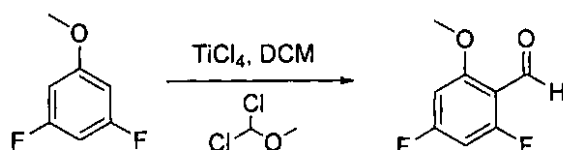
Se disolvió 5-cloro-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 45) (600 mg, 1,26 mmol) en THF (13 ml) y se agitó en un baño de hielo.

Después, la solución se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico) (0,881 ml, 0,881 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. A la reacción se le añadieron gota a gota seis porciones más de hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico, 0,126 ml a la vez) y se agitó durante un día más. La reacción se interrumpió con una solución de NaOH 2 M (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) antes de que se secara sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de ácido sulfónico acondicionado con metanol (SCX-2) de 50 g. El cartucho se lavó con metanol y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones de amoníaco se evaporaron, dando una goma de color pardo (100 mg). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara al vacío, dando una goma de color pardo (60 mg). La fase acuosa se extrajo de nuevo 3:1 de cloroformo-isopropanol (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara al vacío, dando 40 mg más. Los sólidos en la fase acuosa se recogieron por filtración. El sólido se disolvió en metanol y se filtraron para retirar cualquier material insoluble. El filtrado se evaporó al vacío, dando un extracto más de 300 mg. Los extractos combinados se disolvieron en metanol y se cargaron sobre un cartucho de ácido sulfónico pre-condicionado con metanol de 50 g (SCX-2). El cartucho se lavó con metanol y después se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones de amoníaco se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* en forma de una goma de color pardo (220 mg) CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 481/483

(M+H)⁺.

Intermedio 47

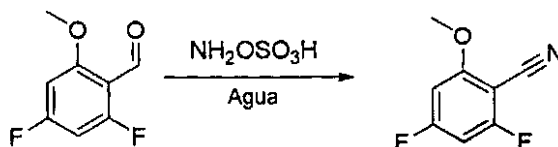
2,4-Difluoro-6-metoxibenzaldehído



- 5 Se cargó 3,5-difluoroanisol (50 g, 0,35 mol) a un matraz de 3 bocas equipado con un termómetro, embudo de adición por goteo y un burbujeador de argón. Se añadió diclorometano (200 ml) y la solución se enfrió en agua con hielo. Se añadió gota a gota cloruro de titanio (IV) (61,5 ml, 0,56 mol) (15 min) seguido de la adición gota a gota de α,α -diclorometil metil éter (31,5 ml, 0,35
- 10 mol) para que la temperatura se mantuviera a $<10^{\circ}\text{C}$ (aprox. 20 min). La reacción se agitó en agua con hielo durante 140 min más, se vertió en agua con hielo (1 l) y después se extrajo tres veces con DCM. Las soluciones orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando el Versaflash (cartucho de
- 15 SiO_2 de 80 x 300 mm, gradiente de DCM en EtOAc al 5%) en 7 extractos separados, dando el compuesto del título (34,5 g, 57%) en forma de un sólido de color naranja.

Intermedio 48

2,4-Difluoro-6-metoxibenzonitrilo



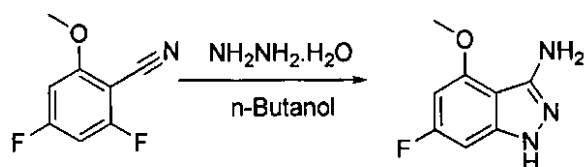
20

Se cargaron 2,4-difluoro-6-metoxibenzaldehído (para una preparación

véase el Intermedio 47) (34,5 g, 0,20 mol) y ácido hidroxilamina-o-sulfónico (24,95 g, 0,22 mol) en un matraz de fondo redondo. Se añadió agua (500 ml) y la suspensión se calentó a 110°C durante 3 h. Después de que el análisis por TLC mostrara que la reacción se había completado, se enfrió en agua con hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se secaron (MgSO₄), se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida seca (eluyente DCM), dando *el compuesto del título* (32,05 g, 95%) en forma de un sólido de color rosa pálido.

Intermedio 49

10 6-Fluoro-4-metoxi-1*H*-indazol-3-amina

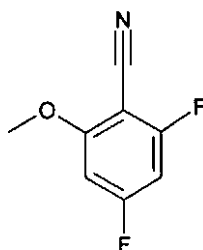


Se suspendió 2,4-difluoro-6-metoxibenzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 48) (29,2 g, 0,17 mol) en *n*-butanol (250 ml) y se añadió hidrazina hidrato (16,6 ml, 0,34 mol). La suspensión se calentó a 110°C durante 19 h y después a 115°C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar y se formó un sólido durante una noche. El sólido se recogió por filtración y se lavó con *n*-butanol. El sólido es en su mayor parte un subproducto de aril hidrazina (sin ciclizar o regioisómero). El filtrado se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno, dando 15,6 g del producto en bruto (al 84% por CLEM). El producto en bruto se recogió en ~400 ml de agua, ~5 ml de AcOH y ~350 ml de acetato de etilo y cualquier material insoluble se descartó. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (75 ml, 55°C) y se añadió heptano (20 ml).

El sólido se recogió por filtración y se lavó con heptano. Esto se repitió dos veces, dando *el compuesto del título* (6,7 g, 21%) en forma de un sólido de color púrpura.

Intermedio 49 - Preparación alternativa

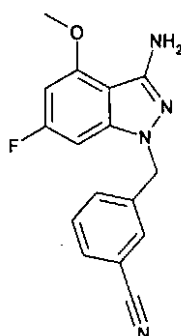
- 5 A una solución de una mezcla 1:1 de 2,4-difluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 50) (5,15 g, 30,4 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota hidrazina hidrato (5,91 ml, 122 mmol). La reacción se agitó a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con acetona (20 ml) y se
- 10 dejó en reposo durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío, proporcionando un sólido de color pardo,
- 15 que se absorbió sobre Florisil y se purificó sobre un cartucho de sílice de 100 g eluyendo con B al 0-100% en A, siendo A CHCl_3 puro y siendo B un MeOH al 10% en CHCl_3 durante 60 min. Las fracciones más puras se combinaron y se evaporaron al vacío, y el residuo se cargó en una mezcla DMSO-MeOH 1:1 y se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa (C18) sobre un
- 20 cartucho de 330 g eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (que contenía NH_3 al 0,1%)-agua (que contenía NH_3 al 0,1%) partiendo del 5 al 35% durante 3 VC, después del 35 al 55% en 8 VC y del 55 al 85 durante 4 VC. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (1,1 g, 20%) en forma de un sólido de color pardo pálido CLEM (Sistema
- 25 A) TR = 0,58 min y 0,59 min, ES+ve m/z 182 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 50**2,4-Difluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo y 2,6-difluoro-4-(metiloxi)benzonitrilo**

Una solución de 2,4,6-trifluorobenzonitrilo (10 g, 63,7 mmol) en metanol
 5 (30 ml) se trató gota a gota a 0°C con una solución al 30% de metóxido sódico
 en metanol (12,13 ml, 63,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura
 ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el sólido en
 bruto obtenido se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase
 orgánica se separó y una fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc
 10 (100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y
 salmuera (100 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron
 a presión reducida. La muestra se cargó en ciclohexano y diclorometano (1:1)
 sobre un cartucho de sílice de 750 g y se purificó por cromatografía sobre
 Flashmaster II eluyendo con metil *terc*-butil éter al 0-100%-ciclohexano durante
 15 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío,
 dando una mezcla del producto esperado (2,4-difluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo)
 y su regioisómero (2,6-difluoro-4-(metiloxi)benzonitrilo) (1:1) CLEM (Sistema A)
 TR = 0,92 min, 0,95 min, ES+ve m/z 170 (M+H)⁺.

Intermedio 51

20 **3-[[3-Amino-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo**

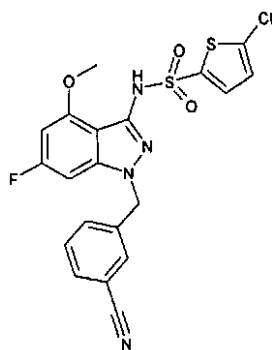


Se pulverizó hidróxido potásico (puro al 85%, 0,84 g, 12,7 mmol), se
añadió a DMSO (25 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió una
solución de una mezcla 1:1 de 6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina y
5 regioisómero 4-fluoro-6-(metiloxi) (1,085 g, 6 mmol) en DMSO (5 ml) y la
mezcla se agitó durante 5 min. El color de la mezcla de reacción se volvió a
rojo oscuro. Se añadió 3-(clorometil)benzonitrilo sólido (1,0 g, 7,1 mmol) y la
mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se trató con HCl 2
M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con
10 agua (4 veces) y una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El
residuo se disolvió en DCM y MeOH y se pre-absorbió sobre Florisil (5 g). El
compuesto pre-absorbido se puso sobre dos cartuchos de sílice de 100 g y se
purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato
de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas (TR
15 = 48 min) se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título
impuro en forma de un sólido de color naranja. Esto requería purificación
adicional, se pre-absorbió sobre Florisil y se purificó por cromatografía sobre
Flashmaster de sílice de 100 g usando un gradiente de acetato de etilo al 0-
100%-ciclohexano durante 100 min. Las fracciones apropiadas (TR = 46-70
20 min) se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título*

(362 mg, 20%) en forma de un sólido de color amarillo: CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 297 (M+H)⁺, RMN δ (CDCl₃) 7,57-7,53 (1H, m), 7,43-7,38 (3H, m), 6,37 (1H, dd, J 10, 2 Hz), 6,15 (1H, dd, J 12, 2 Hz), 5,23 (2H, s), 4,45 (2H, a), 3,94 (3H, s).

5 Intermedios 52 y 53

5-Cloro-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 52) y 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 53)



10

Se añadió una suspensión de 3-[[3-amino-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 51) (362 mg, 1,22 mmol) en cloroformo (6 ml) y piridina (2 ml) a cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (398 mg, 1,83 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se

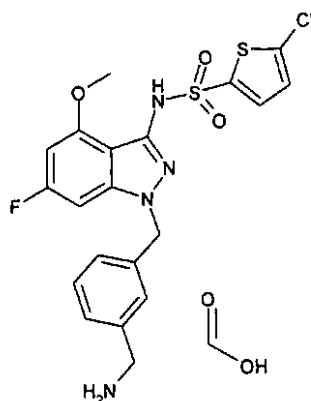
15 agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y una solución de HCl 2 M. La fase orgánica se lavó tres veces con HCl, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. La goma residual (1 g) se disolvió en cloroformo, se aplicó sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por

20 100%-ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y

se evaporaron al vacío, dando el Intermedio 52 (260 mg, 45%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min, ES+ve m/z 477/479 (M+H)⁺. Se combinaron menos fracciones polares y se evaporaron, dando 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 53) (53 mg, 7%) CLEM (Sistema A) TR = 1,42 min, ES+ve m/z 657/659 (M+H)⁺.

Intermedio 54

Sal del ácido fórmico de *N*-[1-[(3-(Aminometil)fenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



10

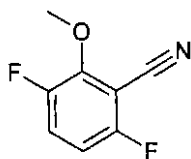
Una solución de 5-cloro-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 52) (260 mg, 0,54 mmol) en THF (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató en atmósfera de nitrógeno con una solución de hidruro de litio y aluminio en éter (1 M, 0,38 ml). Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución 2 M de NaOH (1 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. Después, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la solución orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se aplicó a un cartucho de

15

intercambio iónico SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de amoniaco acuoso al 10% en MeOH. La solución de amoniaco se evaporó a presión reducida, dando un producto impuro en forma de un sólido de color amarillo (100,2 mg). El sólido se trató con HCl 2 M y se añadió cloroformo. Se formó una emulsión que se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (2 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A) recogiendo la fracción con un TR = 6 min. El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (53 mg, 18%) en forma de la sal formiato. CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 481/483 (M+H)⁺.

Intermedio 55

3,6-Difluoro-2-metoxi-benzonitrilo

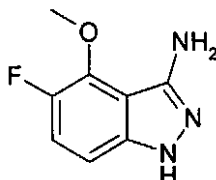


Se trató en porciones metanol (600 ml) con sodio (Alfa, 16,1 g, 0,702 g, 1,05 equiv.). La solución de metóxido sódico se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución de 2,3,6-trifluorobenzonitrilo (Matrix, 105 g, 0,699 mol) en metanol (600 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la retirada del metanol a presión reducida. El residuo se repartió entre éter dietílico (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se retiró, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. Éste se purificó por destilación usando una columna de vigreux de 15,24 cm (6") a 20 mmHg, baño de aceite a 160°C, temperatura del cabezal a 120°C, dando *el*

compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (108 g, 91%)

Intermedio 56

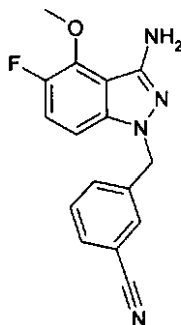
5-Fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina



- 5 Una mezcla de 3,6-difluoro-2-metiloxibenzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 55) (30 g, 184 mmol) en etanol (300 ml) se hizo reaccionar con hidrazina monohidrato (Alfa, 89 ml, 1,84 mol, 10 equiv.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió sílice que después se evaporó
- 10 a sequedad. Después, la mezcla de reacción en bruto pre-absorbida se purificó por cromatografía eluyendo con petróleo a EtOAc (etapas del 10%, 500 ml por etapa), dando *el compuesto del título* (8,4 g, 25%) en forma de un sólido de color amarillo.

Intermedio 57

- 15 3-[[3-Amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo

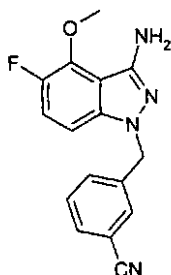


Se trató hidróxido potásico finamente molido (6,59 g, 118 mmol, 2,5

equiv.) con DMSO (100 ml). A éste se le añadió 5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina (para preparaciones véase el Intermedio 56) (8,5 g, 47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. A la mezcla de color rojo se le añadió en una porción de 3-clorometil benzonitrilo (8,9 g, 59 mmol, 1,25 equiv.). Se observó una pequeña exotermia de ~5°C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 25 minutos antes del vertido en agua (600 ml) y la extracción con cloroformo (400 ml). El producto acuoso se extrajo de nuevo con cloroformo (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3 x 500 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. Éste se cargó en seco sobre sílice y se cromatografió eluyendo con petróleo al 20% hasta EtOAc al 70%-petróleo. El material se obtuvo de forma impura, por lo que se cromatografió de nuevo en una columna de succión. El material impuro se cargó en DCM y se eluyó con DCM hasta EtOAc al 30%-DCM, dando el compuesto del título (8,25 g, 48%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve *m/z* 297 (M+H)⁺.

Intermedio 58

3-[[3-Amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo

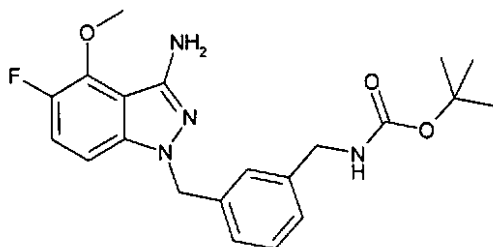


A una solución de 3-[[3-amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 57) (470 mg,

1,59 mmol) en DCM seco (3 ml) y piridina (1 ml, 12 mmol) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (517 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y ácido clorhídrico 2 M (15 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se pasaron a través de una frita hidrófoba y después se concentraron al vacío, dando un aceite de color rojo oscuro. Éste se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (206 mg, 27%) en forma de un polvo de color pardo pálido. CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min ES+ve *m/z* 477/479 (M+H)⁺.

Intermedio 59

15 **[[3-([3-Amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

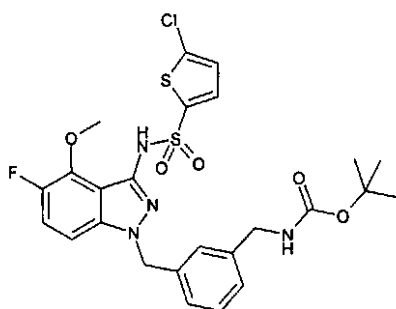


Se disolvieron 3-[[3-amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 58) (5 g, 16,9 mmol), cloruro de níquel (II) (4,37 g, 33,7 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,52 g, 25,3 mmol) en una mezcla de THF (75 ml) y metanol (113 ml). La reacción se enfrió a -10°C y a la reacción se le añadió en porciones borohidruro

sódico (4,47 g, 118 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM no mostró material de partida restante, por lo que la mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un residuo de color negro. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó 3 veces con agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara al vacío, dando un residuo (5,5 g). Se disolvió una porción de 500 mg del residuo en diclorometano, se cargo sobre un cartucho de sílice de 20 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó. El residuo restante se disolvió en diclorometano y se cargó sobre dos cartuchos de sílice de 100 g y se purificó sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó. Los productos de las tres columnas se combinaron, dando el compuesto del título (4,4 g, 65%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,08 min, ES+ve m/z 401 (M+H)⁺.

Intermedio 60

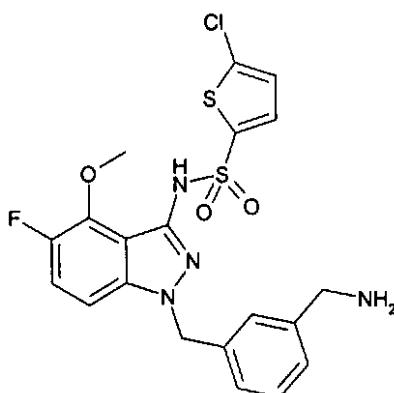
[[3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió [(3-[[3-amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 59) (3,4 g, 8,49 mmol) en una mezcla de diclorometano (14 ml) y piridina (21 ml) y la reacción se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El análisis por CLEM mostró el material de partida restante, por lo que a la mezcla de reacción se le añadió una porción más de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (0,461 g, 2,12 mmol) y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (3 x 250 ml). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó, dando *el compuesto del título* (2,7 g, 55%) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (Sistema A) TR = 1,27 min, ES+ve m/z 581/583 (M+H)⁺.

Intermedio 61

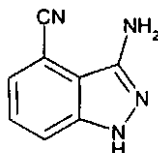
***N*-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**



Se disolvió [(3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 60) (2,7 g, 4,65 mmol) en diclorometano (20 ml). A la reacción se le añadió ácido trifluoroacético (5,00 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un residuo de color púrpura. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (70 g). El cartucho se lavó bien con metanol, seguido de HCl en metanol, después con metanol y finalmente con amoníaco en metanol. Las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío, dando un sólido de color blanquecino, que se disolvió en DMSO, se filtró y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (70 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del título* (1 g, 45%) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (Sistema A) TR = 0,84 min, ES+ve m/z 481/483 (M+H)⁺.

Intermedio 62

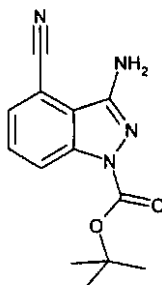
3-Amino-1H-indazol-4-carbonitrilo



Se disolvió 3-fluoro-1,2-bencenodicarbonitrilo (APIN) (5 g, 34,2 mmol) en etanol (80 ml) y a la solución se le añadió hidrazina monohidrato (4,98 ml, 103 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante una noche. La mezcla de
 5 reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml). Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (4,7 g, 87%) en forma de un sólido de
 10 color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 0,53 min, ES+ve m/z 159 (M+H)⁺.

Intermedio 63

3-Amino-4-ciano-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

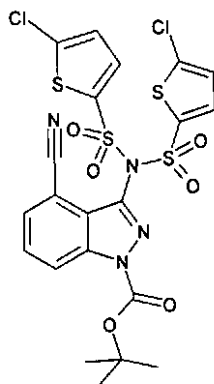


Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,13 g, 32,7 mmol) en
 15 diclorometano (150 ml) a una solución de 3-amino-1*H*-indazol-4-carbonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 62) (4,7 g, 29,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,726 g, 5,94 mmol) y trietilamina (8,28 ml, 59,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y se agitó durante 0,5 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis por CLEM no mostró material de partida restante, por lo que la mezcla

de reacción se concentró al vacío, dando un residuo que se repartió entre DCM (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lavó dos veces más con agua (250 ml) y una vez con salmuera (200 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (4,3 g, 56%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Sistema A): TR = 0,94 min, ES+ve m/z 259 (M+H)⁺.

Intermedio 64

3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-ciano-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



10

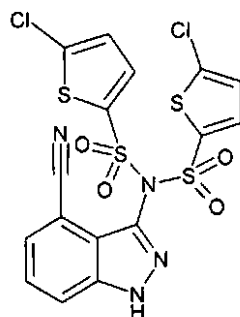
Se disolvió 3-amino-4-ciano-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 63) (4,3 g, 16,65 mmol) en una mezcla de diclorometano (40 ml) y piridina (40 ml). A la solución se le añadió cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (7,23 g, 33,3 mmol) y se agitó a 45°C en atmósfera de nitrógeno durante 60 h. El análisis por CLEM mostró aprox. el 30% de material de partida restante, por lo que a la reacción se le añadió más cantidad de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (3,5 g, 16,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM no mostró cambio en el producto, por lo que la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM

15

(200 ml) y se lavó 3 veces con agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo (10 g) se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice de 750 g y se purificó por cromatografía sobre el sistema Companion usando un gradiente de acetato de etilo al 0-25%-DCM. Las fracciones apropiadas se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (5,8 g, 56%) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (Sistema A) TR = 1,45 min, ES+ve m/z 636/638 ($M+NH_4$)⁺.

Intermedio 65

5-Cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-N-(4-ciano-1H-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida

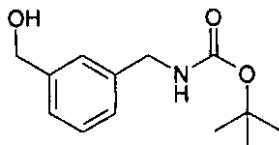


Se disolvió 3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-ciano-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 64) (5,6 g, 9,04 mmol) en una mezcla de diclorometano (44 ml) y ácido trifluoroacético (11 ml) y se agitó durante 40 min. El análisis por CLEM mostró material de partida restante, por lo que la reacción se dejó en agitación durante 30 min más. El análisis por CLEM no mostró material de partida restante, por lo que la mezcla se evaporó al vacío, dando un sólido de color crema (5,7 g). Una porción de este sólido (1 g) se absorbió sobre Florisil y se cargó sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min.

Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (400 mg, 9%). El resto del residuo se disolvió en THF y se cargó sobre un cartucho pre-acondicionado de 360 g C18 y se purificó sobre un gradiente de acetonitrilo al 50-99%-agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (1,6 g, 34%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,20 min, ES+ve m/z 536/538 ($M+NH_4$)⁺.

Intermedio 66

{[3-(hidroximetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



10

Se disolvieron 3-(hidroximetil)benzonitrilo (1 g, 7,51 mmol), Cloruro de níquel (II) (0,973 g, 7,51 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,28 g, 15,02 mmol) en una solución de metanol (48 ml) y THF (32 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió en porciones borohidruro sódico (1,989 g, 52,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla de reacción se evaporó al vacío, dando un residuo de color negro. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo (100 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporaran al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano

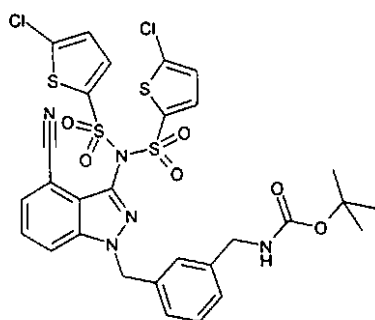
20

durante 80 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó, dando *el compuesto del título* (1,248 g, 70%) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min.

5 Intermedio 67

{3-[(3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



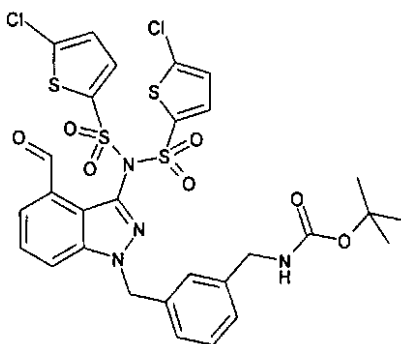
Se suspendieron 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-(4-ciano-1*H*-
 10 indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio
 65) (1,1 g, 2,118 mmol), trifenilfosfina (1,111 g, 4,24 mmol) y {[3-
 (hidroximetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación
 véase el Intermedio 66) (1,005 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se
 trataron con DIAD (0,824 ml, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se volvió
 15 homogénea y se agitó a 60°C durante 1 h. El análisis por CLEM no mostró
 material de partida restante, por lo que la solución se concentró al vacío y el
 residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase
 orgánica se lavó dos veces más con agua (100 ml) y una vez con salmuera
 (100 ml) antes de que se secara sobre sulfato de magnesio anhidro y se
 20 evaporó al vacío, dando un aceite de color amarillo (4 g). El residuo se disolvió
 en DCM y se cargó sobre dos cartuchos de sílice de 100 g y se purificó por

cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó, dando *el compuesto del título* (1,5 g, 96%) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,48 min, ES+ve m/z

5 755/757 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 68

((3-[(3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-formil-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



10 Se disolvió ((3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 67) (1,5 g, 2,031 mmol) en tolueno (5 ml) y se enfrió a -10°C. Se añadió DIBAL-H (4,06 ml, 6,09 mmol) durante 1 h, controlando la temperatura y manteniéndola a menos de 0°C. La reacción se agitó durante 75

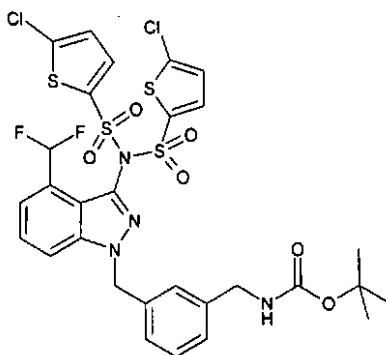
15 min y después se añadió más cantidad de DIBAL-H (1,354 ml, 2,031 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El análisis por CLEM mostró algo de material de partida restante, por lo que la reacción se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota DIBAL-H (0,677 ml, 1,015 mmol) y la reacción se agitó durante 90 min. El análisis por CLEM mostró sólo el 5% del material de partida

20 restante, por lo que la reacción se interrumpió con metanol, se acidificó a pH 3

con HCl 5 M y se neutralizó con NaOH 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó 3 veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml), antes de que se secase sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío, dando una espuma de color amarillo (1,4 g). Una porción de 5 éste (200 mg) se disolvió en DCM y se cargó sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 60 min. La muestra se degradó sobre la sílice y el resto del producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Intermedio 69

[(3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(difluorometil)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

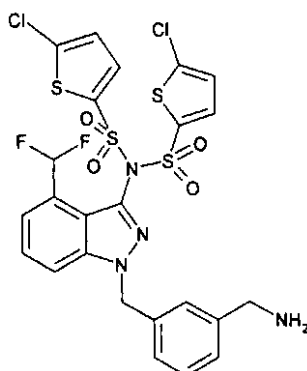


Se disolvió ((3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-formil-1H-
15 indazol-1-il)metil}fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 68) (400 mg, 0,539 mmol) en diclorometano (6 ml). A la solución se le añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (Aldrich) (0,107 ml, 0,809 mmol) y se agitó durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió una porción más de DAST (0,071 ml, 0,539 mmol) y se agitó durante una
20 noche. La mezcla de reacción se trató con agua (2 ml) y se agitó durante 15

min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó tres veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera (50 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo (200 mg) se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice del 50 g y se purificó por
 5 cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto del título (60 mg, 15%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,48 min, ES+ve m/z 780/782/784 (M+NH₄)⁺.

10 Intermedio 70

***N*-[1-{[3-(Aminometil)fenil]metil}-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-2-tiofenosulfonamida**

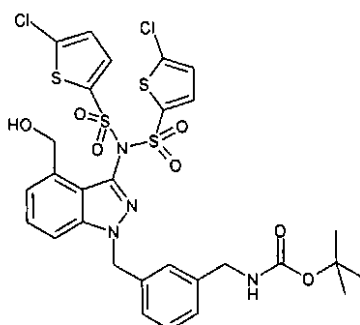


Se disolvió [(3-{[3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(difluorometil)-
 15 1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una
 preparación véase el Intermedio 69) (60 mg, 0,079 mmol) en diclorometano
 (0,5 ml) y a la solución se le añadió ácido trifluoroacético (0,125 ml) y se agitó
 durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró bajo corriente
 de nitrógeno y el residuo blanquecino se disolvió en metanol y se cargó sobre
 20 un cartucho de ácido sulfónico acondicionado con metanol (SCX-2) (10 g). El

cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del título* (26 mg, 54%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 663/665 (M+H)⁺.

5 Intermedio 71

[(3-[(3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(hidroximetil)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

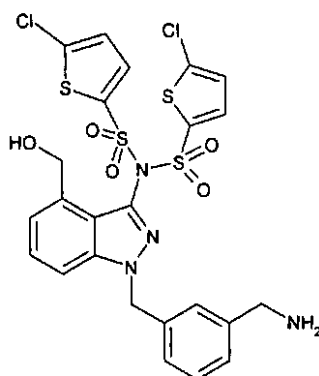


Se disolvió ((3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-formil-1H-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 68) (400 mg, 0,539 mmol) en metanol (3 ml) y a la solución se le añadió en porciones borohidruro sódico (30,6 mg, 0,809 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó 2 veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera (50 ml) antes de que se secase sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se combinaron

y el disolvente se evaporó, dando *el compuesto del título* (67 mg, 17%) en forma de una goma de color blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 1,35 min, ES+ve m/z 743/745 (M+H)⁺.

Intermedio 72

- 5 ***N*-[1-{{3-(Aminometil)fenil}metil}-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]-2-tiofenosulfonamida**

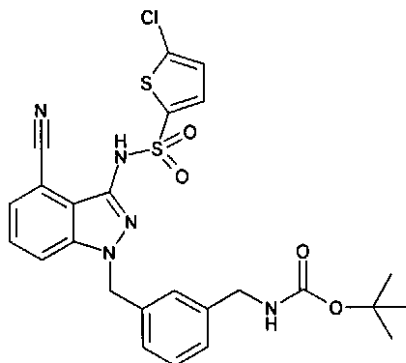


- Se disolvió [(3-{{3-{{bis[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil}metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 71) (93 mg, 0,125 mmol) en diclorometano (0,5 ml), a la solución se le añadió ácido trifluoroacético (0,125 ml) y se agitó durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de ácido sulfónico pre-acondicionado con metanol (SCX-2) (10 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del título* (53 mg, 66%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve m/z 643/645 (M+H)⁺.

Intermedio 73

- 20 **((3-[[3-{{[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-ciano-1*H*-indazol-1-**

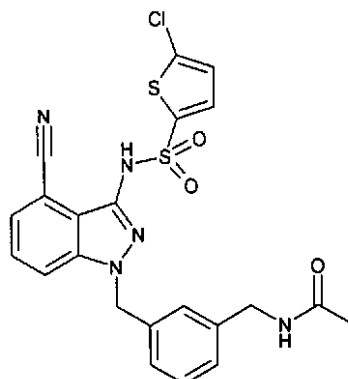
il)metil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió hidróxido sódico 2 M (54,8 ml, 40,6 mmol) a ((3-((3-((5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-ciano-1H-indazol-1-il)metil]fenil}metil)carbamato
 5 de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 68) (5,4 g, 7,3 mmol) disuelto en metanol (100 ml) y THF (20 ml) y la reacción se agitó a 45°C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el producto se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (150 ml) y salmuera (100 ml), se secaron pasando a través de una frita
 10 hidrófoba y se concentraron, proporcionando *el compuesto del título* en bruto en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min, ES+ve m/z 558/560 (M+H)⁺.

Intermedio 74

N-((3-((3-((5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-ciano-1H-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida
 15



Se añadió TFA (1 ml) a ((3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-ciano-1H-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 73) (630 mg, 1,13 mmol) en DCM (4 ml) y la

5 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por CLEM mostró que el grupo boc se había retirado y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM (7 ml), se añadieron trietilamina (1,573 ml, 11,29 mmol) y anhídrido acético (0,128 ml, 1,355 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La reacción se trató con agua (10 ml) y el

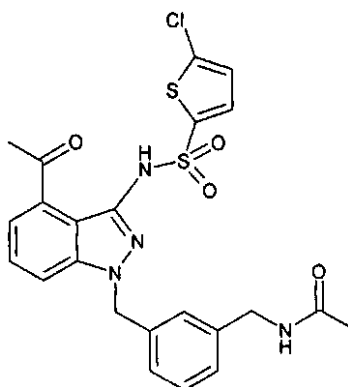
10 producto se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (0,57 g). El residuo se purificó por cromatografía sobre Flashmaster (cartucho de sílice de 20 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-100% en DCM

15 seguido de MeOH al 0-30% en DCM) y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 mg, 7%). Otras fracciones de la columna se combinaron y se concentraron, proporcionando un aceite de color amarillo, (0,25 g), que se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió carbonato potásico (300

mg) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 30 min. El análisis por CLEM mostró que uno de los dos grupos acetilo se había escindido, proporcionando más cantidad del producto deseado. La mezcla se concentró y se acidificó con HCl 2 N. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las
 5 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (5 ml), se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío, dando el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de Ácido fórmico
 10 (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (70 mg, 12%). CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 500/502 (M+H)⁺.

Intermedio 75

***N*-(3-[(4-Acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil)acetamida**
 15

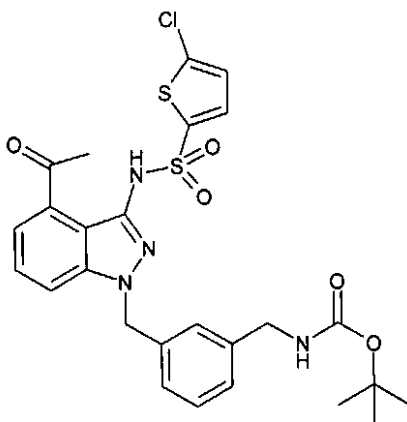


Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,176 ml, 0,528 mmol) a una solución en agitación de *N*-(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil)acetamida

(para una preparación véase el Intermedio 74) (44 mg, 0,088 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a temp. ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas. El análisis por CLEM mostró que todavía quedaba material de partida, por lo que se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,176 ml, 0,528 mmol) y se agitó a temp. ambiente durante una noche. El análisis por CLEM no mostró más material de partida restante. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió HCl 0,5 M (4 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dando *el compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 517/519 (M+H)⁺.

Intermedio 76

((3-[(4-Acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-1H-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



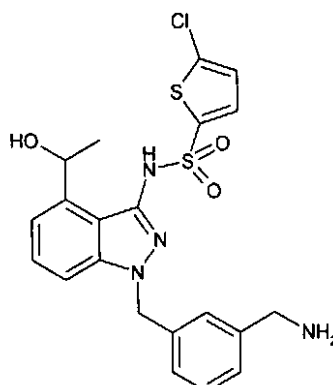
15

Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (1,792 ml, 5,38 mmol) a una solución en agitación de ((3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-ciano-1H-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 73) (1 g, 1,792

mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C. La reacción se calentó lentamente a temp. ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,896 ml, 2,69 mmol) y se agitó durante 1 hora más. El análisis por CLEM mostró que todavía quedaba material
5 de partida. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo y se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (1,792 ml, 5,38 mmol) y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente HCl 0,5 N (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
10 pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo (1,07 g) se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-25%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (550 mg, 53%) en forma de
15 un sólido de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,27 min, ES+ve *m/z* 575/577 (M+H)⁺.

Intermedio 77

***N*-[1-([3-(Aminometil)fenil]metil)-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**



Se añadió borohidruro sódico (20,52 mg, 0,543 mmol) a una solución en agitación de ((3-[(4-acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-1H-indazol-1-il)mét]fenil)mét]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el

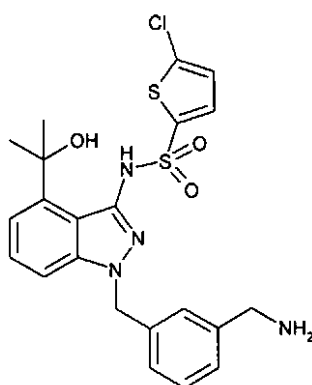
5 Intermedio 75) (260 mg, 0,452 mmol) en MeOH (5 ml) a 25°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 2 h. Aproximadamente ~2/3 del metanol se evaporaron al vacío y el residuo se trató lentamente con HCl 1 M (5 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita

10 hidrófoba y se concentraron, proporcionando un aceite de color amarillo. Al residuo se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) a 25°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La muestra en bruto se cargó directamente en un cartucho SPE de ácido sulfónico prelavado (MeOH) (SCX-2) (20 g). El cartucho SCX se lavó con 2 volúmenes de columna de MeOH y el

15 producto se recogió lavándolo con 3 volúmenes de columna de amoniaco 2 N en MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (235 mg, 91%). CLEM (Sistema A) TR = 0,77 min, ES+ve *m/z* 477/479 (M+H)⁺.

Intermedio 78

***N*-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**



Se añadió gota a gota lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3
 5 M en éter dietílico) (0,730 ml, 2,191 mmol) a una solución en agitación de ({3-
 [(4-acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-1*H*-indazol-1-
 il]metil]fenil]metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el
 Intermedio 76) (210 mg, 0,365 mmol) en THF (3 ml) a temp. ambiente. La
 reacción se agitó durante 2 h y después se añadió más cantidad de bromuro de
 10 metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,730 ml, 2,191 mmol) y se agitó
 durante una noche. El análisis por CLEM indicó el ión molecular 592 [M+1]
 correspondiente al alcohol deseado y que el material de partida co-eluyó con el
 producto. Se añadió HCl 1 N (5 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (15 ml x
 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita
 15 hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en HCl 4 N en
 dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y la reacción se agitó a temp. ambiente durante 1 h.
 La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2
 de 20 g eluyendo con metanol y amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones
 apropiadas de amoníaco se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el

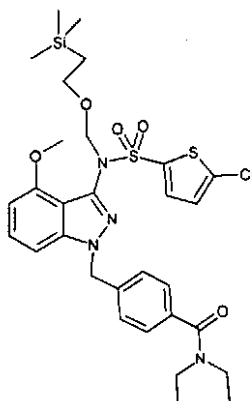
compuesto del título (168 mg, 76%) en forma de un aceite de color pardo.

CLEM (Sistema A) TR = 0,79 min, ES+ve m/z 491/493 (M+H)⁺.

Intermedio 79

4-{{3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-

5 (metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil)-N,N-dimetilbenzamida

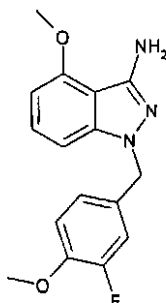


Una solución de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 8) (150 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-(clorometil)-N,N-dietilbenzamida (86 mg, 0,38 mmol) e hidróxido potásico (21,3 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se purificó por cromatografía usando un sistema Flash Master (máquina Solo), sobre un cartucho de sílice de 50 g, eluyendo con del 0 al 100% de A en B, siendo A una solución al 20% de EtOAC en DCM y siendo B DCM puro durante 60 min. La evaporación de las fracciones apropiadas dio el compuesto del título (125 mg, 60%) CLEM (Sistema A) TR = 1,52 min, ES+ve m/z

680/682(M+NH₄)⁺.

Intermedio 80

1-([3-Fluoro-4-(metiloxi)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina

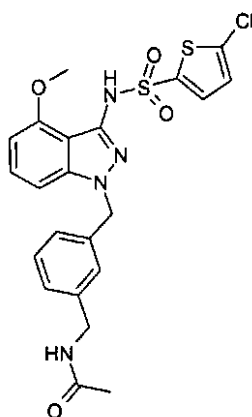


- 5 Se disolvieron 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (490 mg, 3 mmol) e hidróxido potásico (185 mg, 3,30 mmol) en DMSO (30 ml). La reacción se dejó en agitación durante 30 min, antes de que se añadiera 4-(bromometil)-2-fluoro-1-(metiloxi)benceno (657 mg, 3,00 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró antes de que se evaporara al vacío, proporcionando un aceite de color pardo. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo purificó de nuevo por cromatografía sobre sílice de 70 g usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (432 mg, 48%) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min,
- 10
- 15
- 20

ES+ve m/z 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

***N*-[1-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**



5

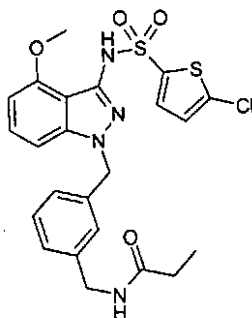
A clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (700 mg, 1,40 mmol) se le añadieron trietilamina (0,583 ml, 4,20 mmol) y DCM (3 ml), dando una suspensión. Se añadió gota a gota anhídrido acético (0,146 ml, 1,54 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ en agua (20 ml). La solución orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en MeOH-DMSO 1:1 y se purificó sobre una columna de sílice de fase inversa (C18) (330 g) usando un gradiente de MeCN del 5% al 80% (+ al 0,1% de NEt₃) en agua (pH = 10 con bicarbonato de amonio) durante la longitud de 14

columnas. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título (570 mg, 81%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,01 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 2-4 se prepararon de una manera similar a partir de
5 clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida y el anhídrido carboxílico apropiado:

Ejemplo 2

N-[[3-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]propanamida

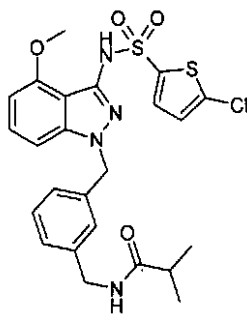


10

CLEM (Sistema A) TR = 1,07 min, ES+ve m/z 519/521 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

N-[[3-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-metilpropanamida

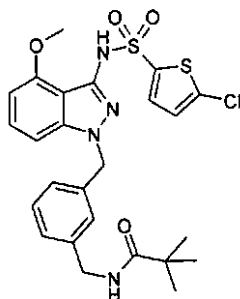


15

CLEM (Sistema A) TR = 1,13 min, ES+ve m/z 533/535 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

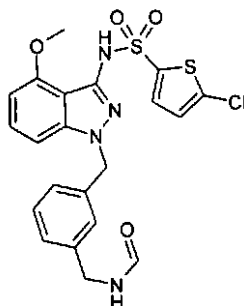
***N*-[1-([3-[[[5-Cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]metil]fenil)metil]-2,2-dimetilpropanamida**



- 5 CLEM (Sistema A) TR = 1,19 min, ES+ve m/z 547/549 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

5-Cloro-*N*-[1-([3-[[[formilamino]metil]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

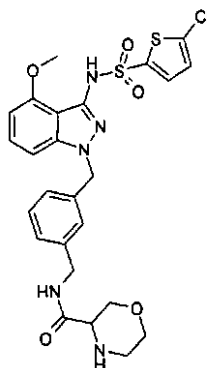


- 10 A una solución de ácido fórmico (5 μ l, 0,13 mmol) en DMF seca (0,3 ml) se le añadió TBTU (34,7 mg, 0,108 mmol) seguido de trietilamina (50,2 μ l, 0,360 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min antes de que se añadiera clorhidrato de *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-
- 15 tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (45 mg, 0,09 mmol). La mezcla de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente

durante una noche. El análisis por CLEM mostró muy poca reacción, por lo que se añadió más ácido (~0,25 ml) seguido de TBTU (~30 mg). Esta adición se repitió 3 veces más durante 20 h hasta que el análisis por CLEM tuvo más producto que MP. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (2 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (2 ml). El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, dando un aceite pálido que cristalizó después de un periodo de reposo. Éste se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna supelcosil ABZ + Plus eluyendo con un gradiente de MeCN-Agua (95:5 + Ácido fórmico al 0,05%) - Agua (+ Ácido fórmico al 0,1%). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (15,9 mg, 36%) en forma de un polvo de color amarillo pálido: CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 491/493 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 Ejemplo 6

Trifluoroacetato de *N*-[3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolincarboxamida



Una solución de ácido 3-morfolincarboxílico (121 mg, 0,523 mmol) en acetónitrilo (10 ml) se trató con HATU (199 mg, 0,523 mmol) y después con

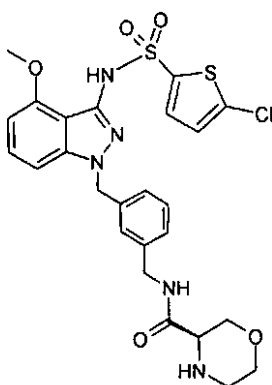
DIPEA (0,248 ml, 1,426 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se trató con clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (220 mg, 0,475 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y a éste se le añadió cloruro de hidrógeno (0,6 ml, 2,4 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 h. El análisis por CLEM indicó una mezcla de producto y material de partida (1:1). A la mezcla se le añadió más cantidad de cloruro de hidrógeno (0,6 ml, 2,4 mmol) y después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, el análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trató y se co-evaporó dos veces con DCM (20 ml). Las muestras se disolvieron en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) (x 4) y se purificaron por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna C18 convencional usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de TFA. El disolvente se evaporó al vacío, dando el producto del título en forma de la sal TFA (244,5 mg, 75%). CLEM (Sistema E) TR = 2,18 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 7-16 se prepararon de forma similar a partir de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida y el ácido carboxílico apropiado seguido de desprotección

con HCl.

Ejemplo 7

Clorhidrato de (3R)-N-[(3-{[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida



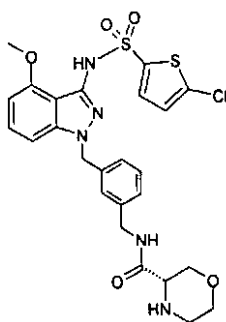
5

ClH

CLEM (Sistema D) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

Clorhidrato de (3S)-N-[(3-{[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida



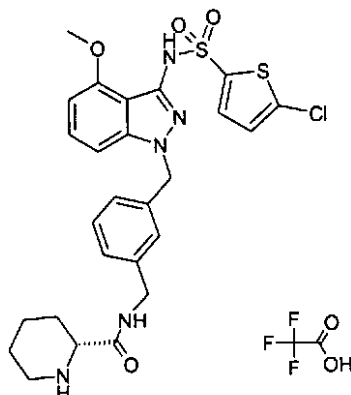
10

ClH

CLEM (Sistema D) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

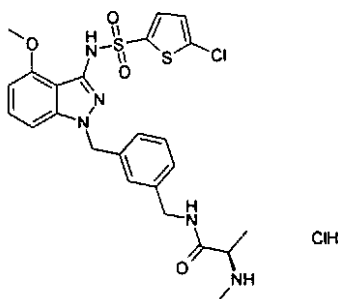
Sal trifluoroacetato de (2R)-N-[(3-{[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-piperidincarboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 2,13 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

Clorhidrato de *N*¹-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metil-D-alaninamida



CLEM (Sistema F) TR = 0,80 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

Clorhidrato de 3-amino-*N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2,2-dimetilpropanamida

CLEM (Sistema C) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Clorhidrato de *N*¹-[3-{{3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-

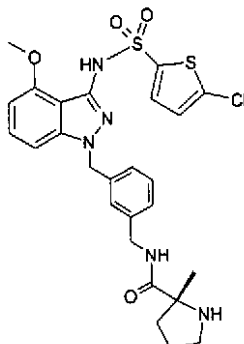
COc1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2)NS(=O)(=O)c4cc(Cl)cc45CNC(=O)CCN5

CIT

CLEM (Sistema C) TR = 0,78 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

***N*-[3-[[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-**

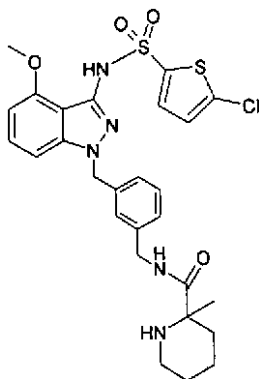
10 il]metil}fenil)metil]-2-metil-D-prolinamida



CLEM (Sistema C) TR = 2,21 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

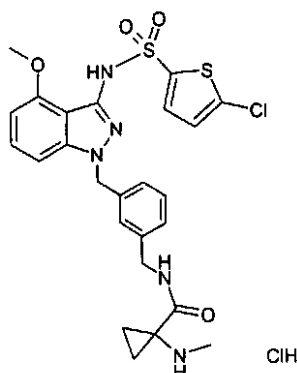
***N*-[3-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-metil-2-piperidincarboxamida**



CLEM (Sistema F) TR = 0,87 min, ES+ve m/z 588/590 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

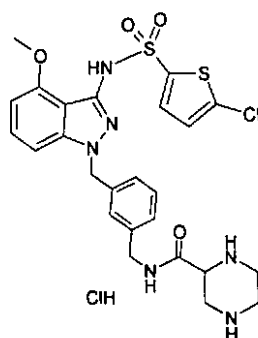
Clorhidrato de *N*-[3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1-(metilamino)ciclopropanocarboxamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,94 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

Clorhidrato de *N*-[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-piperazincarboxamida



CLEM (Sistema C) TR = 0,76 min, ES+ve m/z 575/577 (M+H)⁺.

Ejemplos 17-28

Procedimiento genérico para la acilación de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida en formato en serie usando HATU y la retirada de HCl del grupo protector Boc:

Se disolvió HATU (190 mg, 0,500 mmol) en DMF (2 ml) y se dispensó una alícuota (0,2 ml, 0,05 mmol) a cada monómero ácido (pesado previamente

0,049 mmol). Se añadió DIPEA (20 µl, 3 equiv.) a cada ácido, se tapó y se agitó para facilitar la dispersión. Se disolvió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (255 mg, 0,551 mmol) en DMF (2 ml), se dispensó una alícuota (0,2 ml, 0,044 mmol) y se añadió a

5 cada pocillo que contenía ácido. Las mezclas de reacción se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 72 h (durante el fin de semana por comodidad). Se añadió HCl 4 N en dioxano (100 µl) a cada pocillo, se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis por CLEM indicó que la reacción estaba incompleta, por lo tanto, se

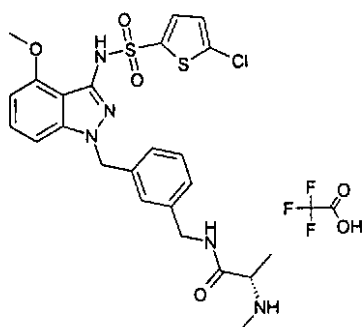
10 retiró la DMF mediante una corriente de nitrógeno (unidad de purga Radley) casi a sequedad, se añadió más cantidad de HCl 4 N en una solución de dioxano (500 µl) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 h más. A los residuos se les añadió DMSO (0,5 ml) y las soluciones se purificaron por AutoPrep Dirigida a Masas en una columna Sunfire C18 usando

15 Acetonitrilo-Agua con un modificador de TFA. El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando los productos requeridos.

Ejemplo 17

Trifluoroacetato de *N*¹-[[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-*N*²-metil-L-alaninamida

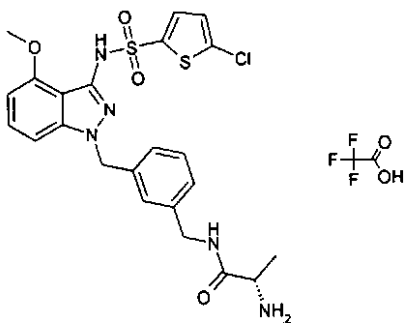
20



CLEM (Sistema A) TR = 0,83 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

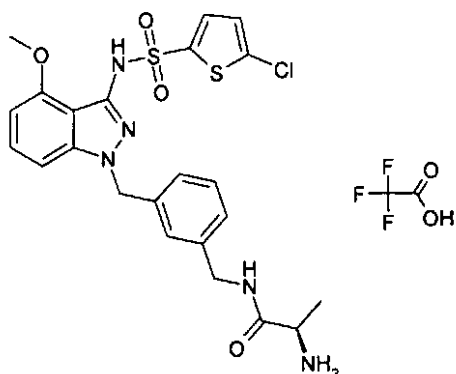
Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-alaninamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

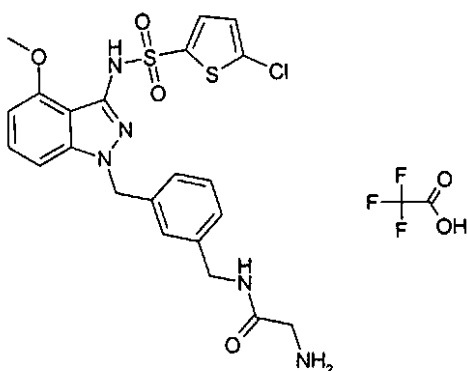
Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-alaninamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

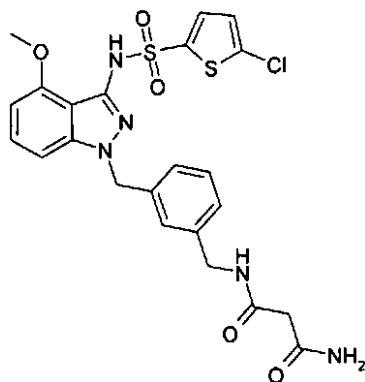
Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]glicinamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 520/522 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

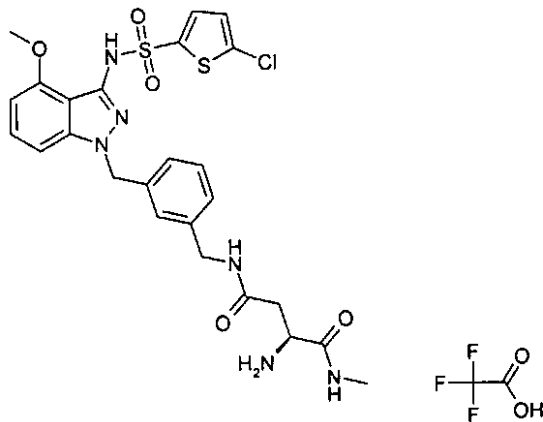
N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]propanodiamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,93 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

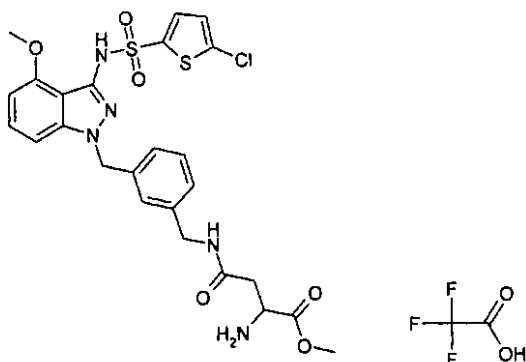
Trifluoroacetato de *N*⁴-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*¹-metil-L-aspartamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,79 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

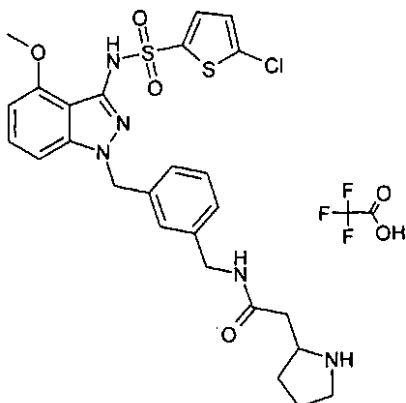
Trifluoroacetato de *N*⁴-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]asparaginato de metilo



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 592/594 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

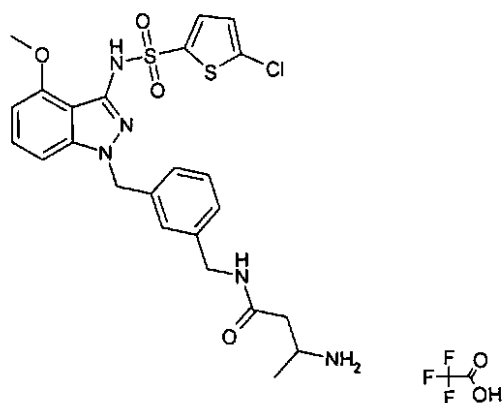
Trifluoroacetato de *N*-[(3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-
5 1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-(2-pirrolidinil)acetamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

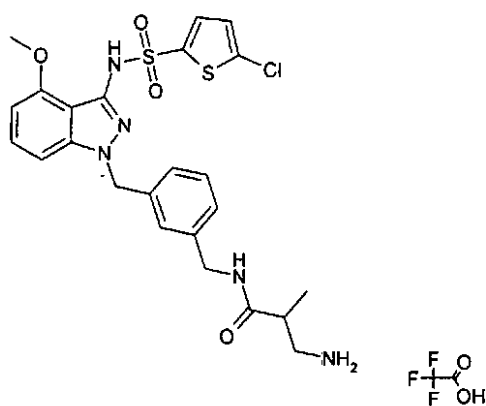
Trifluoroacetato de 3-amino-*N*-[(3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(
10 (metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]butanamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

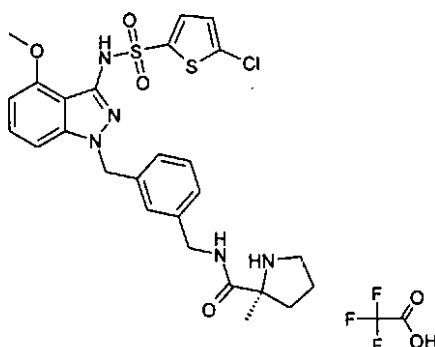
Trifluoroacetato de 3-amino-*N*-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metilpropanamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

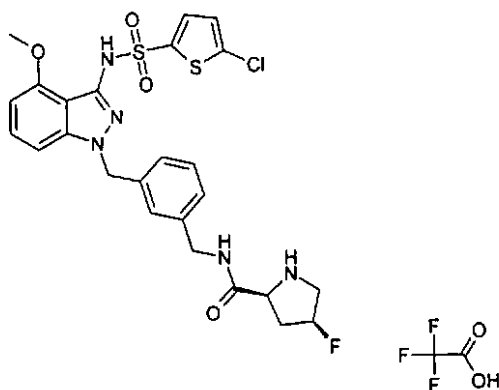
Trifluoroacetato de *N*-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metil-L-prolinamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,84 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

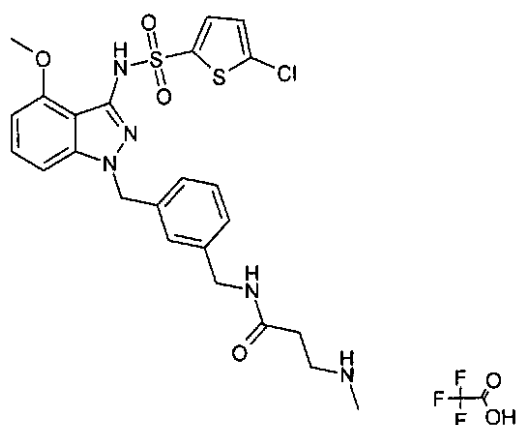
Trifluoroacetato de (4S)-N-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-4-fluoro-L-prolinamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 578/580 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

Trifluoroacetato de N¹-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-N³-metil-β-alaninamida

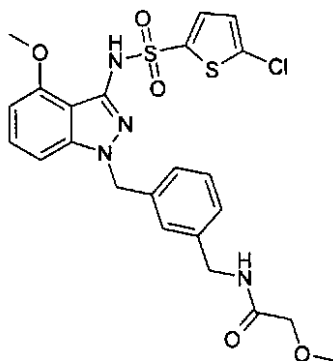


CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 30-43 se prepararon en formato en serie a partir de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida, HATU y el ácido carboxílico apropiado como anteriormente, pero no se necesitó desprotección, por lo tanto, no se trataron con HCl antes de la purificación:

Ejemplo 30

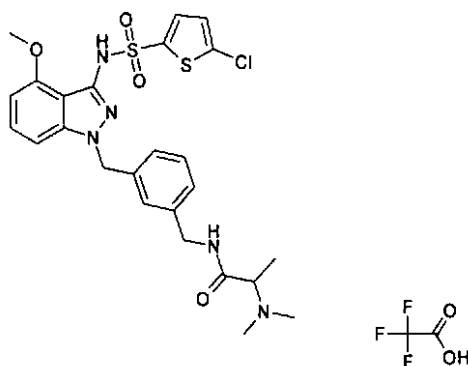
N-[[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-(metiloxi)acetamida



CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve m/z 535/537 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

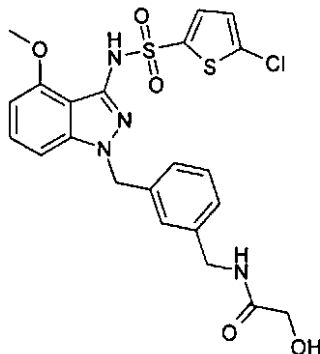
Trifluoroacetato de N^1 -[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]- N^2,N^2 -dimetilalaninamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,83 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 32

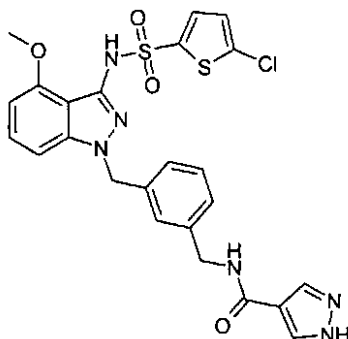
N -[3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-2-hidroxiacetamida



CLEM (Sistema E) TR = 2,50 min, ES+ve m/z 521/523 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 33

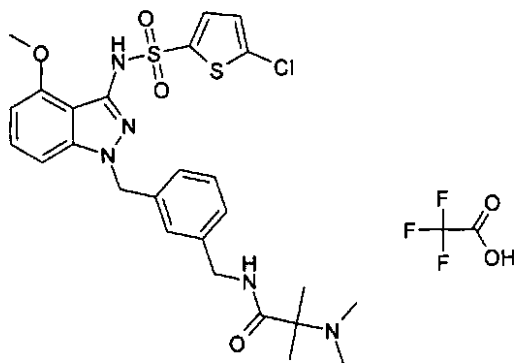
N -[3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 2,53 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

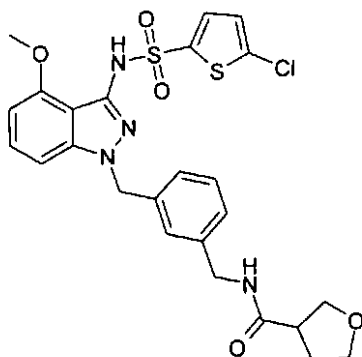
Trifluoroacetato de *N*¹-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²,*N*²,2-trimetilalaninamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,83 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

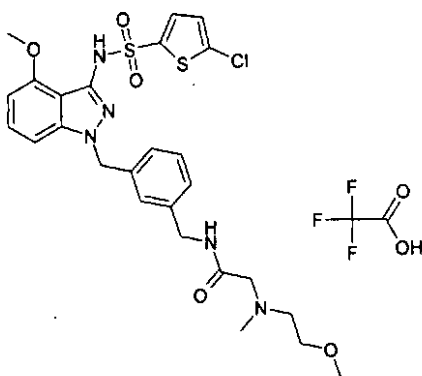
N-[3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]tetrahidro-3-furancarboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 2,69 min, ES+ve m/z 561/563 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

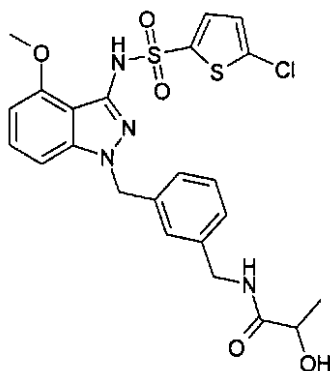
Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metil-*N*²-[2-(metiloxi)etil]glicinamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,87 min, ES+ve m/z 592/594 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

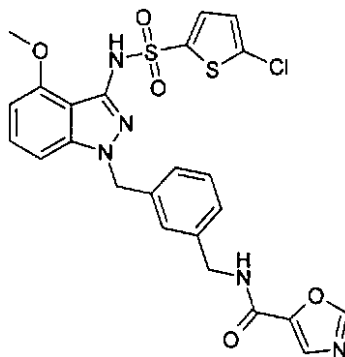
N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxipropanamida



CLEM (Sistema E) TR = 2,57 min, ES+ve m/z 535/537 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

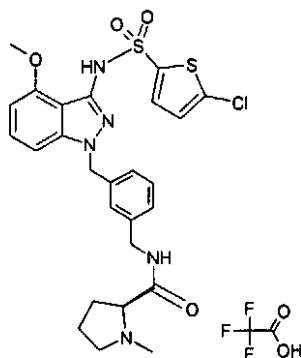
***N*-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida**



CLEM (Sistema E) TR = 2,59 min, ES+ve m/z 558/560 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

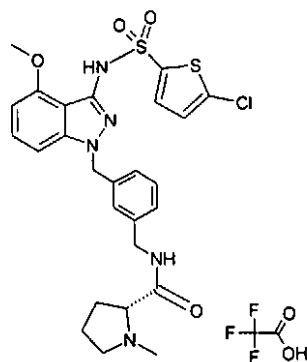
Trifluoroacetato de *N*-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1-metil-L-prolinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,94 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

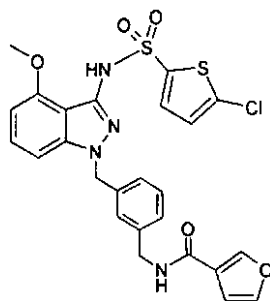
Trifluoroacetato de *N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-
5 1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1-metil-D-prolinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,95 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

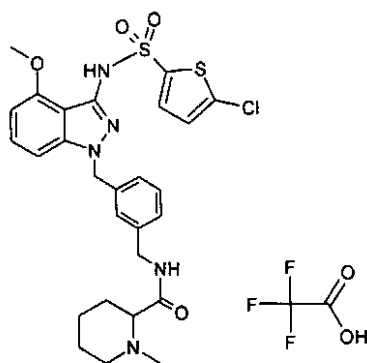
N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-
10 il]metil}fenil)metil]-3-furancarboxamida



CLEM (Sistema A) TR = 1,13 min, ES+ve m/z 556/558 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

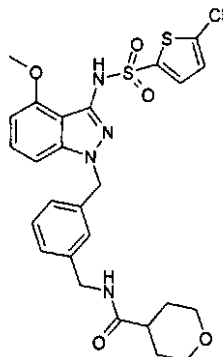
Trifluoroacetato de *N*-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-
5 1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1-metil-2-piperidincarboxamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 588/590 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

N-[3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida
10



CLEM (Sistema B) TR = 2,71 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplos 44-52

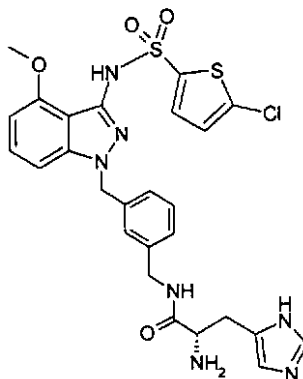
Procedimiento genérico para la acilación de *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida en formato en serie usando HATU y retirada del grupo protector Boc con TFA:

Se disolvió HATU (456 mg, 1,2 mmol) en DMF (1,2 ml) y se dispensó una alícuota (0,1 ml, 0,1 mmol) a cada monómero ácido (0,1 mmol pesado previamente). A cada ácido se le añadió DIPEA (40 µl, 2,2 equiv.), se tapó y se agitó durante 2 min para facilitar la dispersión. Se disolvió cloruro de *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (599 mg, 1,2 mmol) en DMF (2,4 ml), se dispensó alícuota (0,2 ml, 0,1 mmol) y se añadió a cada pocillo que contenía ácido. Las mezclas de reacción se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 48 h. Se retiró la DMF mediante una corriente de nitrógeno (unidad de purga Radley) hasta la mitad del volumen. A cada pocillo se le añadió TFA (100 µl), se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CLEM indicó que la reacción estaba incompleta y se retiró la DMF mediante una corriente de nitrógeno (unidad de purga Radley) casi a

- sequedad. A los residuos se les añadió DMSO (0,5 ml) y las soluciones se purificaron por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA. Las soluciones se desalaron pasando a través de PL-HCO₃ SPE (0,2 mg, 6 ml, MeOH pre-acondicionado).
- 5 El disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac, dando los productos requeridos:

Ejemplo 44

***N*-{[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-histidinamida**



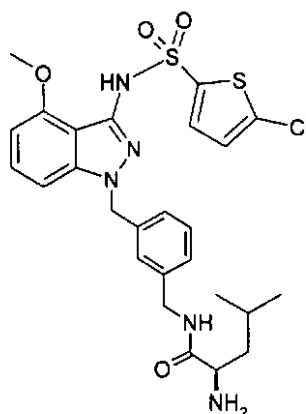
10

CLEM (Sistema B) TR = 1,42 min, ES+ve m/z 600/602 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

***N*¹-[(3-{[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-leucinamida**

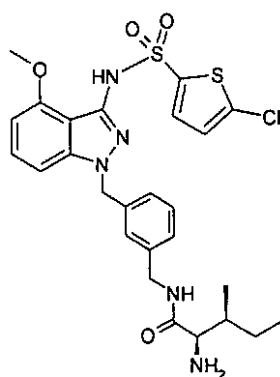
77



CLEM (Sistema B) TR = 1,97 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

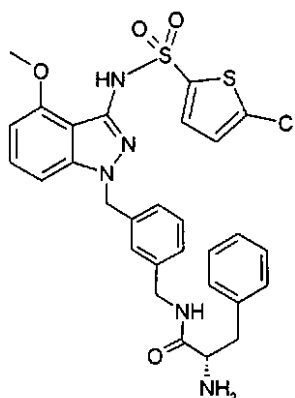
***N'*-[[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-aloisoleucinamida**



CLEM (Sistema B) TR = 1,95 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

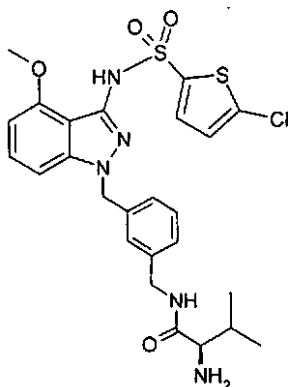
***N*-[[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-fenilalaninamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,01 min, ES+ve m/z 610/612 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

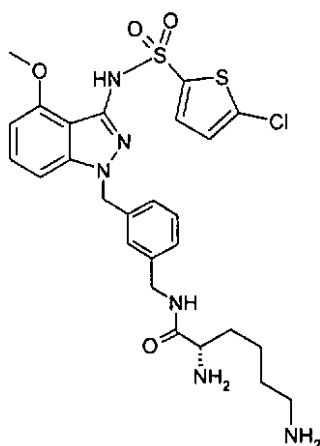
N¹-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-valinamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,90 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

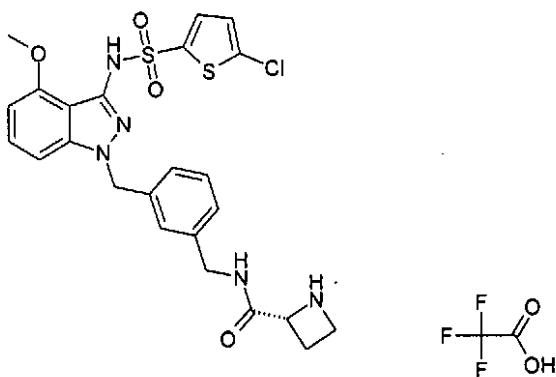
N¹-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-lisinamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,46 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

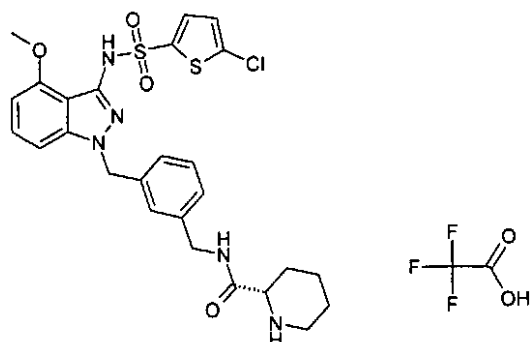
Trifluoroacetato de (2R)-N-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-azetidincarboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,80 min, ES+ve m/z 546/548 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

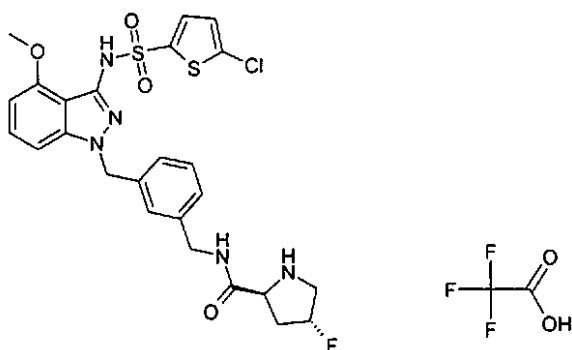
Trifluoroacetato de (2S)-N-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-piperidincarboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,85 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

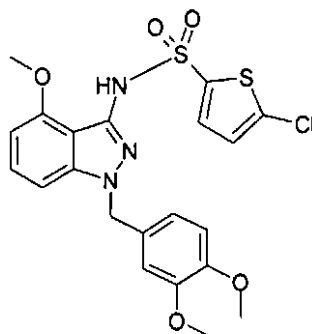
Trifluoroacetato de (4R)-N-[(3-{[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-4-fluoro-L-prolinamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,82 min, ES+ve m/z 578/580 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

N-[1-{[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



A una solución de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (150 mg, 0,286 mmol), trifenilfosfina (150 mg, 0,572 mmol) y [3,4-bis(metiloxi)fenil]metanol (Aldrich) (96 mg, 0,57 mmol) en THF (3 ml) se le añadió a temperatura ambiente azodicarboxilato de di-iso-propilo (0,113 ml, 0,572 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadieron DCM (3 ml) y agua (3 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3 ml de DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice de 50 g sobre Flashmaster II usando un gradiente de EtOAc al 0-100% en DCM durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con una solución de hidróxido sódico (2 M, 1,43 ml, 2,86 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre 2 ml de DCM y 3 ml de agua. Se añadió una solución de una solución de HCl diluido hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 1. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de

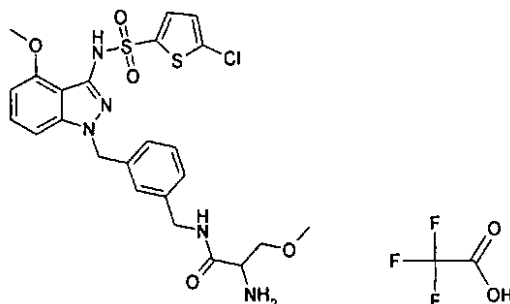
- DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ+Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: 5 Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se retiró de las fracciones apropiadas en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (52,6 mg, 37%). CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min, ES+ve m/z 494/496 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

- 10 **Trifluoroacetato de *N*¹-[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-*O*-metilserinamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento genérico que se ha descrito anteriormente por acilación de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-

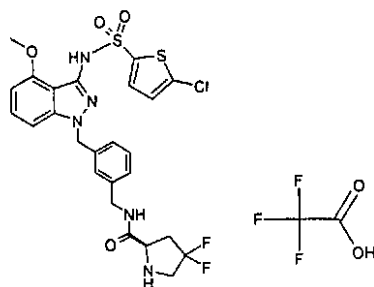
- 15 *tiofenosulfonamida en formato en serie usando HATU y la retirada de TFA del grupo protector Boc:*



CLEM (Sistema E) TR = 1,83 min, ES+ve m/z 564/566 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

- 20 **Trifluoroacetato de *N*-[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4,4-difluoro-D-prolinamida**



Una solución de 1-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil}-4,4-difluoro-L-prolina (Alfa Aesar) (215 mg, 0,857 mmol) en DIPEA (0,150 ml, 0,857 mmol) y tetrahidrofurano seco (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 min
 5 antes de añadir gota a gota 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propen-1-amina (113 μ l, 0,857 mmol). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min antes de añadir clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (214 mg, 0,428 mmol) seguido de DIPEA (0,224 ml, 1,28
 10 mmol) y más cantidad de THF (5 ml). La mezcla de reacción no estaba en solución y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 días. Después, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con
 15 agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, dando un aceite de color amarillo pálido. Éste se dividió en 3 porciones iguales y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. Las fracciones requeridas se combinaron y se concentraron al vacío, dando el producto (35
 20 mg, 12%) en forma de un polvo de color blanco. El análisis por CLEM mostró que no había más producto en el material residual de la HPLC, por lo que el

residuo se concentró al vacío y el residuo resultante se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando más cantidad de producto de (2*R*)-2-(((3-((3-((5-cloro-2-tienil)sulfonil)amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil}fenil)metil)amino)carbonil)-4,4-difluoro-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (176 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se recogió a lo largo de la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 CLEM (Sistema A) TR = 1,22 min, ES+ve m/z 696/698 (M+H)⁺.

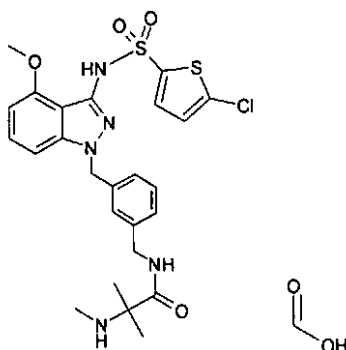
El segundo lote del producto (176 mg) se disolvió en DCM seco (2 ml) y se trató con una mezcla 4:1 de diclorometano y una solución de ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que aún quedaba una pequeña cantidad de material de partida, por lo que a la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de DCM-TFA (4:1, 1 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en la mínima cantidad de MeOH y después se cargó sobre un cartucho SCX-2 pre-acondicionado (MeOH) (50 g). El cartucho se lavó con MeOH (4 volúmenes) y después se eluyó con NH₃ acuoso al 10% en una solución de MeOH. Las fracciones requeridas se concentraron al vacío, dando la base libre del compuesto del título. Este material se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se trató con ácido trifluoroacético (~0,007 ml). Después, éste se concentró al vacío, dando *el compuesto del título* (78 mg, 36%) en forma de un aceite de color pardo claro. CLEM (Sistema A) TR = 0,89

15
20
25

min, ES+ve m/z 596/598 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

Formiato de *N*1-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-*N*2,2-dimetilalaninamida



5

- A una solución de *N*-Boc-*N*,2-dimetilalanina (174 mg, 0,801 mmol) en THF anhidro (8 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilpropenilamina (0,106 ml, 0,801 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después, se añadió clorhidrato de *N*-[1-[(3-aminometil]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (200 mg, 0,4 mmol), seguido de *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,209 ml, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min (reacción heterogénea). Se añadieron 8 ml más de tetrahidrofurano anhidro y 70 µl de *N*,*N*-diisopropiletilamina para intentar mejorar la solubilidad. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se evaporó al vacío y se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un aceite de color crema.
- El residuo (286 mg) se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (3 x 1 ml) y se purificó

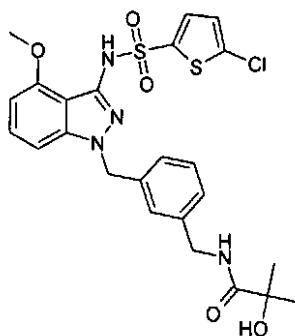
15

20

por MDAP sobre la columna Sunfire C18 (de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 μ m de diámetro de relleno a temperatura ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. Las fracciones
5 apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente (211 mg, 87%). CLEM (Sistema B) TR = 1,75 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

***N*-[1-[3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**

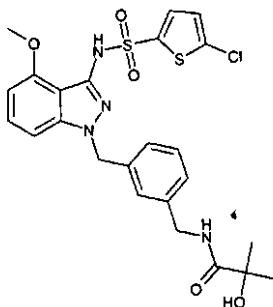


A una solución de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (Aldrich) (20,84 mg, 0,200 mmol) en THF (2 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propen-1-amina (0,026 ml, 0,200 mmol). La mezcla
15 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A ésta se le añadieron sucesivamente clorhidrato de *N*-[1-[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (50 mg, 0,100 mmol) y DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el análisis por CLEM
20 mostró el producto el pico principal. La mezcla de reacción se concentró bajo

corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radley, el residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando el compuesto del título (48,5 mg, 88%). CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve m/z 549/551 (M+H)⁺.

Ejemplo 57 Preparación alternativa

N-[[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida



10

A una solución de 2-[[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino)-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 27) (37 g, 62,6 mmol) en metanol (2000 ml) se le añadió carbonato potásico (26,0 g, 188 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción empezó a cristalizar. Se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (500 ml).

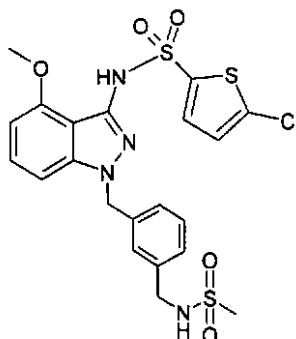
El sólido filtrado se trató con agua (1000 ml) y la suspensión resultante se acidificó con HCl 2 M. Después, se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

20

sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice de 1500 g. Se eluyó con acetato de etilo al 50-100% en ciclohexano durante 8 VC. Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando *el compuesto del título* (30,42 g, 89%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,00 min, ES+ve m/z 549/551 (M+H)⁺; RMN ¹H δ (DMSO-*d*₆, 600 MHz): 10,40 (s, 1H), 8,13 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s a, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 58

5-Cloro-*N*-{4-(metiloxi)-1-[(3-[[[(metilsulfonil)amino]metil]fenil]metil]-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

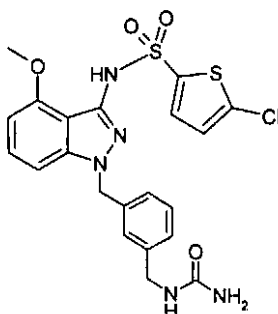


A una suspensión de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) 51 mg, 0,10 mmol) en DCM seco (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (8 µl, 0,1 mmol) seguido de piridina (1 ml). La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM mostró sólo el 19% del producto

requerido. Se añadió trietilamina (14 μ l, 0,10 mmol) seguido de más cantidad de cloruro de metanosulfonilo (8 μ l, 0,1 mmol) y la agitación se continuó durante 30 min más. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP
 5 (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó al vacío, dando el producto del título (10,7 mg, 19%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,13 min, ES+ve m/z 541/543 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 59

***N*-[1-[[3-[[*(Aminocarbonil)amino*]metil]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**

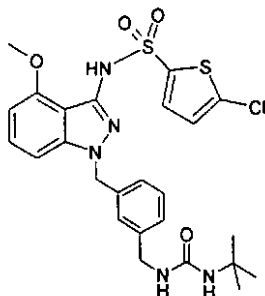


A una suspensión de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) 47 mg, 0,094 mmol) en acetato de etilo (0,4 ml) y trietilamina (0,013 ml, 0,094 mmol) se le añadió ácido acético (1,5 ml). Se añadió en porciones una solución de cianato potásico (11 mg, 0,14 mmol) en agua (0,2 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura
 15 ambiente durante una noche. El análisis por CLEM mostró la reacción incompleta y un mayor porcentaje de producto con respecto al MP. La mezcla
 20

de reacción se concentró al vacío y el aceite resultante se dividió en 2 porciones iguales. Cada se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, dando dos extractos respectivos, que no estaban limpios, por lo que estos se combinaron y se purificaron de nuevo por MDAP, dando el compuesto del título (2,4 mg, 5%). CLEM (Sistema A) TR = 0,95 min, ES+ve m/z 506/508 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

- 10 **5-Cloro-N-[1-{{3-[[{(1,1-dimetiletil)amino}carbonil}amino)metil]fenil}metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida**

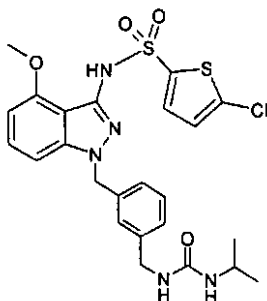


- A una suspensión de clorhidrato de N-[1-{{3-(aminometil)fenil}metil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (55 mg, 0,11 mmol) en DCM seco (0,5 ml) se le añadió trietilamina (0,015 ml, 0,11 mmol) seguido de isocianato de *tert*-butilo (0,013 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por CLEM mostró la mayor parte del producto requerido con el 6% de MP. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y metanol y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ +
- 15
- 20

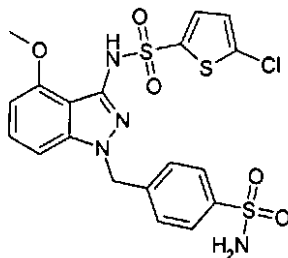
Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (52 mg, 84%). CLEM (Sistema A) TR = 1,15 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 61

5-Cloro-N-[1-{{3-[[{(1-metiletil)amino]carbonil)amino)metil]fenil}metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



A una suspensión de clorhidrato de N-[1-{{3-(aminometil)fenil}metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (52 mg, 0,10 mmol) en DCM seco (0,5 ml) se le añadió trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) seguido de isocianato de isopropilo (11 µl, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El análisis por CLEM mostró principalmente producto. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y metanol y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (43 mg, 75%) en forma de un polvo de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 62***N*-[1-[[4-(Aminosulfonyl)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**

5 Se disolvió 5-cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (1,734 g, 3,66 mmol) en DMF (2,4 ml) y se añadió un alicuota (0,1 ml, 0,15 mmol) a 4-(bromometil)bencenosulfonamida (APAC Pharm) (0,15 mmol) y por último se añadió carbonato potásico (0,15 mmol). Los tubos se

10 taparon y se agitaron. Permanecieron en reposo a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió carbonato potásico (en exceso) y los tubos se agitaron de nuevo. Se filtraron a través de un tubo alltech para retirar los sólidos inorgánicos y los tubos se lavaron con MeOH (1 ml) y se soplaron a sequedad en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga Radley. Se disolvió de

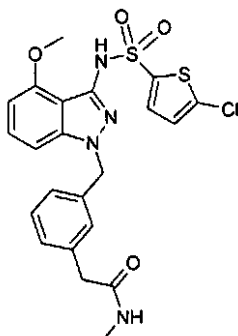
15 nuevo en DCM (0,5 ml) y se empleó sobre un cartucho de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de DCM al 0-100%-(DCM con EtOAc al 20%) durante 20 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío usando el Genevac. El residuo se disolvió en TBAF (1 M, 0,5 ml) y se calentó en un horno de microondas (50

20 Watts, 10 min, a aprox. 110°C. La muestra se purificó por MDAP sobre una columna Atlantis usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido

fórmico. El disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac, dando el compuesto del título (7,9 mg, 10%) CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 513/515 (M+H)⁺

Ejemplo 63

5 2-(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)-N-metilacetamida



Una mezcla de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 26) (900 mg, 1,9 mmol), [3-(bromometil)fenil]acetato de fenilmetilo (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2551-2562, compuesto 13) (1,23 g, 3,84 mmol) y carbonato potásico (525 mg, 3,80 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (50 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, dando un aceite de color amarillo oscuro. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice de 100 g sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando (3-{[3-{[(5-cloro-2-

tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)acetato de fenilmetilo (1,038 g, 77%) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM TR = 1,63 min, ES+ve m/z 729/731 (M+NH₄)⁺. A una porción de éste (103 mg, 0,145 mmol) se le añadió una solución de metilamina

5 THF (2 M, 2,1 ml, 4,20 mmol) (se añadió en exceso para facilitar la transferencia de éster al recipiente para microondas) y 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (TBD) (6 mg, 0,04 mmol). El recipiente para microondas se cerró herméticamente y se calentó a 80°C en Biotage Initiator durante 60 min. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había

10 completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo pálido. Éste se dividió en 2 porciones iguales y cada porción se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El

15 disolvente se evaporó al vacío, dando 2-(3-([3-([5-cloro-2-tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)-*N*-metilacetamida (39 mg, 42%) en forma de un aceite incoloro. CLEM TR = 1,43 min, ES+ve m/z 635/637 (M+H)⁺. Una mezcla de este producto y TBAF en THF

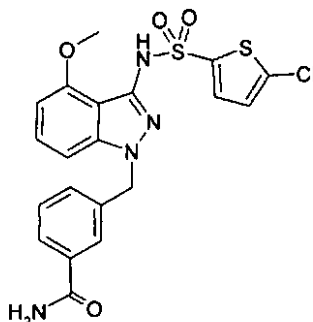
20 (1 M, 0,62 ml, 0,62 mmol) se cerró herméticamente en un recipiente para microondas de 0,2-2 ml. A la mezcla se le añadió tetrahidrofurano (0,8 ml) y se calentó en un horno de microondas Biotage Initiator usando una temperatura de normal a 100°C durante 10 min. Esto se repitió 2 veces más. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. Las fases se separaron usando una frita hidrófoba. El producto acuoso se extrajo con DCM

25 (x 2) y las soluciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío, dando

un aceite de color blanco (46 mg). Éste se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto*
 5 *del título* (9 mg, 29%) en forma de un polvo de color blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,06 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

3-{[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}benzamida



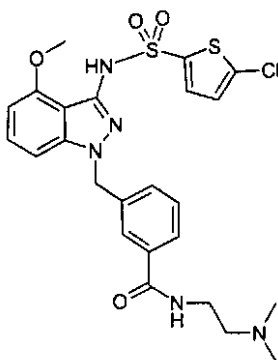
10

A una solución de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (150 mg, 0,316 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron a temperatura ambiente carbonato potásico (87 mg, 0,63 mmol) y 3-
 15 (clorometil)benzamida (Maybridge) (64,4 mg, 0,380 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante una noche y después se diluyó con DCM (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se combinaron juntas, se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en atmósfera de
 20 nitrógeno en una unidad de purga. Se determinó por CLEM que el producto en

bruto era lo suficientemente puro para llevarse a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Sistema A) TR = 1,37 min, ES+ve m/z 607/609 (M+H)⁺. En un vial para microondas Biotage de 2 a 5 ml se añadieron el producto de indazol en bruto y una solución de TBAF en THF (1 M, 3,16 ml, 3,16 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 110°C durante 10 min (nivel de absorción muy alto). La mezcla en bruto después se diluyó con 2 ml de DCM y 2 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (76 mg, 50%). CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve m/z 477/479 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida



A una solución de 5-cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (1 g, 2,1 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron a temperatura ambiente K₂CO₃ (0,583 g, 4,22 mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (Alfa Aesar) (0,580 g, 2,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 h y por entonces el análisis por CLEM mostró el producto en forma de un pico principal. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y 20 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 20 ml de DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
10 secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó sobre un cartucho de sílice de 100 g en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de EtOAc al 0-100% en DCM durante 40 min, dando 3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}benzoato de
15 metilo (571 mg, 43%). CLEM (Sistema A) TR = 1,60 min, ES+ve m/z 622/624. Una porción del producto (70 mg, 0,11 mmol) se puso en un vial para microondas Biotage de 0,2 a 0,5 ml seguido de *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (Aldrich) (246 µl, 2,25 mmol), 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (TBD) (7,83 mg, 0,056 mmol). El recipiente de reacción se cerró
20 herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando un nivel de absorción inicial muy alto a 80°C durante 75 min. Después de la refrigeración de la reacción, un análisis por CLEM mostró el producto en forma de un solo pico. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de
25 DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron a través de una frita

hidrófoba y se concentraron en una unidad de purga de nitrógeno. CLEM (Sistema A) TR = 1,46 min, ES+ve m/z 678/680 (M+H)⁺. El producto en bruto se puso en un vial para microondas Biotage de 0,5 a 2 ml y se añadió una solución de TBAF en THF (1,125 ml, 1,125 mmol). El recipiente de reacción se

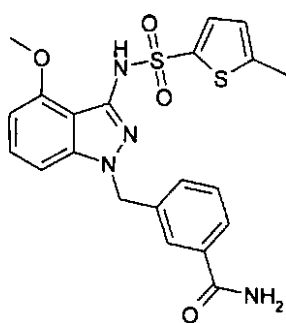
5 cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 110°C durante 15 min (nivel de absorción muy alto). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga a 35°C durante una noche. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna C18 convencional usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA. El

10 disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, y el residuo se purificó adicionalmente sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con MeOH, el compuesto se cargó en Metanol, eluyendo con Metanol (2 volúmenes de columna), seguido de NH₃ 2 M en Metanol. Las fracciones de amoniaco se concentraron a presión reducida,

15 proporcionando *el compuesto del título* (55,3 mg, 90%). CLEM (Sistema E) TR = 2,15 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

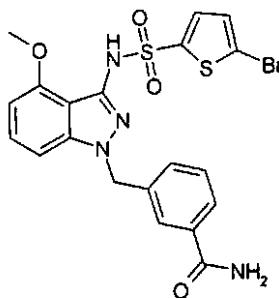
3-[(4-(Metiloxi)-3-[[[(5-metil-2-tienil)sulfonil]amino}-1H-indazol-1-il)metil]benzamida



Se disolvió 3-[[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Intermedio 12) (22 mg, 0,07 mmol) en piridina (1,6 ml) y se añadió a cloruro de 5-metil-2-tiofenosulfonilo (20 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió DMSO (0,2 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Atlantis usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac, dando el compuesto del título (14,2 mg, 44%) CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

3-[[3-[[5-Bromo-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida

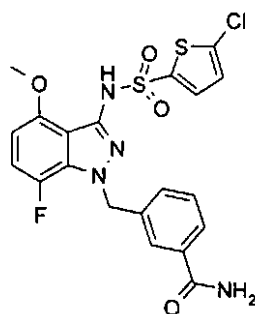


Se disolvió 3-[[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Intermedio 12) (22 mg, 0,07 mmol) en piridina (1,6 ml) y se añadió a cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo (27 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió DMSO (0,2 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Atlantis usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido

fórmico. El disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac, dando el compuesto del título (4,6 mg, 12%) CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 521/523 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

5 3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida

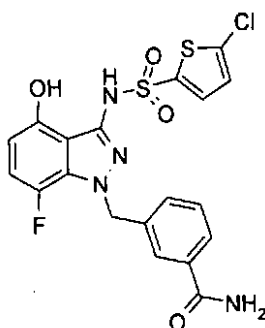


A una solución de 3-[[3-amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Intermedio 14) (22 mg, 0,07 mmol) en piridina anhidra (1 ml) y diclorometano anhidro (3 ml) (se requirió un calentamiento suave de la mezcla durante unos minutos con un secador de cabello para que el material de partida se convirtiera en una solución) se le añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (16,71 mg, 0,077 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después a 45°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le agitó una solución de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (16,7 mg) en diclorometano anhidro (0,2 ml) y se agitó a 45°C durante 25 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en MeOH-DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18,

eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo). La fracción apropiada se evaporó al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco (15,7 mg, 45%). CLEM (5 min de
5 realización) TR = 2,62 min, ES+ve m/z 495/497 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

3-[(3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-fluoro-4-hidroxi-1H-indazol-1-il)metil]benzamida

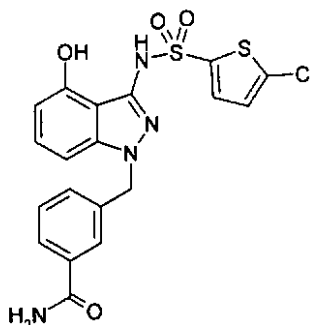


10 Una suspensión de 3-[(3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il)metil]benzamida (para una preparación véase el Ejemplo 68) (15,7 mg, 0,032 mmol) en DCM anhidro (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 0,032 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura
15 ambiente durante 45 min y después se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para interrumpir la reacción. Después, la mezcla se repartió entre más cantidad de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y metanol al 10% en acetato de etilo (estaba presente un precipitado de color blanco que era insoluble tanto en la fase orgánica como en
20 la acuosa). La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba

y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color amarillo (13 mg). Éste se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (0,5 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo). La fracción apropiada se evaporó al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo (8,5 mg, 56%). CLEM (Sistema B) TR = 2,41 min, ES+ve m/z 481/483 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-hidroxi-1H-indazol-1-il)metil]benzamida

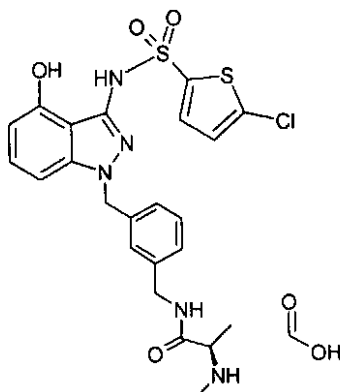


Una suspensión de 3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Ejemplo 64) (50,0 mg, 0,105 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 0,105 ml, 0,105 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió una porción más de 0,2 ml de una solución de tribromuro de boro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para interrumpir la reacción. Después, la reacción se

repartió entre más cantidad de una solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y metanol al 10% en acetato de etilo (estaba presente un precipitado de
color blanquecino, que era insoluble tanto en la fase orgánica como en la
acuosa). La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y
5 se evaporó al vacío, proporcionando un sólido de color blanquecino (58 mg),
que se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una
columna Sunfire C18 eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1%
v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en
acetonitrilo 25 min de realización). La fracción apropiada se evaporó al vacío,
10 proporcionando un sólido de color blanco (17 mg, 35%). CLEM (Sistema B) TR
= 2,18 min, ES+ve m/z 463/465 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

Sal del ácido *N*¹-{{3-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-hidroxi-1*H*-
indazol-1-il)metil]fenil}metil)-*N*²-metil-D-alaninamida fórmico



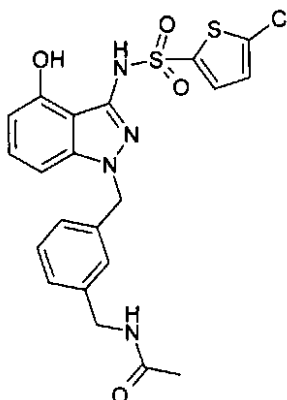
15

A una solución de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-
N,N,N,N-tetrametiluronio (39,7 mg, 0,064 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le
añadió a temperatura ambiente *N*-Boc-*N*-metil-D-alanina (11,91 mg, 0,059
mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,0306 ml, 0,176 mmol) y

finalmente una solución de sal de formiato de *N*-(1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 15) (29 mg, 0,059 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un aceite incoloro. CLEM (Sistema B) TR = 3,01 min, ES+ve m/z 634/636 (M+H)⁺ para el producto protegido BOC deseado. Este producto se suspendió en una solución de hidrógeno cloruro en 1,4-dioxano (4 M, 0,5 ml) y se añadió metanol hasta que la reacción estaba en solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se evaporó al vacío, proporcionando un aceite incoloro. El aceite residual se disolvió en MeOH-DMSO (0,5 ml) y se purificó por MDAP) sobre OA MDAP sobre una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (15 mg, 44%). CLEM (Sistema B) TR = 1,63 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺

20 Ejemplo 72

***N*-(3-([3-([5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil)acetamida**



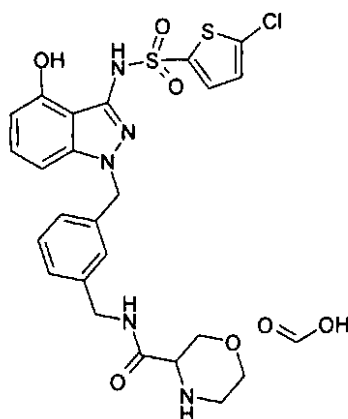
A una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (39,7 mg, 0,064 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le añadió a temperatura ambiente ácido acético (3,36 μ l, 0,059 mmol) seguido de

5 *N,N*-diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,18 mmol) y finalmente una solución de sal formiato de *N*-(1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 15) (29 mg, 0,059 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se repartió entre una solución

10 saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera:agua (1:1), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un aceite incoloro (23 mg). Éste se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18 eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). La fracción apropiada se evaporó al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (20 mg, 69%). CLEM (Sistema B) TR = 2,41 min, ES+ve m/z 491/493 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 73

Sal formiato de *N*-({3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-morfolincarboxamida

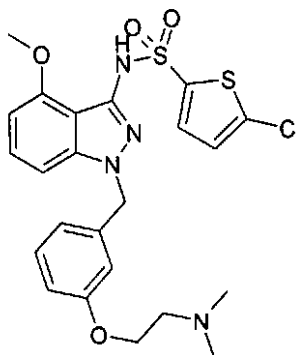


A una solución de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-
 5 *N,N,N,N*-tetrametiluronio (43,8 mg, 0,071 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se le
 añadió a temperatura ambiente 4-*terc*-butil éster del ácido morfolina-3,4-
 dicarboxílico (Fluorochem) (14,95 mg, 0,065 mmol) seguido de *N,N*-
 diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,19 mmol) y finalmente una solución de sal
 formiato de *N*-(1-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-
 10 tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 15) (32 mg,
 0,065 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre
 una solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase
 orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se pasó a través de una
 15 frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un aceite incoloro. CLEM
 (Sistema B) TR = 2,91 min, ES+ve *m/z* 662/664 (*M*+*H*)⁺ durante 3-[[[3-[(3-[(5-
 cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-
 il)metil]fenil]metil)amino]carbonil]-4-morfolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo. Éste
 se suspendió en diclorometano anhidro (2 ml) y se trató con una solución de

cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 0,162 ml, 0,646 mmol). La mezcla de reacción era todavía una suspensión, por lo que se añadió gota a gota metanol hasta que la reacción se volvió una solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a la mezcla se le añadió una porción más de una solución de cloruro de hidrógeno (4 M, 0,162 ml) y se agitó durante 90 min. A la mezcla de reacción se le añadió otra porción más de una solución de cloruro de hidrógeno (4 M, 0,162 ml) y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, proporcionando un aceite incoloro. El aceite residual se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un aceite incoloro (17 mg, 43%). CLEM (Sistema B) TR = 1,62 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

5-Cloro-N-[1-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

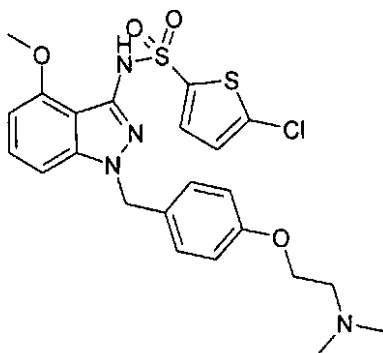


20 Se suspendió 5-cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-N-[1-[(3-[[2-

(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 18) (140 mg, 0,2 mmol) en metanol (25 ml) y se trató con una solución acuosa 2 M de NaOH (2 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre HCl 2 M (2 ml) y acetato de etilo. La fase ac. se extrajo de nuevo y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1,5 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se evaporaron al vacío, dando el producto del título (40 mg, 39%). CLEM (Sistema C) TR = 2,29 min, ES+ve m/z 521/523 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

5-Cloro-N-[1-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



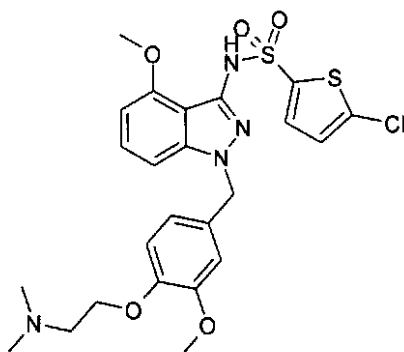
15

Una solución de 5-cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-N-[1-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 18) (91 mg, 0,13 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con una solución ac. 2 M de NaOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 h y después se dejó en reposo a TA

durante el fin de semana. Los disolventes se evaporaron y en este momento el residuo sólido de color blanco se diluyó con agua y una solución 2 M de HCl (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad (72 mg). El residuo se
 5 disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando acetonitrilo-agua con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (43 mg, 64%) en forma de una goma incolora. CLEM (Sistema C) TR = 2,20 min, ES+ve m/z 521/523 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 76

5-Cloro-N-[1-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



Se calentaron 4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]metanol (para
 15 una preparación véase el Intermedio 20) (1,2 g, 5,3 mmol), trifenilfosfina (2,1 g, 8 mmol), azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,53 g, 6,7 mmol) y 5-cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (2,79 g, 5,3 mmol) en THF (60 ml) en atmósfera de hidrógeno a 80°C durante 20 h. La mezcla se concentró a presión
 20 reducida y después se empleó sobre dos cartuchos SCX-2 de intercambio

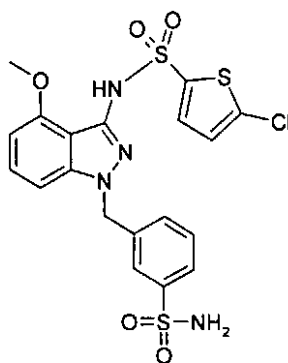
iónico de 50 g eluyendo con MeOH seguido de amoniaco acuoso al 10% en MeOH. Después, la solución de amoniaco se concentró, dando una goma. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y THF (25 ml) y después se trató con una solución ac. 2 M de NaOH (10 ml) y se calentó a 80°C durante 2 h. El análisis por CLEM indicó la finalización y la formación de dos productos TR = 0,95 min, al 42% y 0,98 min, al 25% ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺. La mezcla se trató con HCl 2 M (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución de NaHCO₃ (el pH de la solución después de la adición de HCl era 5-6, por lo que se añadió NaHCO₃ a pH 8 antes de las extracciones). La solución orgánica se diluyó con THF (20 ml) en forma de una goma se retiró por separación de la solución. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida, dando una goma (1,92 g). Ésta se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía sobre dos cartuchos de sílice de 100 g sobre Flashmaster usando un gradiente de metanol al 0-15% (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 40 min para un cartucho y metanol al 0-30% (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 40 min para el segundo cartucho. Las fracciones más tempranas del primer cartucho TR = 0,97 min, al 95%, ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺ se combinaron con las fracciones más tempranas del segundo cartucho y se evaporaron al vacío, dando un producto esperado pero todavía impuro (788 mg) en forma de una goma de color amarillo. CLEM TR = 2,15 min, al 85%, ES+ve m/z 551/553, El compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre Flashmaster sobre sílice (cartucho de 100 g) usando un gradiente de metanol al 0-15% (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 60 min. Las fracciones apropiadas (TR = 35-48 min) se

combinaron y se evaporaron al vacío, dando el producto en bruto, (674 mg) en forma de una espuma de color blanco. CLEM TR = 2,15 min, al 89%, ES+ve m/z 551/553). Ésta se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (7 x 1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando acetonitrilo-agua con un modificador
 5 de carbonato de amonio. El disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título, (374 mg, 13%), en forma de un sólido de color blanco:

CLEM (Sistema C) TR = 2,14 min, al 99%, ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺; RMN δ (CDCl₃) 7,42 (1H, d, J 4 Hz), 7,20 (1H, dd, J 8 Hz), 6,83 (1H, d, J 8 Hz), 6,81 (1H, d, J 2 Hz), 6,79 (1H, d, J 8 Hz), 6,74 (1H, d, J 4 Hz), 6,70 (1H, dd, J 8,
 10 2 Hz), 6,35 (1H, d, J 8 Hz), 5,37 (2H, s), 4,08 (2H, t, J 6 Hz), 3,90 (3H, s), 3,78 (3H, s), 2,76 (2H, t, J 6 Hz), 2,33 (6H, s). Se observó efecto NOE sobre la irradiación de los protones bencílicos a 5,39 ppm (realización del espectro en DMSO-*d*₆) sobre el protón 7-H indazol, compatible con el producto esperado.

Ejemplo 77

15 ***N*-[1-[[3-(aminosulfonil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**



A una solución de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio
 20 10) (120 mg, 0,229 mmol), trifenilfosfina (120 mg, 0,458 mmol) y 3-

(hidroximetil)bencenosulfonamida (85,8 mg, 0,458 mmol) en THF (3 ml) se le añadió a ta azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,090 ml, 0,458 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 7 horas. La mezcla se repartió entre DCM (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3 ml de DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en una corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (50 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de EtOAc al 0-100% en DCM durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con hidróxido sódico (2 M, 1,146 ml, 2,291 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadieron 3 ml de agua seguido de una solución diluida de HCl hasta que el pH de la fase acuosa era de aproximadamente 1. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título*, (51,6 mg, 22%). CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 513/515 (M+H)⁺.

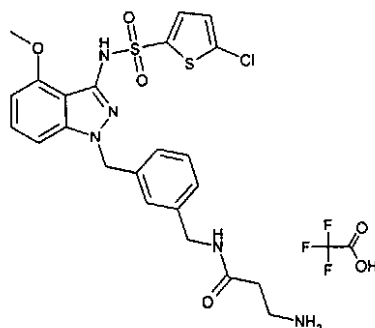
Los Ejemplos 78-85 se prepararon en formato en serie de acuerdo con

el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 44.

Ejemplo 78

Trifluoroacetato de *N*¹-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-β-alaninamida

5

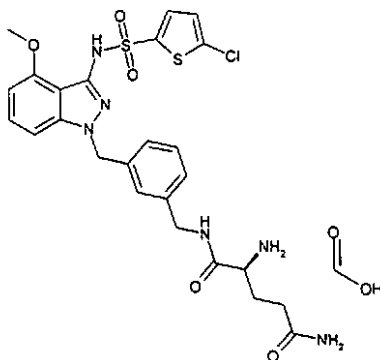


CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve *m/z* 534/536 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

Sal formiato de *N*¹-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-glutamamida

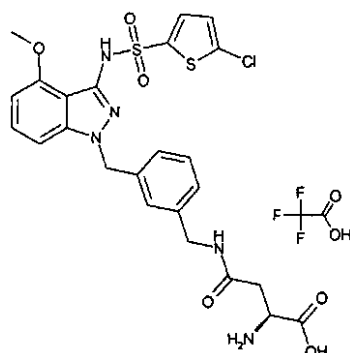
10



CLEM (Sistema B) TR = 1,76 min, ES+ve *m/z* 591/593 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

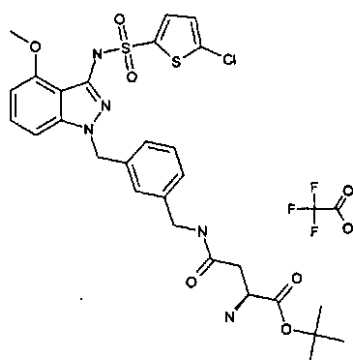
Trifluoroacetato de *N*¹-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-asparagina



CLEM (Sistema D) TR = 1,76 min, ES+ve m/z 578/580 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 81

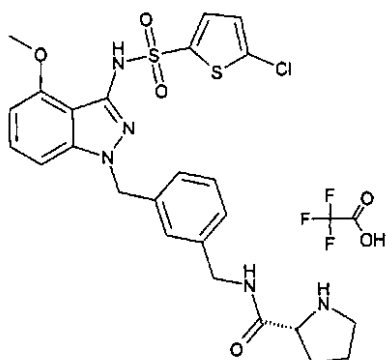
Trifluoroacetato de *N*-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-asparinato de 1,1-dimetiletilo



CLEM (Sistema D) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 578/580 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 82

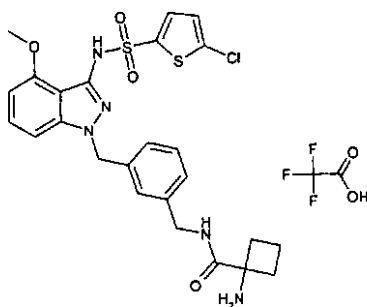
10 Trifluoroacetato de *N*-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-prolinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,91 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

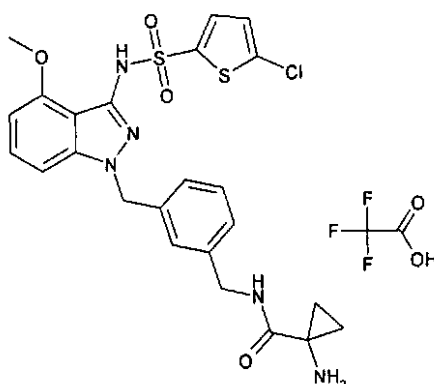
Trifluoroacetato de 1-amino-*N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]ciclobutanocarboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,83 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

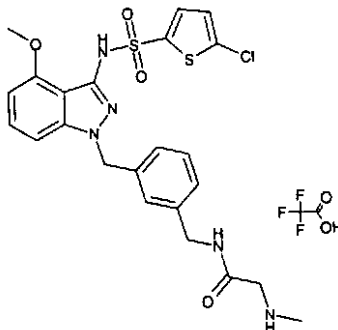
Trifluoroacetato de 1-amino-*N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]ciclopropanocarboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,81 min, ES+ve m/z 546/548 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

Trifluoroacetato de ***N*¹-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metilglicinamida**

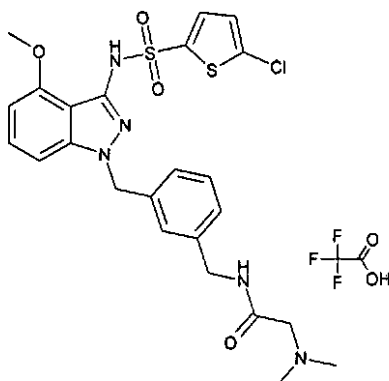


CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 86-96 se prepararon en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30.

10 Ejemplo 86

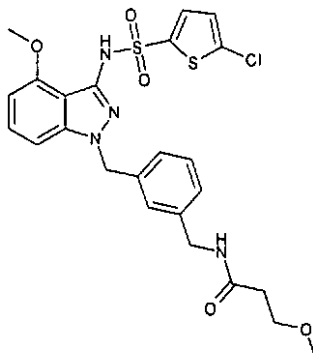
Trifluoroacetato de ***N*¹-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida**



CLEM (Sistema D) TR = 0,90 min, ES+ve m/z 548/550 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 87

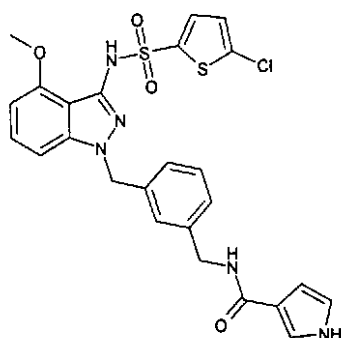
***N*-[[(3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-3-(metiloxi)propanamida**



CLEM (Sistema D) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 549/551 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 88

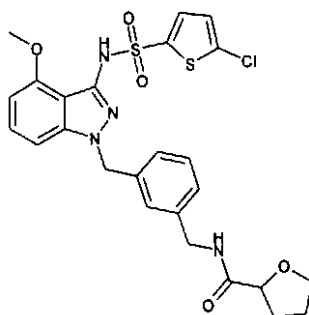
***N*-[[(3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,71 min, ES+ve m/z 556/558 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

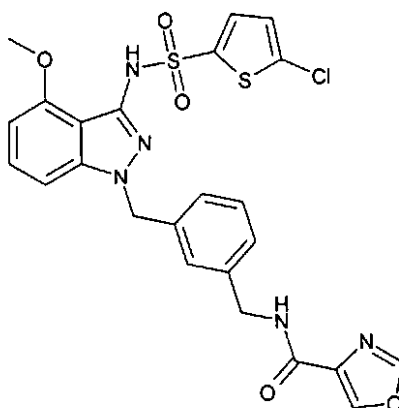
N-((3-((3-((5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]tetrahidro-2-furancarboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 2,81 min, ES+ve m/z 561/563 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

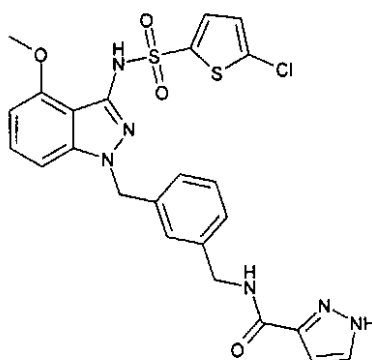
N-((3-((3-((5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 2,80 min, ES+ve m/z 558/560(M+H)⁺.

Ejemplo 91

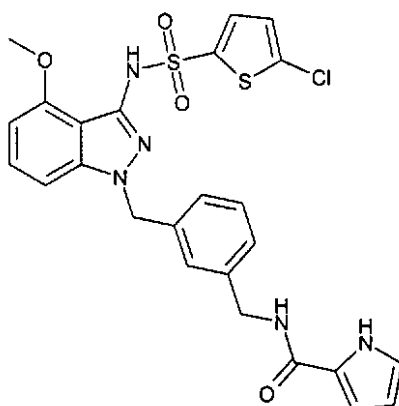
***N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1*H*-pirazol-3-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,66 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

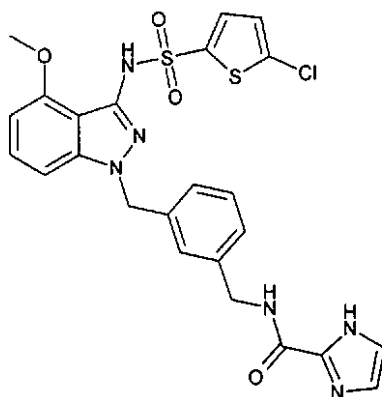
***N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,92 min, ES+ve m/z 556/558 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

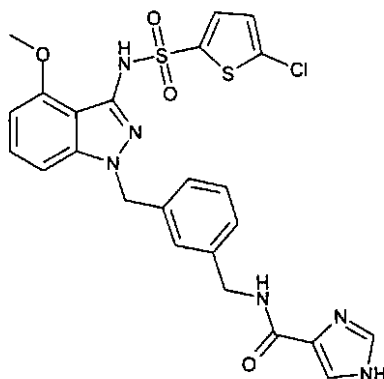
***N*-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,51 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

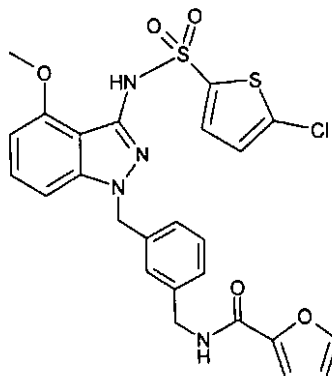
***N*-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1*H*-imidazol-4-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,12 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

***N*-[[(3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-2-furancarboxamida**

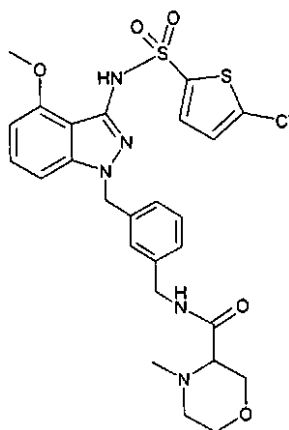


CLEM (Sistema D) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

***N*-[[(3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida**

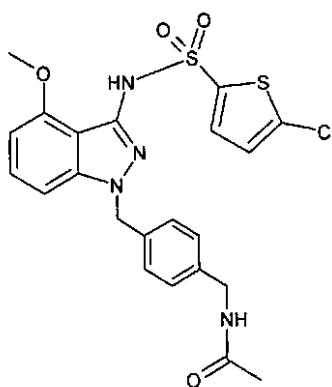
22



CLEM (Sistema C) TR = 0,84 min, ES+ve m/z 590/592 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

***N*-[(4-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida**



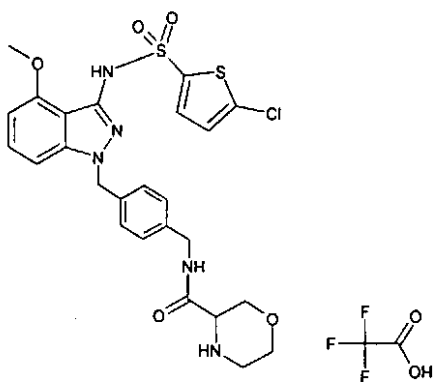
Una solución de sal formiato de *N*-[1-{[4-(aminometil)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida para una preparación véase el Intermedio 30) (15 mg, 0,03 mmol) y ácido acético (0,001 ml, 0,03 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y DIPEA (0,046 ml, 0,26 mmol) se trató con HATU (37,0 mg, 0,097 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h y 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y agua (3 ml). El producto orgánico se separó y la fase acuosa se extrajo

adicionalmente con DCM (2 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna supelcosil ABZ + Plus eluyendo con los
 5 disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (13 mg, 87%) en forma de una goma. CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

10 Los Ejemplos 98 y 99 se prepararon en formato en serie como anteriormente a partir de sal formiato de *N*-[1-[[4-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (15 mg, 0,03 mmol), HATU (37 mg, 0,09 mmol), DIPEA (0,046 ml, 0,26 mmol) en acetonitrilo (2 ml) seguido de la escisión del grupo protector BOC usando cloruro de hidrógeno en
 15 dioxano (4 M, 0,074 ml):

Ejemplo 98

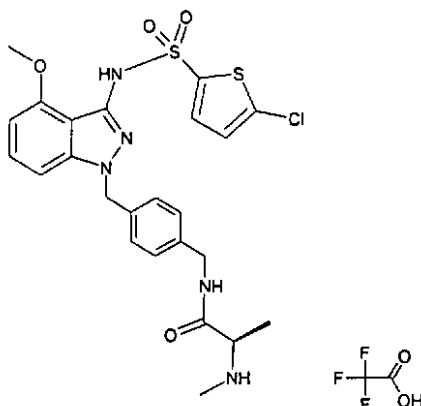
Trifluoroacetato de *N*-[4-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolincarboxamida



20 CLEM (Sistema A) TR = 0,91 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

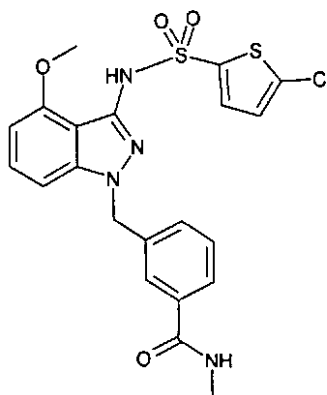
Trifluoroacetato de *N*¹-[(4-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metil-D-alaninamida



5 CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve *m/z* 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}-*N*-metilbenzamida

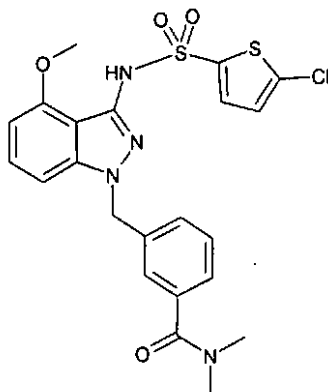


10 A 3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]}{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 31) (70 mg, 0,112 mmol) en un vial para microondas Biotage se le añadieron 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (Aldrich) (7,83 mg,

0,056 mmol) y una solución de metilamina en THF (2 M, 1,125 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un horno de microondas Biotage Initiator usando un nivel de absorción inicial muy alto a 80°C durante 75 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y agua 5 (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se trató TBAF en THF (1 M, 1,125 ml, 1,125 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage 10 Initiator a 110°C durante 15 min (nivel de absorción muy alto). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga (T = 35°C durante una noche), se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (2 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna C18 convencional usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se retiró en 15 atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (41,7 mg, 75%) CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 491/493 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}-
20 N,N-dimetilbenzamida

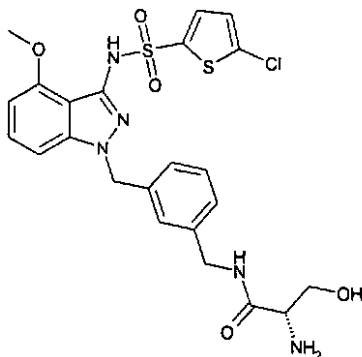


El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 100.

CLEM (Sistema A) TR = 1,06 min, ES+ve m/z 505/507(M+H)⁺.

Ejemplo 102

- 5 ***N*¹-[3-[[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-L-serinamida**



El compuesto del título se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 17. CLEM (Sistema A) TR =

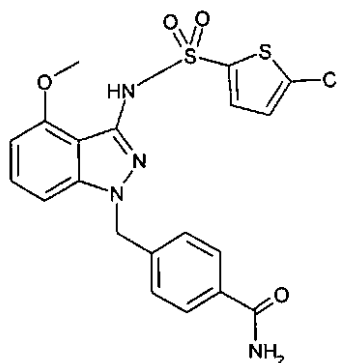
- 10 0,78 min, ES+ve m/z 550/552 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 103-105 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 62.

Ejemplo 103

- 4-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-**

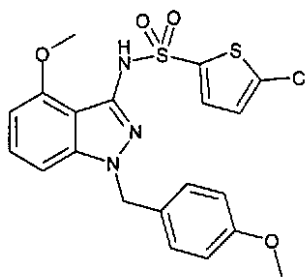
il]metil}benzamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,95 min, ES+ve m/z 477/479 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

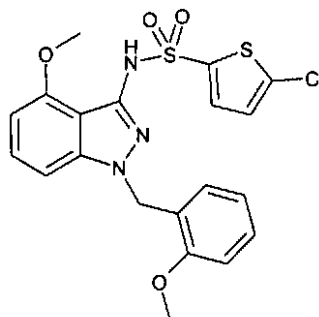
- 5 **5-Cloro-*N*-(4-(metiloxi)-1-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-1*H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida**



CLEM (Sistema B) TR = 3,11 min, ES+ve m/z 464/466 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

- 10 **5-Cloro-*N*-(4-(metiloxi)-1-{{2-(metiloxi)fenil}metil}-1*H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida**

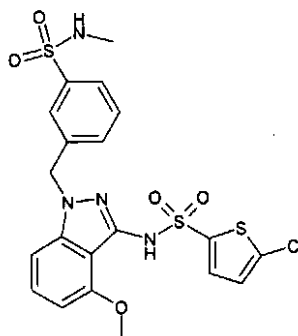


CLEM (Sistema B) TR = 3,23 min, ES+ve m/z 464/466 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 106 y 107 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53.

5 Ejemplo 106

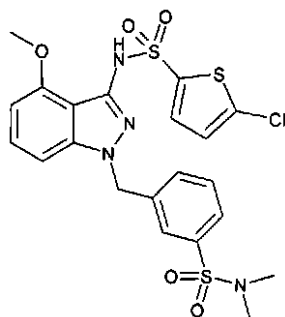
5-Cloro-N-[1-({3-[(metilamino)sulfonyl]fenil}metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



CLEM (Sistema B) TR = 2,74 min, ES+ve m/z 527/529 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 107

5-Cloro-N-[1-({3-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil}metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

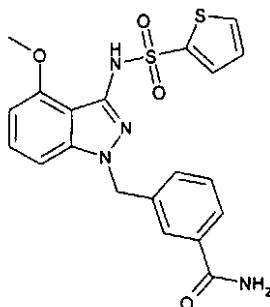


CLEM (Sistema B) TR = 2,94 min, ES+ve m/z 541/543 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 108 y 109 se prepararon por sulfonilación del Intermedio 12 y el cloruro de sulfonilo apropiado en un procedimiento similar al del Ejemplo 66.

Ejemplo 108

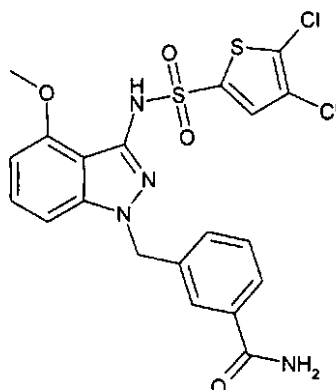
3-{[4-(Metiloxi)-3-[(2-tienilsulfonil)amino]-1H-indazol-1-il]metil}benzamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,93 min, ES+ve m/z 443 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 109

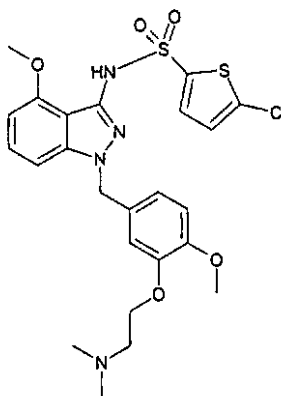
3-{[3-{[(4,5-Dicloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}benzamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 511/513 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

5-Cloro-*N*-[1-([3-([2-(dimetilamino)etil]oxi)-4-(metiloxi)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

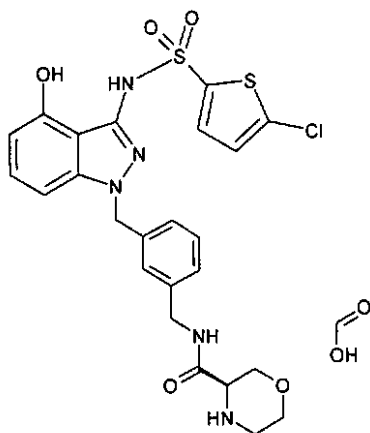


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 76 usando el Intermedio 10 y [3-([2-(dimetilamino)etil]oxi)-4-(metiloxi)fenil]metanol, que se preparó de una forma similar al Intermedio 23.

10 CLEM (Sistema A) TR = 0,86 min, ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

Sal formiato de (3*R*)-*N*-([3-([3-([5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino)-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil)-3-morfolincarboxamida

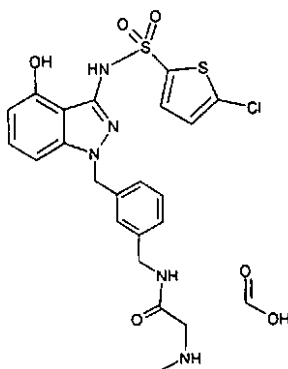


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 73.

CLEM (Sistema B) TR = 1,61 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 112

Sal formiato de *N*¹-({3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)-*N*²-metilglicinamida

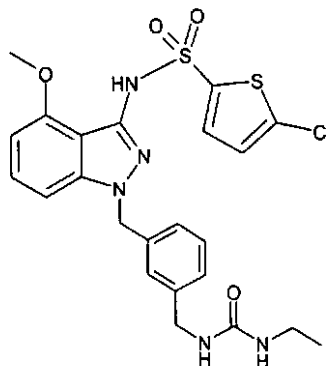


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 73.

CLEM (Sistema B) TR = 1,74 min, ES+ve m/z 520/522 (M+H)⁺.

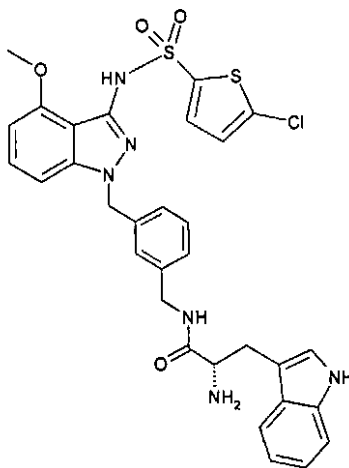
Ejemplo 113

5-Cloro-*N*-[1-{[3-[(etilamino)carbonil]amino]metil}fenil]metil]-4-(metiloxi)-

1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 61 usando el Intermedio 4 e isocianato de etilo.

5 CLEM (Sistema A) TR = 1,43 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

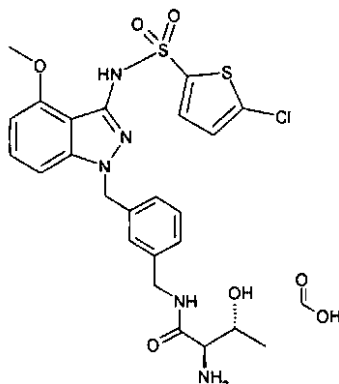
Ejemplo 114***N*-[3-{3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*L*-triptofanamida**

10 El compuesto del título se preparó por el procedimiento en serie genérico que se ha descrito en el Ejemplo 44.

CLEM (Sistema B) TR = 2,06 min, ES+ve m/z 649/651 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

Sal formiato de *N*'-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-alotreoninamida



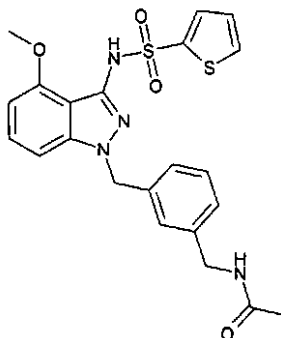
- 5 El compuesto del título se preparó por el procedimiento en serie genérico que se ha descrito en el Ejemplo 44.

CLEM (Sistema B) TR = 1,71 min, ES+ve m/z 564/566 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

***N*'-[(3-{[4-(Metiloxi)-3-{(2-tienilsulfonil)amino]-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]acetamida**

- 10 il]metil}fenil]metil]acetamida

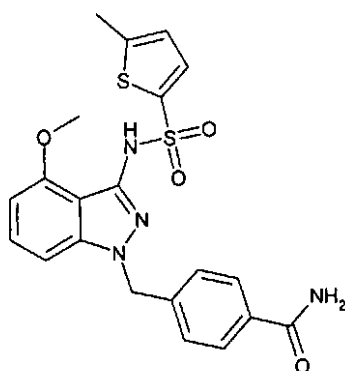


A una solución enfriada (baño de agua con hielo) de *N*'-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida (para una preparación véase el Ejemplo 1) (30 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml)

se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 2 M en THF (0,074 ml, 0,149 mmol) y la suspensión se agitó 10 min a 0°C y después a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se interrumpió con 4 gotas de agua y después con una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 0,5 ml). Después de agitar durante 30 min, el sólido se retiró y se lavó con THF (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente de las fracciones apropiadas se evaporó en atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (18 mg, 64%). CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve m/z 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

4-[(4-(Metiloxi)-3-[[[5-metil-2-tienil]sulfonil]amino]-1H-indazol-1-il]metil]benzamida

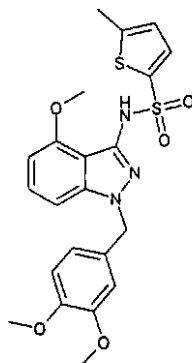


Se añadió una solución de 4-[[3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (32,4 mg, 0,2 mmol) en piridina 3,6 ml) a cloruro de 5-metil-tiofenosulfonilo (para una preparación véase el Intermedio 32) (0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó brevemente y se dejó en reposo durante 3 h a

21°C antes de la concentración por purgado. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (0,6 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío usando el
 5 Genevac, dando el compuesto del título (12,5 mg, 14%). CLEM (Sistema A) TR = 0,86 min, ES+ve m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

***N*-[1-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-2-tiofenosulfonamida**



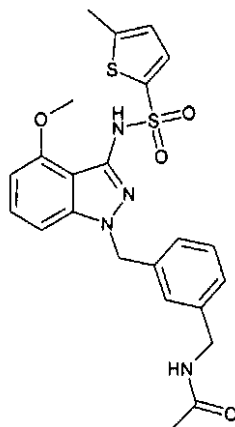
10

El compuesto del título se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 117 usando el Intermedio 33.

CLEM (Sistema A) TR = 1,08 min, ES+ve m/z 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

15 ***N*-({3-[[4-(Metiloxi)-3-[[[(5-metil-2-tienil)sulfonil]amino]-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil}acetamida**

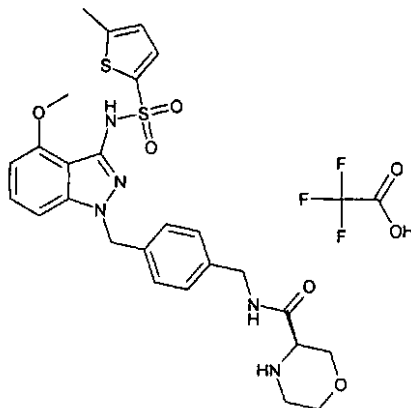


El compuesto del título se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 117 usando el Intermedio 34.

CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 485 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 120

Trifluoroacetato de (3R)-N-({4-[(4-(metiloxi)-3-[[[5-metil-2-tienil)sulfonil]amino}-1H-indazol-1-il)metil]fenil)metil}-3-morfolincarboxamida

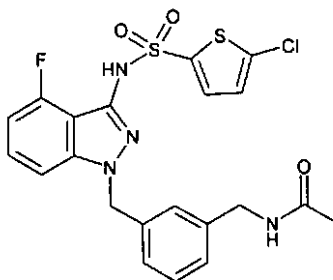


- 10 El compuesto del título se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 117 usando el Intermedio 35 seguido de la escisión TFA del grupo protector BOC. CLEM (Sistema A) TR =

0,69 min, ES+ve m/z 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

***N*-({3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-fluoro-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida**



5

A una solución de HATU (122 mg, 0,198 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) se le añadió a temperatura ambiente ácido acético (10,29 ml, 0,180 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,539 mmol) y finalmente una solución de *N*-(1-{[3-(aminometil)fenil]metil}-4-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 39) (81 mg, 0,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un aceite incoloro. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas MDAP (columna Sunfire C18 de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 μ m de diámetro de relleno a temperatura ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. La fracción apropiada se evaporó al vacío, proporcionando un aceite

15

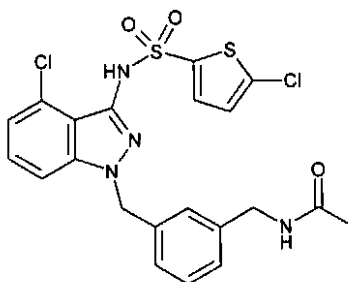
20

incoloro (5,9 mg, 6%). CLEM (Sistema B): TR = 2,53 min, ES+ve m/z 493/495 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

N-{3-[(4-Cloro-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-1*H*-indazol-1-

5 il)metil]fenil)metil)acetamida

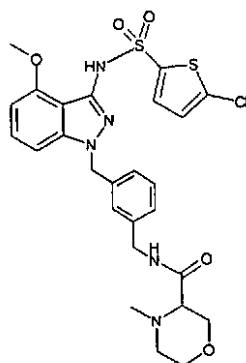


A una solución enfriada en un baño de agua con hielo de 5-cloro-*N*-{4-cloro-1-[(3-cianofenil)metil]-1*H*-indazol-3-il}-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 42) (95 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota durante 1 min hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico, 0,513 ml, 0,513 mmol). La reacción se agitó en el baño de agua con hielo durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de agua con hielo y se añadió gota a gota una porción más de hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico, 0,2 ml) durante 1 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se enfrió (baño de agua con hielo) y se interrumpió cuidadosamente con agua (gota a gota) hasta que no se produjo más efervescencia. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 1:1 metanol-diclorometano para intentar mejorar la solubilidad y se empleó sobre un cartucho SCX-2 pre-acondicionado con metanol de 20 g. El cartucho se lavó con metanol y después se eluyó usando

amoniaco 2 M en una solución de metanol. El amoniaco 2 M en fracciones de metanol se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando *N*-(1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-cloro-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (68 mg, 0,15 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. Esta amina se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió a una mezcla de HATU (99 mg, 0,16 mmol), ácido acético (8,3 µl, 0,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,076 ml, 0,44 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, proporcionando un aceite de color amarillo, que se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas (columna Sunfire C18 de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno a temperatura ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. La fracción apropiada se evaporó al vacío, proporcionando *el compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo (6,7 mg, %). CLEM (Sistema B) TR = 2,66 min, ES+ve *m/z* 509/511 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 123

***N*-[[(3-{[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida**



Una solución de clorhidrato del ácido 4-metil-3-morfolincarboxílico (Chem-Impex International) (60,0 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con HATU (126 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (0,157 ml, 0,901 mmol). La mezcla

5 resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se añadió clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (150 mg, 0,300 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3 ml) y agua (3 ml). La

10 fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3 ml de DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron en un aparato de purga de nitrógeno. El residuo se disolvió en 2 ml de MeOH-DMSO 1:1 y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas (Procedimiento C) sobre una columna

15 Xbridge usando acetonitrilo agua con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando *el producto requerido* (53,1 mg, 30%). CLEM (Sistema F) TR = 0,85 min, ES+ve *m/z* 590/592 (M+H)⁺.

Ejemplos 124 y 125

***N*-[[3-[[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida Enantiómero 1 (Ejemplo**

20

124) y Enantiómero 2 (Ejemplo 125)

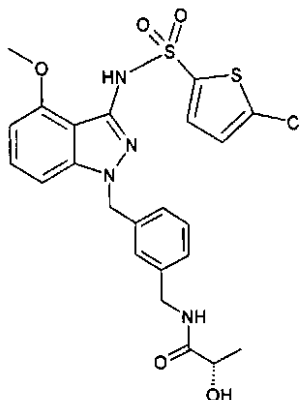
La mezcla racémica anterior (22 mg) (para una preparación véase el Ejemplo 123) se resolvió por HPLC quiral sobre Chiralpak AD (25 cm) eluyendo con EtOH al 50%-heptano, 30 min de realización isocrática, caudal 15 ml/min, 5 detección a 215 nm, dando:

Enantiómero 1 (7,51 mg, 34%): HPLC Analítica quiral [sobre Chiralpak AD (25 cm) eluyendo con EtOH al 50%-heptano caudal 1 ml/min, detección a 215 nm] TR = 13,2 min, al 100%, $[\alpha]_D^{20} - 34$ (c = 0,751 en cloroformo) y

Enantiómero 2 (8,3 mg, 38%): HPLC Analítica quiral TR = 17,7 min, al 98%, %, 10 $[\alpha]_D^{20} + 22$ (c = 0,83 en cloroformo).

Ejemplo 126

(2S)-N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida (enantiómero S del Ejemplo 37)

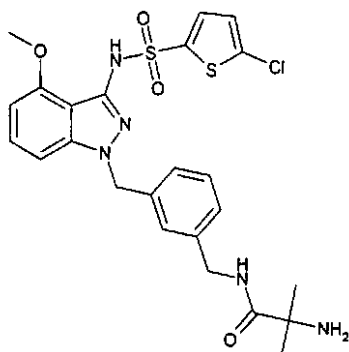


15 Una suspensión de clorhidrato de *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (100 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) se trató con el cloruro de (S)-2-acetoxipropionilo (0,065 ml). Después de 4 h, el disolvente se retiró por evaporación y el residuo se disolvió

en metanol (10 ml) y después se trató con carbonato potásico sólido (277 mg, 2 mmol) y la mezcla se dejó en reposo a TA durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 2 M y acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con más cantidad de HCl y salmuera y se
 5 secó (MgSO₄). El filtrado se evaporó a presión reducida, dando un sólido de color blanco (113 mg). La muestra se disolvió en 2 ml de MeOH-DMSO 1:1 y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (86 mg,
 10 80%): CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, al 100%, ES+ve m/z 535/537 (M+H)⁺; RMN δ (CD₃OD) 7,27-7,15 (5H, m), 7,05 (1H, d a, J 7 Hz), 6,97 (1H, d, J 8 Hz), 6,89 (1H, d, J 4 Hz), 6,42 (1H, d, J 8 Hz), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,12 (1H, c, J 7 Hz), 3,76 (3H, s), 1,30 (3H, d, J 7 Hz).

Ejemplo 127

15 ***N*¹-[3-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-metilalaninamida**

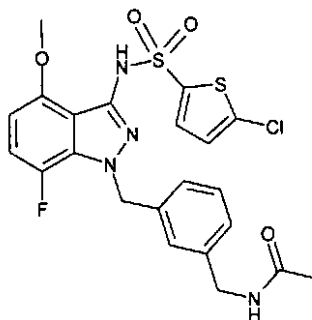


Una mezcla de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación
 20 véase el Intermedio 4) (529 mg, 1,06 mmol), *N*-BOC-alfa-metilalanina (Sigma)

- (248 mg, 1,22 mmol) y HATU (503 mg, 1,32 mmol) se agitó en DMF (2 ml) y DIPEA (0,75 ml, 4,4 mmol) hasta que la mezcla se disolvió y después se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se trató con TFA (1,5 ml, 19, 5 mmol) a temperatura ambiente y después se
- 5 añadió durante 45 min más cantidad de TFA (1,5 ml, 19, 5 mmol). Después se añadió durante 1,5 h más cantidad de TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se cargó en metanol y se purificó por SPE sobre un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) de 50 g eluyendo con MeOH, seguido de amoníaco acuoso al 10% en MeOH.
- 10 Las fracciones apropiadas de amoníaco se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el producto en bruto. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 8 ml y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C) recogiendo el pico TR ~6,0 min. El disolvente se evaporó al
- 15 vacío, dando *el compuesto del título* (242 mg, 42%): CLEM (Sistema C) TR = 2,01 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺; RMN δ (CD₃OD) 7,26-7,13 (4H, m), 7,10 (1H, d a, J 7 Hz), 7,05 (1H, s a), 6,92 (1H, d, J 8 Hz), 6,86 (1H, d, J 4 Hz), 6,40 (1H, d, J 8 Hz), 5,45 (2H, s), 4,31 (2H, s), 3,77 (3H, s), 1,31 (6H, s).

Ejemplo 128

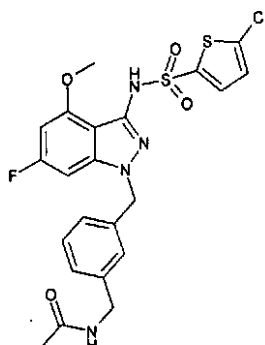
- 20 *N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida



Se disolvió *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil)-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 46) (70 mg, 0,15 mmol) en DCM (0,75 ml) y a la solución se le
 5 añadió trietilamina (0,203 ml, 1,45 mmol). La solución se agitó durante 5 min y se añadió anhídrido acético (0,013 ml, 0,13 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y después se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un
 10 modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (26 mg, 34%): CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 523/524 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

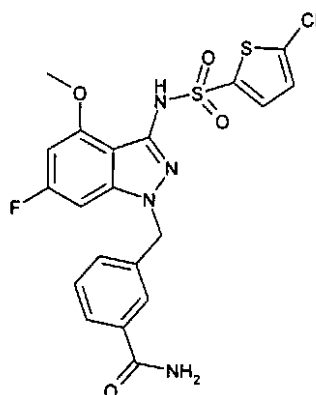
N-[1-([3-([3-([5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]acetamida
 15



Se disolvió sal formiato de *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (53 mg, 0,1 mmol) en MeOH y se empleó en un
 5 cartucho SCX-2 (5 g) eluyendo con MeOH seguido de amoniaco acuoso al 10% en MeOH. La fracción de amoniaco se evaporó a presión reducida, dando la base libre (44 mg, 0,09 mmol) en forma de un sólido cristalino de color blanco. Éste se suspendió en cloroformo (2 ml) y trietilamina (1 ml) y después se trató con anhídrido acético (0,024 ml). La mezcla se agitó brevemente hasta
 10 que se hizo homogénea y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con MeOH, se dejó en reposo para que se consumiera el exceso de anhídrido acético y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1 ml de MeOH-DMSO 1:1 y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-
 15 Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución 2 M de HCl y se evaporó a presión reducida, dando *el compuesto del título* (25 mg, 52%) CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve *m/z* 523/525 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 130

3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida

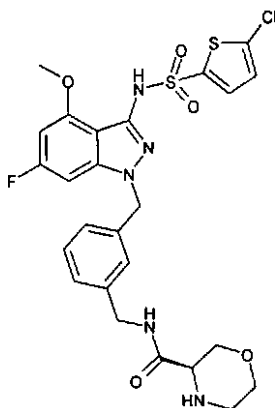


Una solución de 5-cloro-*N*-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[1-[(3-
 5 cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para
 una preparación véase el Intermedio 53) (53 mg, 0,08 mmol) en metanol (10
 ml) se trató con una solución 2 M de NaOH (1 ml) y se calentó a 60°C en
 atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió más cantidad de una
 solución 2 M de NaOH (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 71°C durante el fin de
 10 semana. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se trató con una solución 2
 M de HCl a pH 0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la solución
 orgánica se lavó con HCl 2 M y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó,
 dando una goma de 54 mg. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y
 se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18
 15 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento
 A) recogiendo las fracciones con TR = 7,77 min al 19% y 8,73 min, al 81%). El
 disolvente se evaporó al vacío a partir de la fracción principal (TR = 8,73 min),
 dando ácido 3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-
 indazol-1-il]metil]benzoico (26 mg, 65%), en forma de un sólido de color blanco:

CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 496/498 (M+H)⁺ para el producto de ácido carboxílico. El componente secundario (TR = 7,77 min) se evaporó a presión reducida, dando *el compuesto del título* (6,2 mg, 15%) en forma de un sólido de color blanco: CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve m/z 495/497 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

(3*R*)-*N*-[1-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]metil]fenil]metil]-3-morfolincarboxamida

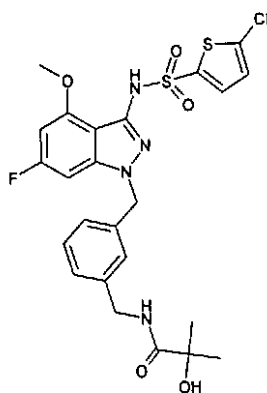


Se suspendió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (100 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (1 ml), a la mezcla de reacción se le añadieron ácido (3*R*)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolincarboxílico (52,9 mg, 0,229 mmol) y HATU (87 mg, 0,229 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió DIPEA (0,109 ml, 0,624 mmol) y se agitó durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se le añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,24 mmol) y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se concentró bajo corriente de nitrógeno, dando un residuo de color pardo. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por

AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó al vacío, dando la sal TFA del producto que se necesita en forma de un residuo de color blanquecino. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un
 5 cartucho pre-acondicionado con metanol de carbonato polimérico (SAX). La muestra se eluyó con HCl 1,25 M en metanol. Las fracciones se concentraron al vacío, se disolvieron en metanol y se cargaron sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (2 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. La evaporación
 10 del disolvente de las fracciones de amoniaco dio *el compuesto del título* (30 mg, 24%): CLEM (Sistema A) TR = 0,88 min, ES+ve m/z 594/596 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

***N*-[1-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



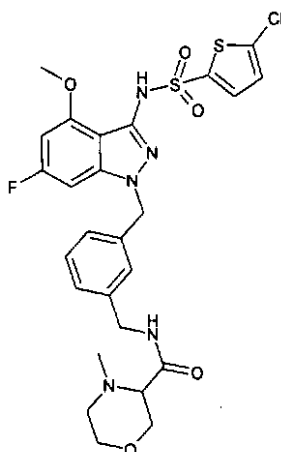
15

Se disolvió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (100 mg, 0,208 mmol) (intermedio) en diclorometano (0,5 ml) y piridina (0,5 ml) y después se trató con 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo

(0,031 ml, 0,218 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró que quedaba material de partida, por lo que a la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,021 ml, 0,146 mmol) y se agitó durante 1,5 h. El análisis por CLEM mostró que quedaba material de partida, por lo que a la reacción se le añadió una porción más de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,015 ml, 0,104 mmol) y se agitó durante 1,25 h. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno, dando un residuo de color amarillo, que se disolvió en metanol (1 ml) y a la solución se le añadió carbonato potásico (86 mg, 0,624 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 h y después se neutralizó con HCl 2 M y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó tres veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara al vacío, dando un residuo de color amarillo. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (60 mg, 51%). CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 481/483 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 133

***N*-[[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida**



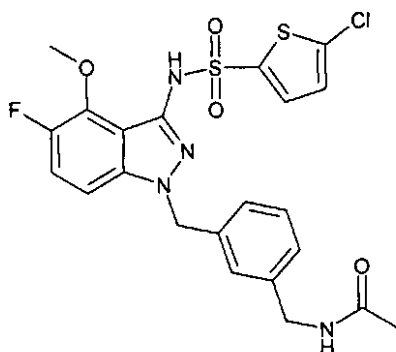
Se disolvió *N*-[1-({3-(aminometil)fenil}metil)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (250 mg, 0,520 mmol) en diclorometano (2,5 ml), a la mezcla de
 5 reacción se le añadieron clorhidrato del ácido 4-metil-3-morfolincarboxílico (104 mg, 0,572 mmol) y HATU (217 mg, 0,572 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla se le añadió DIPEA (0,272 ml, 1,559 mmol) y se agitó durante el fin de semana. El análisis por CLEM mostró que el acoplamiento estaba completo, por lo que la reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno en una unidad
 10 de purga. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó al vacío, dando la sal TFA del producto requerido en forma de un aceite de color naranja. El compuesto se disolvió en metanol y se pasó sobre un cartucho de
 15 carbonato polimérico (SAX), el cartucho se eluyó con metanol y el disolvente se evaporó al vacío, dando la base libre del producto requerido en forma de un aceite de color naranja (80 mg). El cartucho de carbonato se eluyó adicionalmente con HCl 1,25 M en metanol, la solución se evaporó al vacío, el

residuo (150 mg) se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (1 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoniaco dio una porción más de la base
5 libre del producto requerido, que se combinó con el lote anterior.

Después, la mezcla racémica (140 mg) se resolvió por separación HPLC sobre Chiralpak IA (20 mm x 250 mm, rellena a 10 μ m), caudal 15 ml/min, detección a 300 nm, eluyendo con etanol al 25%-heptano (isocráticamente durante 60 min), dando el Enantiómero 1 del compuesto del título (67 mg,
10 20%): CLEM (Sistema A) TR = 0,86 min, ES+ve m/z 608/610 (M+H)⁺, HPLC Analítica Quiral Chiralcel IA (4,6 mm x 250 mm, rellena a 10 μ m), caudal 1 ml/min, detección a 300 nm, eluyendo con etanol al 35%-heptano (isocráticamente durante 22 min) TR = 13,5 min, al >99,5% y Enantiómero 2 (67 mg, 20%) TR = 17,0 min, al >99,5%.

15 Ejemplo 134

***N*-[1-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**

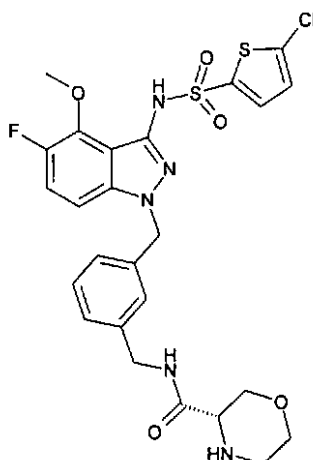


Una solución de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-
20 indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el

- Intermedio 61) (49 mg, 0,10 mmol) en DMF seca (4 ml) se trató con HATU (38,7 mg, 0,10 mmol) y se agitó bajo corriente de nitrógeno durante 3 min antes de la adición de DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 min antes de la adición de ácido acético (6,12 mg, 0,10 mmol) y la
- 5 agitación continuó durante 3 h más. La mezcla de reacción se concentró con nitrógeno en una unidad de purga y la muestra se cargó en diclorometano sobre un cartucho de intercambio iónico de aminopropilo (1 g) pre-equilibrado con DCM. La muestra se eluyó con metanol/diclorometano y se secó bajo corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando el producto en
- 10 bruto. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac, dando *el compuesto del título* (14,5 mg, 27%): CLEM (Sistema A) TR = 1,06 min, ES+ve m/z 523/525
- 15 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

(3S)-N-[(3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

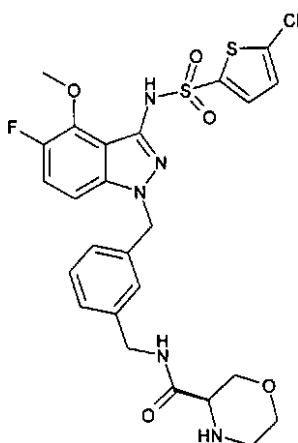


Se suspendió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) (100 mg, 0,208 mmol) en DCM (1 ml) y a la mezcla de reacción se le añadieron ácido (3*S*)-4-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-morfolincarboxílico (52,9 mg, 0,229 mmol) y HATU (87 mg, 0,229 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió DIPEA (0,109 ml, 0,624 mmol) y se agitó durante el fin de semana. El análisis por CLEM mostró que el acoplamiento se había completado. A la reacción se le añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,24 mmol) y se dejó en agitación durante 1 h y 50 min. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó al vacío, dando el producto requerido (en forma de sales TFA). El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (10 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. La evaporación

del disolvente de las fracciones de amoniaco dio *el compuesto del título* en forma de un sólido vítreo incoloro (71 mg, 57%). CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 594/596 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

- 5 **(3*R*)-*N*-[[(3-[[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida**



- Se suspendió *N*-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el
- 10 Intermedio 61) (100 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (1 ml) y a la mezcla de reacción se le añadieron ácido (3*R*)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolincarboxílico (52,9 mg, 0,229 mmol) y HATU (87 mg, 0,229 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se le añadió DIPEA (0,109 ml, 0,624 mmol) y se dejó en agitación durante el fin de semana. El análisis por
- 15 CLEM mostró que el acoplamiento se había completado. A la reacción se le añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,24 mmol) y se dejó en agitación durante 1 h y 50 min. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró bajo corriente de nitrógeno,

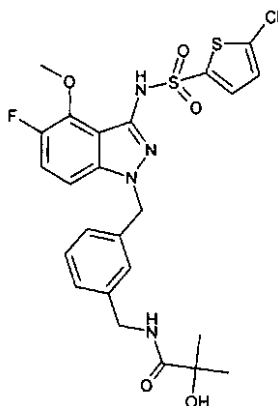
proporcionando un residuo de color pardo. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó al vacío, dando el producto

5 requerido en forma de un residuo de color blanquecino (en forma de sal TFA). El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (10 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del título* (76 mg,

10 rendimiento del 61%). CLEM (Sistema A) TR = 0,83 min, ES+ve m/z 594/596 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

***N*-[1-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



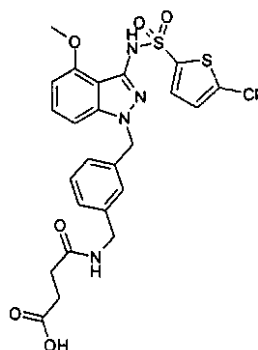
15

Una suspensión de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) (100 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (0,5 ml), piridina (0,5 ml) e hidróxido potásico (11,67 mg, 0,208 mmol) se trató con 2-cloro-1,1-

dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,054 ml, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo de color naranja se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un
 5 modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (58 mg, 49%). CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 567/569 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

Ácido 4-{[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-4-oxobutanoico
 10



Se trató ácido 4-(metiloxi)-4-oxobutanoico (0,013 g, 0,1 mmol) con una solución de hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,076 g, 0,2 mmol) en DMF anhidra (0,2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,3 mmol) y después la solución se agitó durante
 15 10 min.

A la solución se le añadió *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (0,046 g, 0,1 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h
 20 a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por genevac, el residuo se

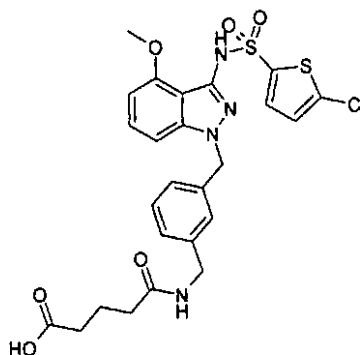
disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por HPLC auto-preparativa dirigida a masas, dando 4-{{{3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-4-oxobutanoato de metilo. Éste se disolvió en metanol (0,2 ml), se añadieron hidróxido sódico (2 M, 0,15 ml) y agua (0,09 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 h. La solución se neutralizó y se concentró en una unidad de purga, y el residuo se purificó por HPLC auto-preparativa dirigida a masas (Procedimiento E), dando el compuesto del título.

CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 563/565 (M+H)⁺

Los Ejemplos 139-145 se prepararon de forma similar al Ejemplo 138 usando *N*-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida y el ácido carboxílico apropiado.

Ejemplo 139

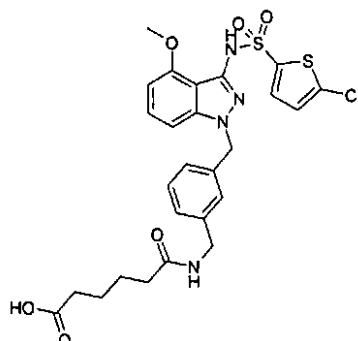
Ácido 5-{{{3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-5-oxopentanoico



CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve m/z 577/579 (M+H)⁺

Ejemplo 140

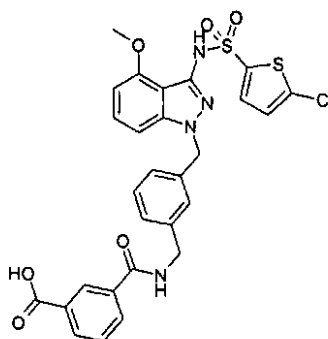
Ácido 6-{{{3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-6-oxohexanoico



CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺

Ejemplo 141

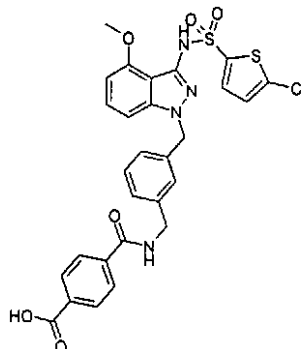
Ácido 3-({[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil]metil]amino}carbonil)benzoico



CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve m/z 611/613 (M+H)⁺

Ejemplo 142

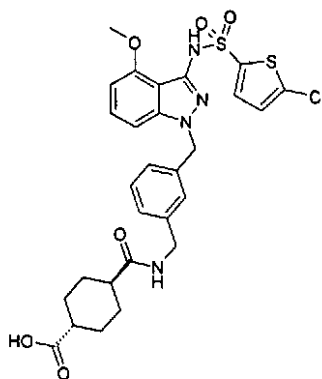
Ácido 4-({[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil]metil]amino}carbonil)benzoico



CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 611/613 (M+H)⁺

Ejemplo 143

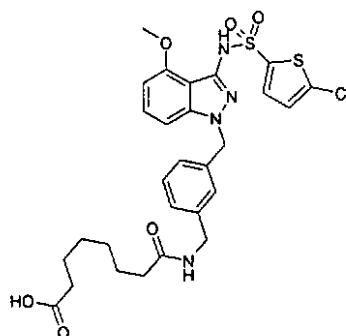
Ácido *trans*-4-({(3-({(3-((5-cloro-2-tienil)sulfonil)amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}carbonil)ciclohexanocarboxílico



CLEM (Sistema A) TR = 1,01 min, ES+ve m/z 617/619 (M+H)⁺

Ejemplo 144

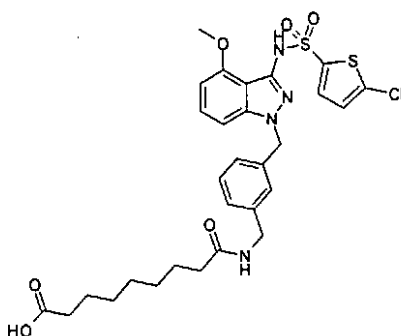
Ácido 8-({(3-({(3-((5-cloro-2-tienil)sulfonil)amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-8-oxooctanoico



CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 619/621 (M+H)⁺

Ejemplo 145

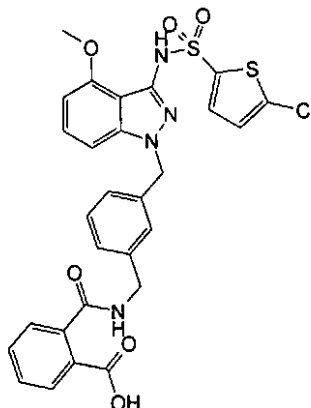
Ácido 9-{{{3-[[3-[[{(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino}-9-oxononanoico)



CLEM (Sistema A) TR = 1,07 min, ES+ve m/z 633/635 (M+H)⁺

Ejemplo 146

Ácido 2-{{{3-[[3-[[{(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino}carbonil)benzoico

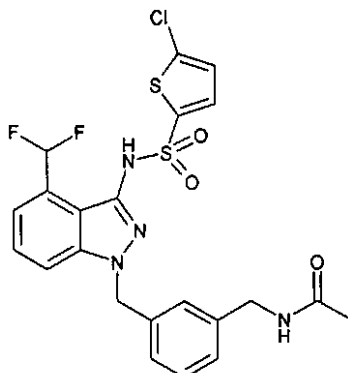


A una solución de *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (0,046 g, 0,1 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,2 mmol) seguido de anhídrido ftálico (0,014 g, 0,1 mmol). La solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se concentró en una unidad de purga y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por HPLC auto-preparativa dirigida a masas (Procedimiento E), dando *el compuesto del título* (35 mg, 51%).

10 CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 611/613 (M+H)⁺

Ejemplo 147

N-[1-([3-([3-([5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-1-il]metil)fenil]metil]acetamida



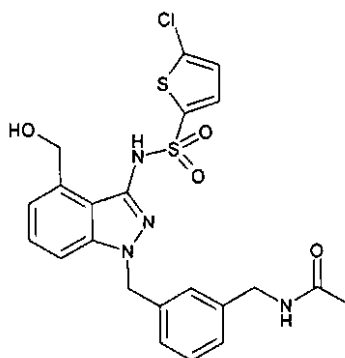
Se suspendió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 70) (26 mg, 0,039 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y trietilamina (0,055 ml, 0,39 mmol) y después a la suspensión se le añadió anhídrido acético (0,004 ml, 0,043 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró bajo corriente de nitrógeno, dando *N*-[(3-[[3-Bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida, que se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con NaOH (0,553 ml, 1,105 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró al vacío y se acidificó con ácido cítrico al 5%. La solución se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (25 ml) y una vez con salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara al vacío, dando un residuo de color amarillo que se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del*

título (7 mg, 36%). CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve *m/z* 525/527

(M+H)⁺.

Ejemplo 148

N-[1-([3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-3-il]metil}fenil)metil]acetamida



5

Se suspendió *N*-[1-([3-(aminometil)fenil]metil)-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 72) (53 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y trietilamina (0,115 ml, 0,823 mmol). A la suspensión se le añadió anhídrido acético (0,008 ml, 0,09 mmol) y se agitó durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que quedaba material de partida, por lo que a la solución se le añadieron diclorometano (0,3 ml) y anhídrido acético (3,88 μ l, 0,041 mmol) y se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró sólo una pequeña cantidad de material de partida restante, por lo que la mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un residuo de color blanquecino, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con NaOH (1,546 ml, 3,09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró al vacío y se acidificó con ácido cítrico al 5%. La solución se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (25 ml) y una vez con salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que

10

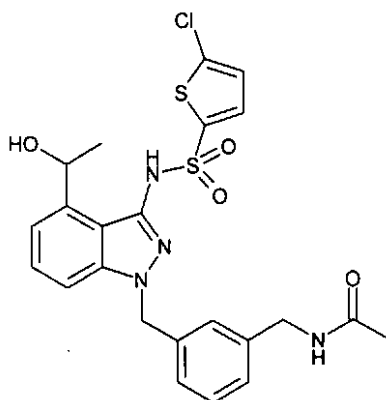
15

20

se evaporara al vacío. El residuo amarillo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (17 mg, 43%) en forma de un sólido vítreo incoloro. CLEM (Sistema A) TR = 0,91 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

***N*-[3-[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**



10

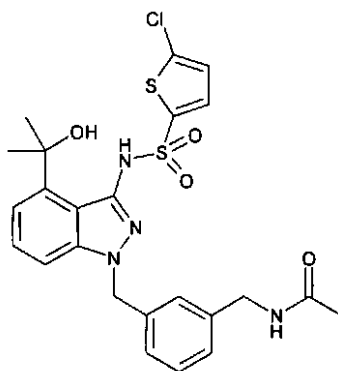
Se añadió borohidruro sódico (3,09 mg, 0,082 mmol) a una solución en agitación de *N*-[3-[4-acetil-3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida (para una preparación véase el Intermedio 75) (40 mg, 0,068 mmol) en MeOH (2 ml) a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 2 horas y después se añadió lentamente HCl 1 N (5 ml) y el metanol se evaporó al vacío. El producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una

15

columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío, dando el compuesto del título (18 mg, 48%). CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve m/z 519/521 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 150

***N*-[3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]acetamida**

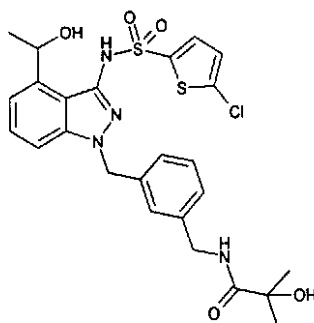


Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,256 ml, 0,768 mmol) a una solución en agitación de *N*-[3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-ciano-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]acetamida (para una preparación véase el Intermedio 73) (64 mg, 0,128 mmol) en THF (1 ml) a temp. ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró que aún quedaba material de partida. Por lo tanto, se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,128 ml, 0,384 mmol) y se agitó la reacción a temp. ambiente durante una noche. Se añadió HCl 0,5 N (4 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo resultante se disolvió en THF (1 ml) y se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio

(solución 3 M en éter dietílico) (0,256 ml, 0,768 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a temp. ambiente durante ~20 min y se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró co-elutos de material de partida con el producto - ión molecular a 533 [M+H] correspondiendo con el producto de alcohol deseado. Se añadió lentamente HCl 1 N (4 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío, dando un aceite de color amarillo, que se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó al vacío, dando *el compuesto del título* (23,2 mg, 30%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 533/535 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

***N*-[1-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**

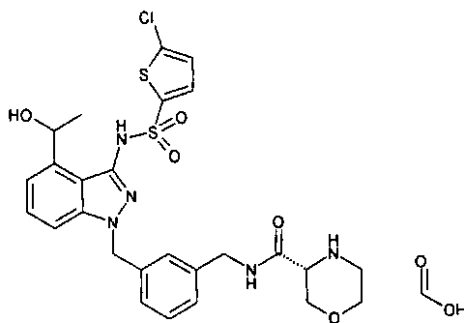


Se añadió trietilamina (0,021 ml, 0,151 mmol) a *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 77) (24 mg, 0,050 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió 2-cloro-1,1-dimetil-2-

oxoacetato de etilo (7,92 μ l, 0,055 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró sobre la unidad de purga, se añadieron carbonato potásico (69,5 mg, 0,503 mmol) y metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 h. La mezcla se
 5 concentró, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de
 10 ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (10,5 mg, 37%). CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 563/565 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

Sal formiato de (3*R*)-N-[(3-{[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(1-
 15 hidroxietil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

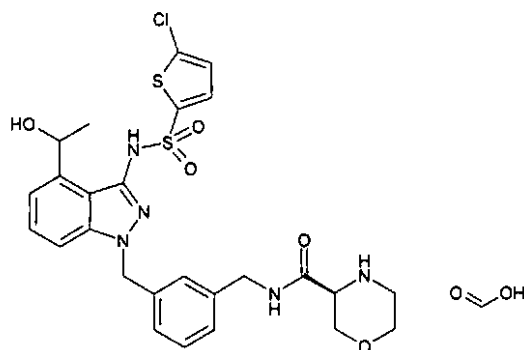


Se añadió DIPEA (0,059 ml, 0,336 mmol) a una solución en agitación de ácido (3*R*)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolincarboxílico (19,41 mg, 0,084 mmol) en DCM (1 ml). Después, se añadió HATU (35,1 mg, 0,092 mmol)
 20 seguido de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 77) (44

mg, 0,084 mmol) y se agitó durante una hora a temp. ambiente. La mezcla se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho SCX-2, se lavó con metanol y después se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas de amoníaco se concentraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO-Metanol (1:1) (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A), dando *el compuesto del título* (31,2 mg, 58%). CLEM (Sistema C) TR = 2,04 min, ES+ve m/z 590/592 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 153

Sal formiato de (3S)-N-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(1-hidroxietil)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

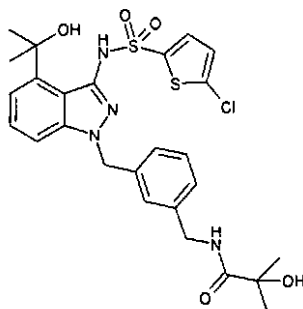


El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 152.

15 CLEM (Sistema C) TR = 2,04 min, ES+ve m/z 590/592 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

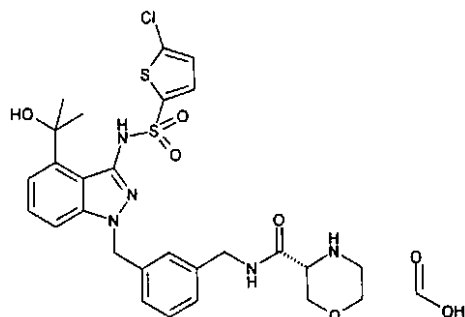


Se añadió trietilamina (0,034 ml, 0,244 mmol) a *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 78) (40 mg, 0,081 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,013 ml, 0,090 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró sobre el aparato de purga, se añadieron carbonato potásico (113 mg, 0,815 mmol) y metanol (2 ml) y la reacción se agitó a temp. ambiente durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que el grupo de acetato se retiró. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (11,5 mg, 24%). CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve *m/z* 577/579 (*M*+H)⁺.

20 Ejemplo 155

Sal formiato de (3*R*)-*N*-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(1-

hidroxi-1-metiletil)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

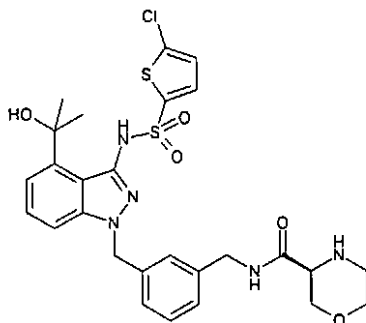


Se añadió DIPEA (0,057 ml, 0,326 mmol) a una solución en agitación de ácido (3*R*)-4-[[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolincarboxílico (18,84 mg, 0,081 mmol) en DCM (1 ml). Después, se añadió HATU (31,0 mg, 0,081 mmol) seguido de *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 78) (40 mg, 0,081 mmol) y la reacción se agitó durante una hora a temp. ambiente. La mezcla de reacción se concentró y después se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (0,020 ml, 0,081 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho SCX-2 pre-acondicionado (MeOH), se lavó con metanol y después se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas de amoníaco se concentraron, y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del título* (2,7 mg, 5%). CLEM (Sistema F) TR = 0,84 min, ES+ve *m/z* 604/606 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

(3*S*)-*N*-[1-{[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-

indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida



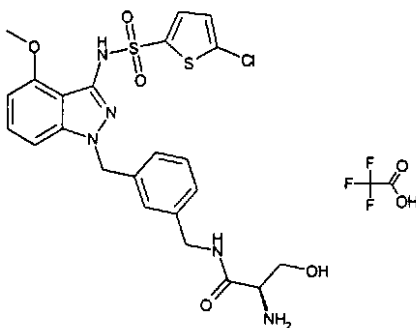
El compuesto del título se preparó de forma similar al Ejemplo 155.

CLEM (Sistema F) TR = 0,84 min, ES+ve m/z 604/606 (M+H)⁺.

- 5 Los Ejemplos 157-160 se prepararon en formato en serie del Intermedio 4 y el ácido apropiado usando HATU y escisión del grupo protector BOC con TFA de acuerdo con el Ejemplo 44.

Ejemplo 157

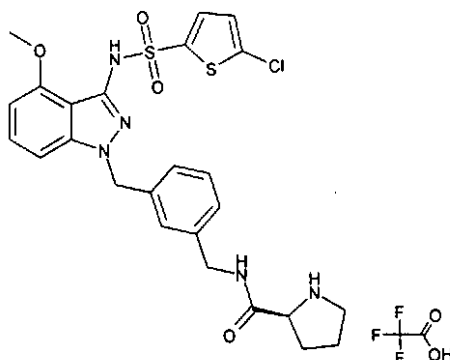
- Trifluoroacetato de *N'*-[3-({3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*D*-serinamida
- 10



CLEM (Sistema D) TR = 0,80 min, ES+ve m/z 550/552 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

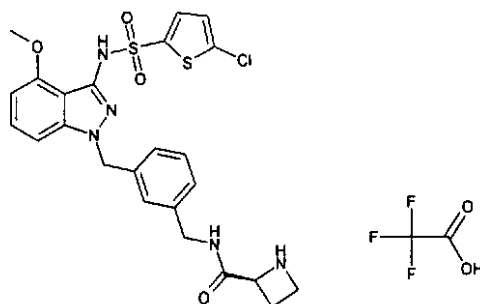
- Trifluoroacetato de *N*-[3-({3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*L*-prolinamida
- 15



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

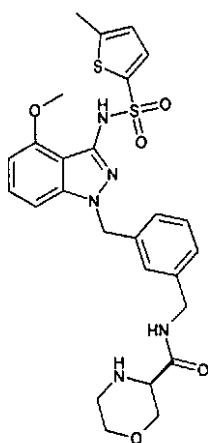
Trifluoroacetato de (2S)-N-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-azetidincarboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,82 min, ES+ve m/z 546/548 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

(3R)-N-({3-[(4-(Metiloxi)-3-[(5-metil-2-tienil)sulfonyl]amino)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil)-3-



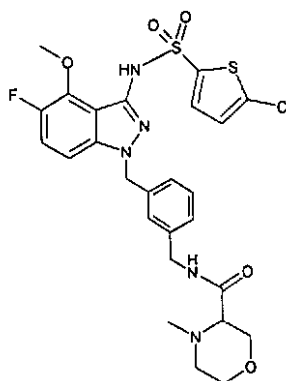
CLEM (Sistema A) TR = 0,68 min, ES+ve m/z 556 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 161 y 162 se prepararon a partir de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-

- 5 tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) siguiendo el acoplamiento HATU con clorhidrato del ácido 4-metil-3-morfolincarboxílico y después de la resolución de la mezcla racémica resultante por HPLC quirál:

Ejemplo 161

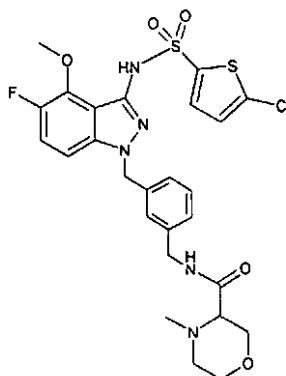
- N*-[[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida Enantiómero 1



CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 608/610 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

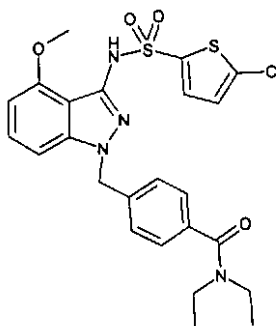
***N*-[3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-4-metil-3-morfolinocarboxamida Enantiómero 2**



CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 608/610 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 163

4-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}-*N,N*-dietilbenzamida

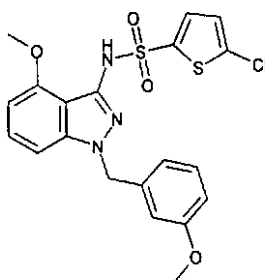


- A una solución de 4-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}-*N,N*-
 10 dietilbenzamida (para una preparación véase el Intermedio 79) (125,5 mg, 0,189 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,292 ml, 3,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró bajo

corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se purificó usando el análisis MDAP con un pH alto y se purificó adicionalmente por MDAP, dando el compuesto del título (3 mg, 3%) CLEM (Sistema A) TR = 1,19 min, ES+ve m/z 533/535 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 164

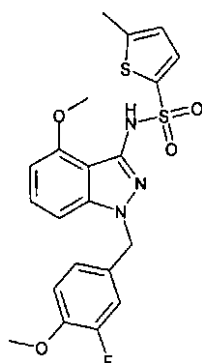
5-Cloro-*N*-(4-(metiloxi)-1-([3-(metiloxi)fenil]metil)-1*H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida



Se preparó por alquilación de 5-cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-
 10 (([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) con bromuro de 3-metoxibencilo y el carbonato potásico en DMF como anteriormente. CLEM (Sistema A) TR = 1,25 min, ES+ve m/z 464/466 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

15 ***N*-[1-([3-Fluoro-4-(metiloxi)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-2-tiofenosulfonamida**

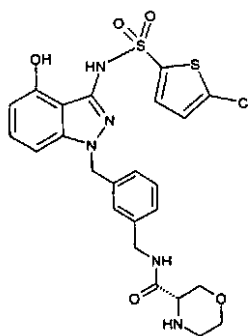


Se añadió una solución de 1-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 80) (130 mg, 0,8 mmol) en piridina (2 ml) a cloruro de 5-metil-2-tiofenosulfonilo (0,24 mmol).

- 5 La mezcla de reacción se agitó brevemente y se dejó en reposo durante 3 h a 21°C antes de la concentración por purgado. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío, dando el
- 10 *compuesto del título* (76 mg) CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 166

Sal formiato de (3S)-N-({3-[[3-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-hidroxi-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil)-3-morfolincarboxamida



A una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (77 mg, 0,124 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) se le añadió a temperatura ambiente ácido (S)-4-Boc-morfolina-3-carboxílico (26,2 mg, 0,113 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina 0,059 ml, 0,339 mmol) y finalmente una solución de *N*-(1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (sal formiato) (para una preparación véase el Intermedio 15) (56 mg, 0,113 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera:agua (1:1), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío. El producto se trató con cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano) (1 ml) y después se añadió metanol (~4 ml) hasta que la reacción se volvió una solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en MeOH/DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas (MDAP) sobre una columna Sunfire C18 (Procedimiento A) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) usando el Procedimiento B durante 25 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 mg, 19%). CLEM (Sistema B) TR = 1,63 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Procedimientos de Ensayo Biológico

25 Ensayos de Unión de [35S]-GTPγS basado en SPA para determinar Actividad

Antagonista de CCR4

La potencia antagonista se determinó mediante un ensayo de competición de radioligando [35S]-GTP γ S. En resumen, membranas de CHO que expresan CCR4 se homogeneizaron pasándolas a través de una aguja de 23G. Después, estas membranas se adhirieron a perlas de SPA revestidas con WGA Leadseeker en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, BSA al 0,05%, 40 μ g/ml de Saponina y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M) para generar una solución de membrana de 3 μ g/pocillo de concentración de ensayo final (CEF) y perla de 250 μ g/pocillo de CEF.

Después de 60 minutos de pre-acoplamiento en hielo, se añadió GDP para producir CEF 4,4 μ M. Después se añadió [35S]-GTP γ S preparado en tampón de ensayo a la solución de perla/membrana para producir una CEF de 0,33 nM. MDC humano se añadió a la suspensión de perla/membrana/[35S]-GTP γ S para producir una CEF que muestra el 80% de la respuesta agonista máxima (EC80). La suspensión de perla/membrana/[35S]-GTP γ S/Agonista se distribuyó en placas de 384 pocillos blancas de polipropileno Greiner (45 μ l/pocillo), que contenían 0,5 μ l de compuesto. Después la solución de ensayo final (45,5 μ l) se selló, se centrifugó usando una centrífuga y después se incubó a temperatura ambiente durante 3 - 6 horas. Después, las placas se leyeron en un instrumento Viewlux y la luminiscencia después se representó como un porcentaje de la respuesta inhibidora máxima provocada por una CI100 de un antagonista convencional.

Los Ejemplos 1-77, 80, 82, 85, 88-90, 95, 100-103, 114-157, 160, 164 y 165 se ensayaron en el ensayo anterior.

Todos los compuestos ensayados se observó que tenían un pCI₅₀ $\geq$ 7,0

y $< 8,4$ con la excepción de los Ejemplos 101, 116, 120 y 156 que tenían una $pCI50 \geq 6,4$ y $< 7,0$.

Los ejemplos 2-4, 6-8, 10, 12, 16-18, 21, 26-28, 33, 35, 37, 43, 44, 48, 51, 52, 55, 57, 70, 71-73, 80, 85, 102, 114, 124, 125, 127, 133, 134, 138-140, 5 142-144, 148, 149 y 151-153 se observó que tenían un $pCI50 \geq 7,8$ y $< 8,4$.

Aumentos Estimulados por Quimiocina en Contenido de F-actina Celular

Se tomaron muestras de sangre de voluntarios normales que no habían tomado medicación dentro de los 10 días anteriores y se mezclaron con 1/9 del volumen de solución de citrato trisódico al 3,8%. Los aumentos inducidos por quimiocina en el contenido de F-actina de células T CD4⁺ CCR4⁺ se midieron 10 mediante una modificación del procedimiento de Pilette y col. (Eur. Respir. J; 23: 876 – 884, 2004). Células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron mediante sedimentación con dextrano seguido por centrifugación en gradiente de densidad Percoll. Las PBMC se incubaron con anticuerpos 15 conjugados con FITC anti-CD4 humano y conjugados con PE anti-CCR4 o controles de isotipo apropiado durante 15 min. Las suspensiones celulares después se centrifugaron a 400 g durante 10 min y los sedimentos se resuspendieron en tampón de ensayo (medio RPMI 1640 sin rojo de fenol que contenía HEPES 10 mM y albúmina sérica bovina al 0,1%) a 10^7 /ml. La 20 suspensión celular resultante se incubó con antagonista o vehículo (DMSO al 0,1%) durante 30 min a 37°C antes de la estimulación con el agonista durante 15 s. El ensayo se terminó mediante la adición de formaldehído al 3%. Las células fijadas se lavaron dos veces con PBS (centrifugando a 1000 g durante 5 min para recuperar las células) y se incubaron a temperatura ambiente con 25 faloidina conjugada con Alexa flúor 647 (0,075 U/ml) en presencia de liso-

fosfatidilcolina (93,75 µg/ml) durante 20 min para teñir la F-actina. Las células se lavaron una vez más con BPS y el contenido de F-actina relativo de las células se midió mediante citometría de flujo. La intensidad de fluorescencia media de 1000 células CD4⁺ CCR4⁺ por muestra se determinó y se expresó
5 como una fracción de la intensidad media de las células CD4⁺ CCR4⁺ en esa muestra.

Los ejemplos 1-81, 83-86, 89, 90, 95, 96, 102, 103, 113, 110-113, 116-122, 124, 125, 128, 129, 157-160, 163, 164 y 166 se ensayaron en el ensayo anterior.

10 Se observó que todos los compuestos ensayados tenían un pA2 ≥ 6,0 con la excepción del ejemplo 163.

Los ejemplos 1- 79, 83-86, 89, 96, 110-113, 118, 124, 125, 129, 158-160 y 166 se observó que tenían un pA2 ≥ 6,9.

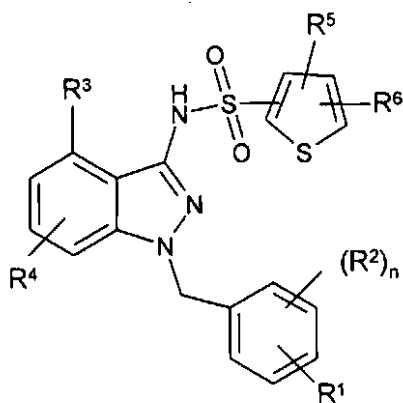
Todas las publicaciones, incluyendo aunque sin limitación las patentes y
15 solicitudes de patentes, mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia como si cada publicación individual se hubiera indicado específicamente e individualmente que se incorporaba como referencia en este documento como expuesta en su totalidad.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

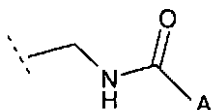


(I)

en la que

- 10 R¹ se selecciona entre el grupo compuesto por (1), (2), (3) (4) y (5)

- (1) un grupo de fórmula (a)



(a)

en la que A se selecciona entre el grupo compuesto por (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) y (viii)

15

- (i) hidrógeno;
(ii) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos -NR^aR^b, -OR^c, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^c, heterociclilo, fenilo

o heteroarilo;

(iii) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un grupo -
 $C(O)OR^c$ o $-NR^aR^b$;

5

(iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más
 alquilo C_{1-6} ;

(v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más
 halógeno o alquilo C_{1-6} ;

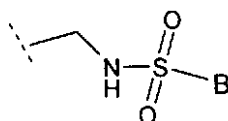
(vi) $-NR^aR^b$;

10

(vii) fenilo sustituido con un grupo $-(CH_2)_pC(O)OH$ en el que p
 es 0, 1, 2 ó 3; o

(viii) $-(CH_2)_7C(O)OH$

(2) un grupo de fórmula (b)



(b)

15

en la que B es alquilo C_{1-6} ;

(3) $-C(O)NR^aR^b$ o $-CH_2C(O)NR^aR^b$;

(4) $-S(O)_2NR^aR^b$;

(5) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con NR^aR^b ;

R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , hidroxí o alcoxi C_{1-6} ;

R^3 es halógeno, CF_3 , hidroxí, alcoxi C_{1-6} , CR^dR^eOH o CHF_2 ; donde R^d y R^e son
 independientemente hidrógeno o metilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o CF_3 ;

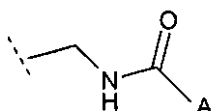
R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ; y

n es 0 ó 1.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo en el que

5 R^1 se selecciona entre el grupo compuesto por (1), (2), (3) (4) y (5)

(1) un grupo de fórmula (a)



(a)

en la que A se selecciona entre el grupo compuesto por (i), (ii),
10 (iii), (iv), (v) y (vi):

(i) hidrógeno;

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos
- NR^aR^b , - OR^c , - $C(O)NR^aR^b$, - $C(O)OR^c$, heterociclilo, fenilo
o heteroarilo;

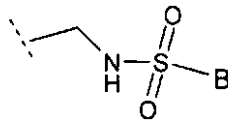
15 (iii) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un grupo -
 NR^aR^b ;

(iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más
alquilo C_{1-6} ;

(v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más
20 halógeno o alquilo C_{1-6}

(vi) - NR^aR^b ;

(2) un grupo de fórmula (b)



(b)

en la que B es alquilo C₁₋₆;

- (3) -C(O)NR^aR^b;
- 5 (4) -S(O)₂NR^aR^b;
- (5) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con NR^aR^b;

R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₆, CF₃, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

R³ es halógeno, CF₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆; CH₂OH o CHF₂;

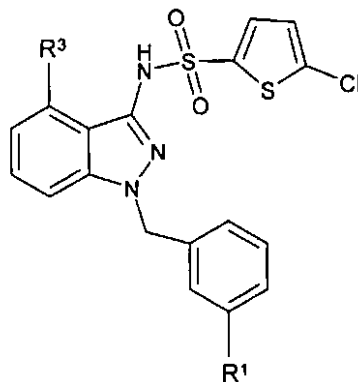
- 10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o CF₃;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

n es 0 ó 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2

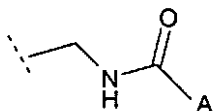
- 15 que es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo



(Ia)

en la que R¹ y R³ se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal del mismo en el que R^1 es un grupo de fórmula (a)



5

(a)

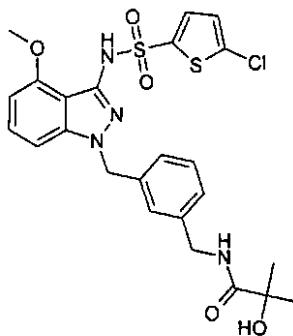
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es alquilo C_{1-6} .
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más $-NR^aR^b$, $-OR^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^c$, pirrolidinilo, fenilo o imidazolilo.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es un heterociclilo seleccionado entre el grupo constituido por pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es un heteroarilo seleccionado entre el grupo compuesto por furilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una sal del mismo en el que R^3 es metoxi.

10. Un compuesto que es cualquiera de uno de los Ejemplos 1-166 o una sal del mismo.

11. Un compuesto que es

- 5 *N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida;
- N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida;
- N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 10 *N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- (2*S*)-*N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 15 o una sal del mismo.

12. Un compuesto que es *N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5

14. Un producto farmacéutico de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 junto con otro u otros agentes terapéuticamente activos.

10

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

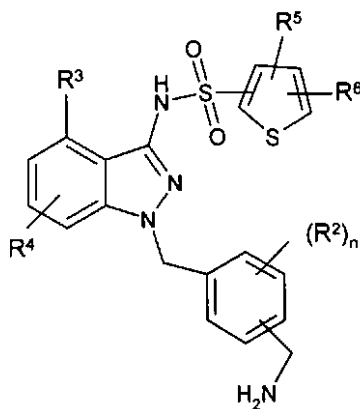
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista del receptor CCR4.

17. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicada un antagonista del receptor CCR4.

18. Un procedimiento para tratar una enfermedad o afección para la que está indicada un antagonista del receptor CCR4 en un sujeto que necesita el

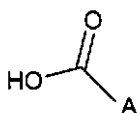
mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que comprende un procedimiento seleccionado entre (a), (b), (c) o (d) en el que:
- (a) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo

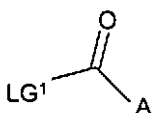


(II)

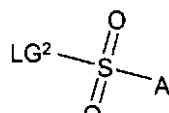
en la que R^2 - R^6 y n son como se han definido en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId) o un derivado protegido del mismo



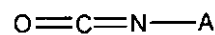
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

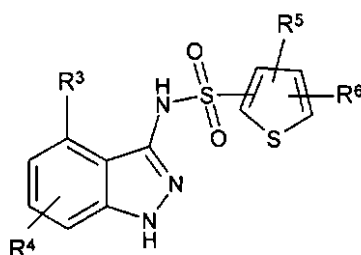


(IIId)

en las que A es como se ha definido anteriormente aquí;

- y opcionalmente después la desprotección del producto resultante;

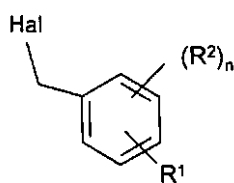
(b) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o un derivado protegido del mismo



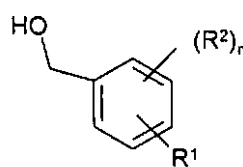
5

(IV)

en la que R^3 - R^6 son como se han definido anteriormente aquí con un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)



(Va)



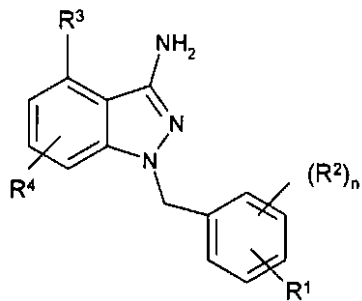
(Vb)

10

en las que R^1 , R^2 y n son como se han definido en la reivindicación 1 y Hal es halógeno;

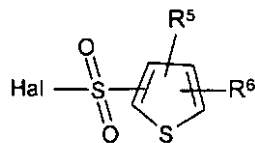
- y opcionalmente después la desprotección del producto resultante;

(c) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que R^1 - R^4 y n son como se han definido en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (VII)

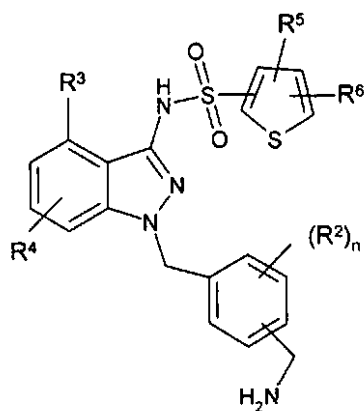


(VII)

en la que R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1 y Hal es halógeno;

(d) implica convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un
10 compuesto adicional de fórmula (I) o una sal del mismo.

20. Un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo



(II)

en la que R²-R⁶ y n son como se han definido en la reivindicación 1.

- 5 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 que es N-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida o una sal del mismo.

Box No. VIII(ii) **DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT** **PCT/EP2010/052307**
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. **PCT/EP2010/052307**

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Heather HOBBS, Simon Teanby HODGSON, Yannick Maurice LACROIX, Deborah NEEDHAM, Nigel James PARR, Panayiotis Alexandrou PROCOPIOU, Timothy John RITCHIE and Michael David WOODROW** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited effective **26-Feb-2009**

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form