

COMPUESTOS DE INDAZOL PARA USAR EN LESIONES DE TENDONES Y/O LIGAMENTOS

Campo de la invención

5 La invención proporciona compuestos de indazol, su uso para el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos, y métodos para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos usando dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Los tendones y ligamentos constituyen una parte esencial del sistema musculoesquelético al conectar los músculos a los huesos, y los huesos entre sí, respectivamente. Tanto tendones como ligamentos se generan a través del mismo proceso de diferenciación (Schweitzer, R. *et al.* Development, 2001 Oct;128(19):3855–66). Aunque se ha descubierto que varios factores de
15 crecimiento y factores de transcripción específicos están involucrados en la tenogénesis durante los procesos de desarrollo y reparación, aún no se ha logrado una comprensión detallada de las patologías de los tendones.

 Una revisión de la biología de los tendones (Duprez D. *et al.*, Nature, 2015, 11, 223–233) sintetiza los avances realizados en la biología de los tendones
20 hasta la fecha y destaca que aún existe la necesidad de tratamientos eficaces para las lesiones tendinosas.

 Hasta la fecha, el estándar de tratamiento para la ruptura de tendones es la cirugía, mientras que se usa fisioterapia para la degeneración tendinosa.

 Las terapias celulares y el plasma rico en plaquetas se cuentan entre los
25 enfoques actualmente sometidos a ensayos clínicos para las lesiones de tendones.

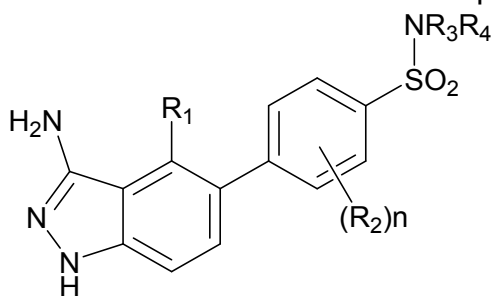
Síntesis de la invención

Existe la necesidad de desarrollar compuestos que sean útiles en el tratamiento de las lesiones de tendones y ligamentos. Dichos compuestos se aplicarían, entre otras cosas, en el tratamiento de las lesiones de tendones y ligamentos, en particular en la reparación de tendones y ligamentos.

5 La invención proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos, donde los compuestos son inductores de expresión génica de escleraxis. La invención además proporciona métodos para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos que comprenden administrar a un
10 sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Diversas formas de realización de la invención se describen en la presente.

Dentro de ciertos aspectos, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable:



(I).

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un
20 compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) como se define en la presente, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la invención proporciona una combinación,
25 en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) como se define en la presente, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

5 En incluso otra forma de realización, la invención se refiere a un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III),
10 (III-1) como se define en la presente.

 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) para usar como medicamento.

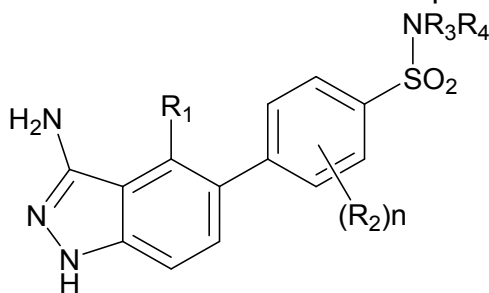
15 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) para usar en el tratamiento de lesiones de tendones.

 En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de
20 acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) para usar en el tratamiento de lesiones de ligamentos.

 En otra forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma
25 de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable:



(I)

- 5 en donde,
- R_1 se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, halógeno y alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_3$;
- R_2 se selecciona independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$ y halógeno;
- n es 1 o 2;
- R_3 se selecciona de H y alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, y
- 10 R_4 se selecciona independientemente de cicloalquilo $\text{C}_4\text{--C}_6$ opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con R^5 ; un anillo no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S opcionalmente sustituido una vez o más de una vez independientemente con hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{--C}_3$; en donde R_4 no es
- 15 4-hidroxiciclohexilo ni tetrahidrofurano;
- R_3 y R_4 junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo no aromático heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, donde dicho anillo está sustituido una vez o más de una vez con R_8 ;
- 20 R_5 se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_2$, fenilo, bencilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_6$, ciano;
- R_6 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$, ciano, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_3$.

A menos que se especifique lo contrario, los términos “compuestos de la presente invención” o “compuestos de la invención” se refieren a compuestos de formula (I), o subfórmulas de la misma (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) y sales de los mismos, así como estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, productos de adición interna isoméricos y compuestos marcados isotópicamente (incluidas sustituciones con deuterio), así como restos formados inherentemente.

Tal como se usa en la presente, el término “alquiloC₁-C₃” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace simple. El término “alquiloC₁-C₃” debe interpretarse de manera acorde. Los ejemplos de alquiloC₁-C₃ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo).

Tal como se usa en la presente, el término “hidroxialquiloC₁-C₃” se refiere a un radical de fórmula -R_a-OH, en donde R_a es alquiloC₁₋₃ como se definió anteriormente. Los ejemplos de hidroxialquiloC₁-C₃ incluyen, aunque sin limitaciones, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo.

Tal como se usa en la presente, el término “cicloalquiloC₃-C₆” se refiere a grupos de hidrocarburos monocíclicos saturados de 3-6 átomos de carbono. El término “cicloalquiloC₄-C₆” debe interpretarse de manera acorde. Los ejemplos de cicloalquiloC₃-C₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, el término “alcoxiC₁-C₃” se refiere a un radical de fórmula -OR_a, donde R_a es un radical alquiloC₁₋₃ como se definió en general

anteriormente. Los ejemplos de alcoxiC₁–C₃ incluyen, aunque sin limitaciones, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

"Halógeno" o "halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o iodo.

5

Tal como se usa en la presente, el término "halógenoalquiloC₁–C₃" o "haloalquiloC₁–C₃" se refiere un radical alquiloC₁–C₃, como se definió anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de halógenoalquiloC₁–C₃ incluyen, aunque sin limitaciones, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-
10 trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

Tal como se usa en la presente, el término "meso" se refiere un isómero no
15 ópticamente activo que comprende al menos 2 estereocentros.

Tal como se usa en la presente, el término "anillo no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S", cuando se refiere a R₄, se refiere a un anillo saturado o insaturado de 5
20 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono anular, o un anillo saturado o insaturado de 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono anular e incluye, aunque
25 sin limitaciones, tetrahidropirano, pirrolidina.

Tal como se usa en la presente, el término "anillo no aromático heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S", cuando se refiere a R₃ y R₄ junto con el átomo de N al cual están unidos, se refiere a un anillo saturado o

insaturado que contiene N, de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S e incluye, aunque sin limitaciones, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina. Preferiblemente, es pirrolidina.

5 Tal como se usa en la presente, el término “opcionalmente sustituido una vez o más de una vez” preferiblemente significa una vez, dos veces o tres veces.

Tal como se usa en la presente, “tendón” se refiere al tejido conectivo que conecta músculo con hueso, y es capaz de soportar tensión. Preferiblemente, el tendón se refiere al tendón de Aquiles o a un tendón del manguito rotador.

10 Tal como se usa en la presente, “ligamento” se refiere al tejido conectivo que conecta hueso con hueso.

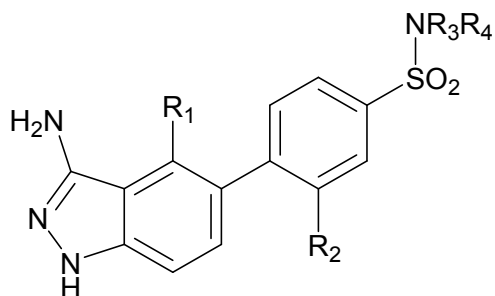
Tal como se usa en la presente, el término “lesiones de tendones” o “daño de tendones” incluye lesiones tanto agudas como crónicas. Las lesiones agudas son el resultado de un evento traumático que conduce, por ejemplo, a la ruptura parcial o total del tendón. Las lesiones crónicas son aquellas que conducen a la degeneración del tendón sin que se rompa. Las lesiones agudas también pueden ocurrir sobre lesiones crónicas, lo que conduce a una posible ruptura parcial o total subsiguiente del tendón degenerado.

20 Tal como se usa en la presente, el término “lesiones de ligamentos” o “daño de ligamentos” incluye lesiones tanto agudas como crónicas. Las lesiones agudas son el resultado de un evento traumático que conduce, por ejemplo, a la ruptura parcial o total del ligamento. Las lesiones crónicas son aquellas que conducen a la degeneración del ligamento sin que se rompa. Las lesiones agudas también pueden ocurrir sobre lesiones crónicas, lo que conduce a una posible ruptura parcial o total subsiguiente del ligamento degenerado.

25 Tal como se usa en la presente, el término “tenogénesis” se refiere a la generación de tejido de tendón o ligamento.

La tenogénesis se puede lograr por inducción de la expresión génica de escleraxis, la expresión génica de tenomodulina y/o el colágeno tipo I (Col1a2).

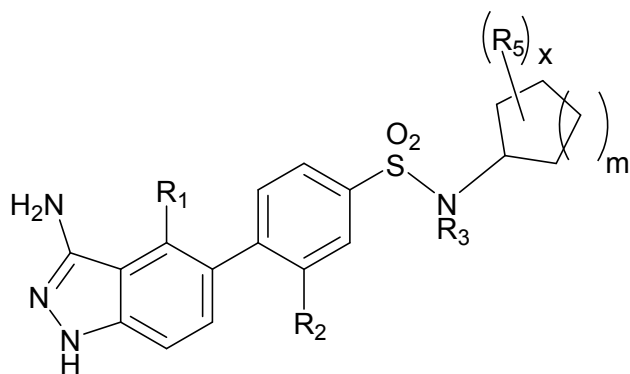
En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-1) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(I-1)

- 5 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(II)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_5 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I),

m es 0, 1 o 2 y

- 15 x es 1 o 2.

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en donde

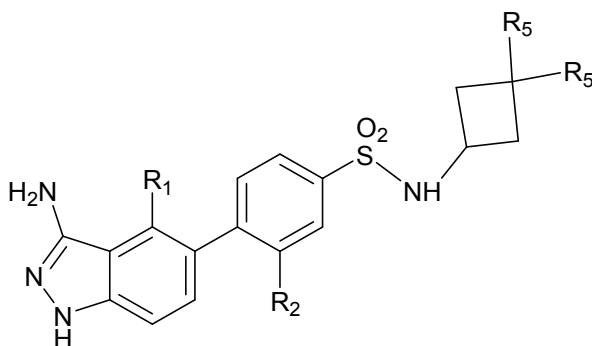
R_1 , R_2 , R_3 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I),

R_5 se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, alquilo C_1-C_2 ;

5 m es 0 o 1; y

x es 1 o 2.

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-1)



10

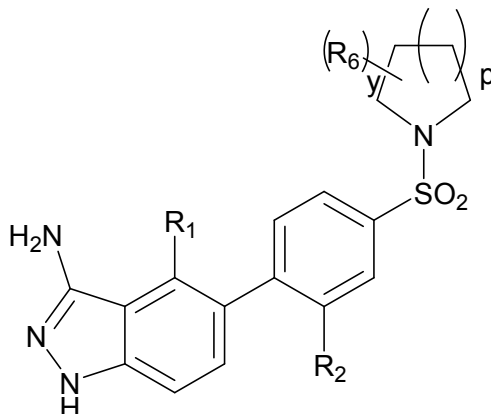
(II-1)

en donde R_1 y R_2 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I), y

cada R_5 se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquilo C_1-C_3 ,

15 halógeno, alquilo C_1-C_2 .

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(III)

en donde

R_1 y R_2 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I),

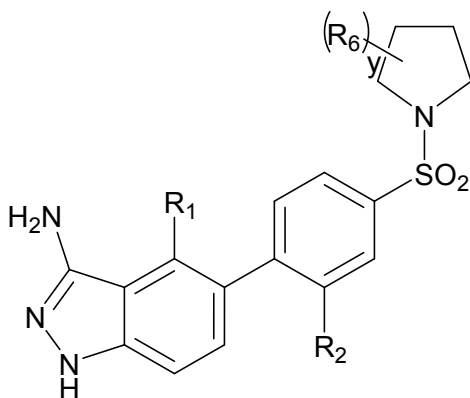
- 5 R_6 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxialquilo C_1-C_3 , $C(O)NH_2$, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , ciano, haloalquilo C_1-C_3 ;

p es 0, 1 o 2 y

y es 1, 2 o 3.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de

- 10 fórmula (III-1) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(III-1)

en donde

- 15 R_1 y R_2 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I),

R_6 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxialquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , hidroxilo; y

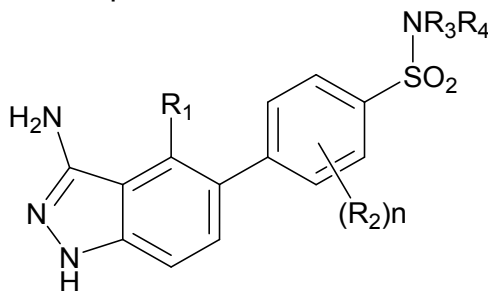
y es 1, 2, o 3.

20

Diversas formas de realización enumeradas de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada

forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras formas de realización de la presente invención.

Forma de realización 1. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(I)

en donde,

R_1 se selecciona de alquilo C_1-C_3 , halógeno y alcoxi C_1-C_3 ;

R_2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3 y halógeno;

n es 1 o 2;

R_3 se selecciona de H y alquilo C_1-C_3 , y

R_4 se selecciona de un cicloalquilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con R_5 ; un anillo no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, opcionalmente sustituido una vez o más de una vez independientemente con hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ; en donde R_4 no es 4-hidroxiciclohexilo ni tetrahydrofurano.

o

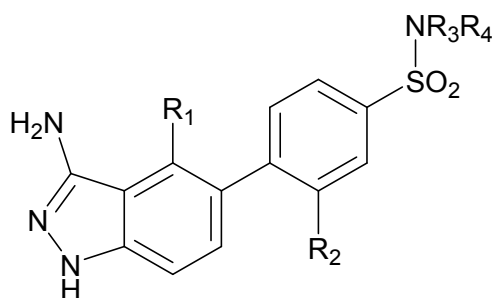
R_3 y R_4 , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un anillo no aromático heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, donde dicho anillo está sustituido una vez o más de una vez con R_6 ;

R_5 se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquilo C_1-C_3 , halógeno,

alquilo C_1-C_2 , fenilo, bencilo, cicloalquilo C_3-C_6 , ciano;

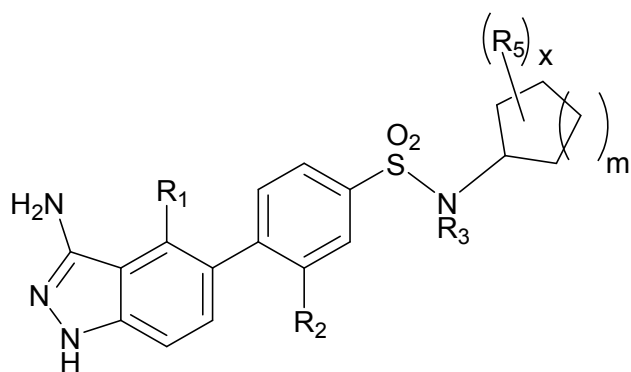
R_6 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxialquilo C_1-C_3 , $C(O)NH_2$, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , ciano, haloalquilo C_1-C_3 .

Forma de realización 2. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1
5 de fórmula (I-1) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(I-1).

10 Forma de realización 3. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o 2 de fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(II)

15 en donde m es 0, 1, o 2 y x es 1 o 2.

Forma de realización 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 3 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_5 se selecciona independientemente de hidroxilo,
20 haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, alquilo C_1-C_2 .

Forma de realización 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3 o 4 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde m es 0 o 1.

5

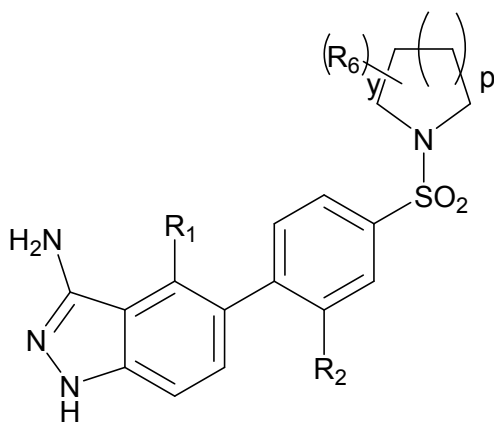
Forma de realización 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3 a 5 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde x es 1.

10 Forma de realización 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3 a 5 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde x es 2.

15 Forma de realización 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 7 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_3 es H.

20 Forma de realización 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 7 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_3 es metilo.

Forma de realización 10. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 de fórmula (III) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable,



(III)

en donde p es 0, 1 o 2 e y es 1, 2 o 3.

- 5 Forma de realización 11. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 10, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde p es 0.

- 10 Forma de realización 12. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 10, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde p es 1.

- 15 Forma de realización 13. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 10, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde p es 2.

- 20 Forma de realización 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 10 a 13, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde y es 1.

- Forma de realización 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 10 a 13, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde y es 2.

Forma de realización 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 10 a 13, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde y es 3.

5

Forma de realización 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización, 1, 2, y 10 a 16, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_6 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxialquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alquilo C_1-C_3 .

10

Forma de realización 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización precedentes en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 es metilo.

15 Forma de realización 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 17 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 es cloro.

Forma de realización 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 17 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 es metoxi.

20

Forma de realización 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 17 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_1 es fluoro.

25

Forma de realización 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 21 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R_2 es metilo.

Forma de realización 23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 21 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₂ es cloro.

5

Forma de realización 24. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de

- 10 5-(2-cloro-4-((3,3-dimetilazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina;
- 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 15 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 20 1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 25 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)azetidin-2-il)metanol;
- 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)azetidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilazetidín-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)piperidín-4-ol;

5 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxíciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxíciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

10 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidín-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)azetidín-3-carbonitrilo;

15 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)piperidín-4-carbonitrilo;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

20 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxíciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(4-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

25 1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidín-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxíciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

5 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4-fluoro-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)metanol;

10 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxiciclobutil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-1-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

15 4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

20 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

25 1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

5 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)-3-metilbencenosulfonamida;

1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

10

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

15

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-bencil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-fenilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

20

1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

25

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-3-metilpirrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

5 1-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)etan-1-ol;

1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

10 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;

15 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

20 4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;

25 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

5 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

10 4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;

5-(4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina;

5-(4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina;

15 5-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina

5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina;

20 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;

Meso-5-(4-((3,4-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida;

25 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(2-hidroxiciclopentil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida;

1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol;

5 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-2-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol; y

10 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-2-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol.

Forma de realización 25. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de

15 (R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;

20 (S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;

25 (R)-1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)azetidín-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

5 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

10 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidín-2-il)metanol;

15 (R)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidín-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3R)-3-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

20 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,4s)-4-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidín-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

25 4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4-fluoro-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)metanol;

5 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

10 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;

15 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

20 (S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

25 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il)-3-metilbencenosulfonamida;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

5 (S)-(1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

10 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

15 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;

1-((S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)etan-1-ol;

20 (S)-(1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;

25 4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

- 4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;
- 5 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;
- 10 4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;
- (S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida;
- 15 Meso-5-(4-(((3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina;
- 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida;
- 20 (S)-1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;
- (S)-1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;
- 25 ((2S,4R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol;
- (R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3,5-difluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidin-2-il)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-2-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidin-2-il)metanol;

5 (S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-2-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidin-2-il)metanol; y

((2S,4S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4-fluoropiperidin-2-il)metanol.

10 Forma de realización 26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización precedentes en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

15

Forma de realización 27. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 25 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticamente activos.

20

Forma de realización 28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 25 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar como medicamento.

25 Forma de realización 29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 25 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de una lesión de tendón.

Forma de realización 30. Un compuesto para usar de acuerdo con la forma de realización 29 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de tendón es una ruptura parcial de tendón.

- 5 Forma de realización 31. Un compuesto para usar de acuerdo con la forma de realización 29 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de tendón es una ruptura total de tendón.

- 10 Forma de realización 32. Un compuesto para usar de acuerdo con la forma de realización 29 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de tendón es degeneración de tendón.

- 15 Forma de realización 33. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 29 a 32 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde el tendón es el tendón de Aquiles.

- 20 Forma de realización 34. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 29 a 32 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde el tendón es un tendón del manguito rotador.

- 25 Forma de realización 35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 25 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de una lesión de ligamento.

Forma de realización 36. Un compuesto para usar de acuerdo con la forma de realización 35 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de ligamento es una ruptura parcial de ligamento.

Forma de realización 37. Un compuesto para usar de acuerdo con la forma de realización 35 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de ligamento es una ruptura total de ligamento.

- 5 Forma de realización 38. Un compuesto para usar de acuerdo con la forma de realización 35 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de ligamento es degeneración de ligamento.

Forma de realización 39. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de
10 las formas de realización 28 a 38, en donde el compuesto es 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 40. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de
15 las formas de realización 28 a 38, en donde el compuesto es (S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 41. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de
20 las formas de realización 28 a 38, en donde el compuesto es (R)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo de la elección de los materiales iniciales y los
25 procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, según el número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención incluye todos dichos posibles isómeros, incluidas las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros

(*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente
5 cicloalquilo puede tener configuración *cis* o *trans*. Todas las formas tautoméricas también están incluidas.

Tal como se usan en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. Las “sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El
10 término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son indeseables desde el punto de vista biológico u otro. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo
15 o grupos similares a ellos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
20 nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico,
25 ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la

tabla periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

5 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina,
10 meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato,
15 citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrógenofosfato/ dihidrógenofosfato,
20 poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina,
25 dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras mostradas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto que uno o

más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. La invención incluyen diversos compuestos isotópicamente marcados como se define en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los cuales están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), las técnicas de detección o imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F puede ser particularmente deseable para los estudios PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por el especialista en el arte o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado antes.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término “factor de enriquecimiento isotópico”, tal

como se usa en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado

5 de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de

10 incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido

15 isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de

20 compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimación, cofusión o contacto en solución de compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y el aislamiento de cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados

25 incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, la invención proporciona un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula (I) y un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido cítrico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “portador farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares, y combinaciones de los mismos, como conocen los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049–1070). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta médica o biológica de un sujeto, por ejemplo, la mejora de los síntomas o el alivio de la afección.

Tal como se usa en este documento, el término “sujeto” se refiere a un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “inhibir”, “inhibición” o “inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno dado, o una enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar”, “tratando” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra forma de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En incluso otra forma de realización, “tratar”,

“tratando” o “tratamiento” se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas.

Tal como se usa en este documento, un sujeto está “en necesidad de” un
5 tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Tal como se usa en este documento, el término “un”, “una”, “el” y “la”, y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones), deben interpretarse de
10 modo que cubran tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario aquí o esté claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada
15 uno de los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en el presente documento pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de los
20 compuestos de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 %
25 de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*– (*Z*) o *trans*– (*E*).

Por consiguiente, tal como se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de rotámero, atropisómero, tautómero o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómero geométrico (*cis* o *trans*) sustancialmente puro, diastereómero, isómero óptico (antípoda),
5 racemato o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

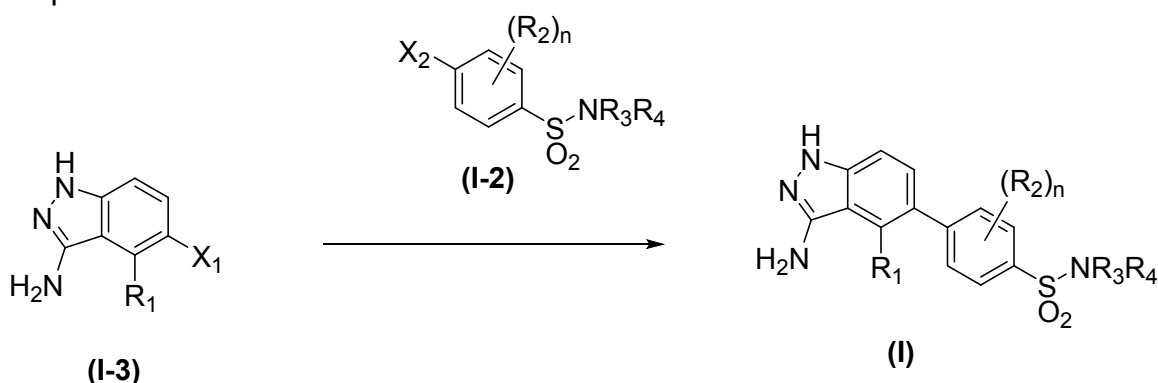
10 Cualquier racemato resultante de productos finales o intermediarios se puede resolver en antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para
15 resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden
20 resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención
25 pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más

moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son aquellas usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término “hidrato” se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas proporcionados a continuación.

Esquema 1



10

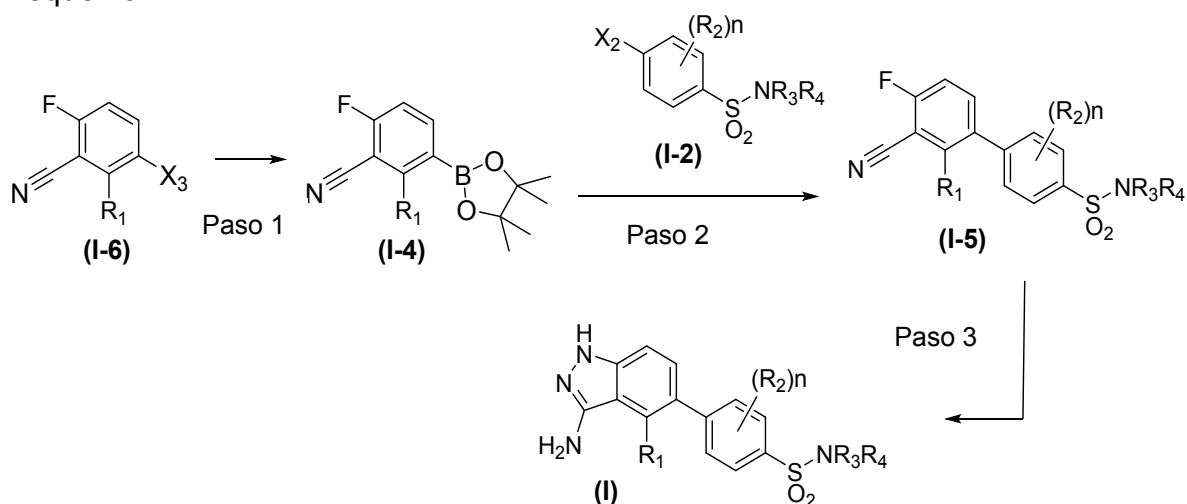
- Un compuesto de fórmula (I), en donde n, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se define en la presente, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 1 acoplando un compuesto de fórmula (I-3), en donde R₁ es como se define en la presente y X₁ es un halógeno, por ejemplo cloro, o un derivado de ácido borónico con un compuesto de fórmula (I-2), en donde n, R₂, R₃ y R₄ son como se define en la presente y X₂ es un halógeno o un derivado de ácido borónico en presencia de un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, 1,2-dimetoxietano o acetonitrilo, y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador basado en paladio, tal como, por ejemplo, dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (PdCl₂ dppf), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂) o tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (Pd(Ph₃)₄), o un sistema catalizador/ligando adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃) con triciclohexilfosfino (PCy₃). Cuando X₂ es un derivado de ácido borónico, tal como, por ejemplo, pinacolato
- 15
- 20

de ácido borónico, y X_1 es halógeno, el acoplamiento se puede realizar en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio. Cuando X_2 es un halógeno, tal como, por ejemplo, bromuro, y X_1 es halógeno, el acoplamiento se puede realizar en presencia de un estanano, tal como, por ejemplo, hexametilditina.

Cuando X_1 es un derivado de ácido borónico, tal como pinacolato de ácido borónico y X_2 es halógeno, por ejemplo bromo, el acoplamiento se puede realizar en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o fosfato de potasio y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador basado en paladio, tal como, por ejemplo, dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) ($\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) o tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$), o un sistema catalizador/ligando adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) con triciclohexilfosfino (PCy_3).

Los compuestos de fórmula (I-3) y (I-2) se pueden obtener como se describe en los esquemas y ejemplos a continuación.

Esquema 2



Un compuesto de fórmula (I), en donde n , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la presente, también se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2.

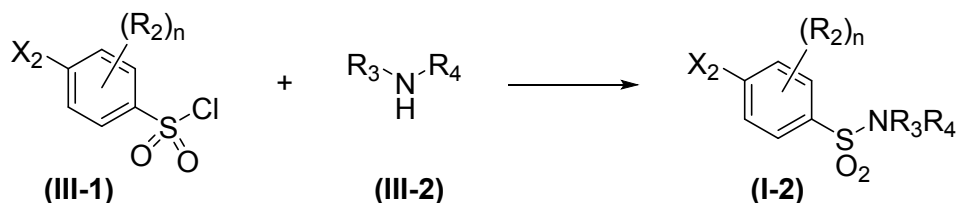
Paso 1: Un compuesto de fórmula (I-4), en donde R_1 es como se define en la presente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula (I-6), en donde R_1 es como se define en la presente y X_3 es un halógeno, por ejemplo bromo, con un agente de boronación tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo acetato de potasio.

Paso 2: Un compuesto de fórmula (I-5), en donde n , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la presente, se puede obtener por acoplamiento de un compuesto de fórmula (I-2), en donde n , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la presente, y en donde X_2 es un halógeno, por ejemplo bromo, con un compuesto de fórmula (I-4) en donde R_1 es como se define en la presente, en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dioxano o 1,2-dimetoxietano, una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio, y un catalizador adecuado, por ejemplo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$).

Paso 3: Un compuesto de fórmula (I), en donde n , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la presente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula (I-5), en donde n , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la presente, con una solución que contiene hidrazina en un solvente adecuado, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I-6), en donde R_1 es como se define en la presente, y en donde X_3 es un halógeno, por ejemplo bromo, se pueden obtener mediante procedimientos conocidos por el experto en el arte.

Esquema 3



Un compuesto de fórmula (I-2), en donde n , R_2 , R_3 y R_4 son como se define en la presente y en donde X_2 es un halógeno, tal como, por ejemplo, bromo, se puede obtener por acoplamiento de un compuesto de fórmula (III-1), en donde n y R_2 son como se define en la presente y en donde X_2 es un halógeno, tal como, por ejemplo, bromo, con un compuesto de fórmula (III-2), en donde R_3 y R_4 son como se define en la presente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina o piridina, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o piridina.

En algunos casos, se puede realizar una modificación adicional de los grupos R_3 y R_4 luego del acoplamiento de un compuesto de fórmula (III-1) con el compuesto de fórmula (III-2). Estas reacciones pueden incluir oxidaciones de alcohol, reducciones de carbonilo y reacciones organometálicas, tales como adiciones de Grignard a carbonilos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:

- a) acoplar un compuesto de fórmula (I-3) como se define en la presente con un compuesto de fórmula (I-2) como se define en la presente; y
- c) recuperar el compuesto así obtenible de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:

- a) tratar un compuesto de fórmula (I-5) como se define en la presente con hidrazina;
- d) recuperar el compuesto así obtenible de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) como se define en la presente son útiles en la preparación de compuestos de la invención, por

ejemplo, compuestos de Fórmula (I). Así, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) o sales del mismo. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I-3), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) o sales del mismo en la elaboración de un compuesto de
5 fórmula (I).

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se usa un producto intermedio obtenible en cualquier paso del mismo como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes, o en la que los materiales de partida se forman *in situ* en las condiciones de reacción,
10 o en la que los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir uno en el otro de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la composición comprende al menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en
20 el presente documento. Para los fines de la presente invención, a menos que se designe de otro modo, los solvatos e hidratos generalmente se consideran composiciones. Preferiblemente, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares, tales como la administración intratendinosa,
25 intraligamentosa, peritendinosa o periligamentosa. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma líquida (incluyendo, sin limitaciones, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes

inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes de tamponamiento, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1–75 %, o contienen aproximadamente 1–50 %, del ingrediente activo. La sacarosa acetato isobutirato (SAIB) y el etanol se pueden usar en formulaciones inyectables que comprenden el compuesto de la invención.

La presente invención también se refiere, en una forma de realización particular adicional, a formulaciones de liberación sostenida en forma de formulaciones de micropartículas (especialmente para inyección) que comprenden como ingrediente activo (sustancia farmacéutica) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más polímeros de polilactida-co-glicolida (PLGA).

La sustancia farmacológica se incorpora aquí en una matriz de polímero biodegradable que consiste en dos o más polímeros de polilactida-co-glicolida (PLGA) diferentes. Los PLGA tienen una relación de monómero de lactida / glicolida de 100:0 a 0:100, preferiblemente de 75:20 a 20:75, más preferiblemente de 50:50.

Preferiblemente, el o los PLGA tienen un peso molecular en el rango de aproximadamente 10 a 70 kDa.

Preferiblemente, la formulación de micropartículas contiene un copolímero de DL-lactida y glicolida en una relación molar de 50:50 hasta una

relación molar de 75:25, con una viscosidad inherente que varía de 0.15 a 0.60 dL/g con un grupo final éster o ácido, ya sea ramificado o lineal, o una combinación de ambos copolímeros más la sustancia farmacológica. La sustancia farmacológica incorporada en las micropartículas oscila
5 preferiblemente entre 10 y 42% (p/p). Las micropartículas están formuladas para tener un rango de masa media preferiblemente de 5 a 100 micrones. La población de micropartículas está formulada para administrarse a través de agujas de calibre 22 o mayor.

Se pueden agregar excipientes adicionales a las formulaciones de
10 micropartículas, tales como, pero sin limitaciones, carboximetilcelulosa sódica, manitol o poloxámero, o combinaciones de dos o todos ellos, para lograr la isotonicidad y promover el uso de jeringa.

La formulación de micropartículas se puede fabricar de acuerdo con los siguientes pasos del método (a) a (e):

15 (a) Disolver la sustancia farmacológica en una solución orgánica de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) que comprende un solvente orgánico o una mezcla de solventes para producir una solución de fármaco;

(b) Tratar la solución de sustancia farmacológica-PLGA para eliminar el solvente de modo que permanezca en una cantidad de 10 000 ppm o menos,
20 por ejemplo de 100 a 5 000 ppm, por ejemplo utilizando una cámara de calentamiento; y emulsionando la solución resultante en microgotas agregándola a una fase acuosa que contenga un emulsionante adecuado, como alcohol polivinílico, por ejemplo en una cantidad de 0.5 a 2 % en peso, tal como 1 % en peso;

25 (c) Preferiblemente recolectar las micropartículas de liberación controlada o sostenida usando filtración al vacío o preferiblemente centrifugación;

(d) Preferiblemente usar un segundo paso de secado para eliminar los solventes residuales, especialmente liofilización; y

(e) Preferiblemente tamizar las micropartículas de liberación controlada o sostenida recolectadas usando un tamiz, por ejemplo un tamiz de 150 micrones.

Los solventes orgánicos particulares utilizados para la preparación de micropartículas en el Paso (a) son, por ejemplo, diclorometano (DCM) y acetato de etilo (EA) solos o en combinación, por ejemplo, el volumen de DCM en la
5 mezcla de DCM/EA puede oscilar entre el 5 % y el 50 %.

Los compuestos de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo la inducción de marcadores tendinosos, tales como escleraxis, tenomodulina y/o genes de matriz extracelular (ECM) corriente abajo, como el
10 colágeno tipo 1a2, por ejemplo tal como se indica en las pruebas *in vitro* y *ex vivo* que se proporcionan en los ejemplos, y por lo tanto están indicados para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo como compuestos de herramientas.

15 Los compuestos particularmente interesantes de la invención tienen una buena potencia en los ensayos biológicos descritos en el presente documento. En otro aspecto, deben tener un perfil de seguridad favorable. En otro aspecto, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Además, el candidato a fármaco ideal estará en una forma estable, no higroscópica y fácil de formular.

20 Se descubrió que los compuestos de la invención tienen propiedades inductoras de escleraxis. La escleraxis es un factor de transcripción específico de células tendinosas. Según la literatura, la escleraxis parece actuar temprano en la vía de diferenciación de las células tendinosas, es un marcador de progenitores de células tendinosas (células madre tendinosas) y de tenocitos en
25 maduración *in vivo*. Por lo tanto, sin querer limitarse a una teoría, se piensa que estas propiedades son indicativas de que los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos.

La inducción de escleraxis puede medirse mediante los ensayos *in vitro* y *ex vivo* descritos en los ejemplos.

Los compuestos preferidos de la invención también tienen propiedades inductoras de tenomodulina y/o colágeno tipo I (Col1a2). Se ha demostrado que los genes de tenomodulina (Tnmd) están enriquecidos en células tendinosas y se asocian con tenogénesis, mientras que un aumento en el colágeno tipo I (Col1a2) tendinoso es secundario a la diferenciación tenogénica y se cree que es necesario para una curación adecuada. Por lo tanto, sin querer limitarse a una teoría, se piensa que estas propiedades son indicativas de que los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos.

La inducción de tenomodulina y colágeno tipo I (Col1a2) se puede medir mediante los ensayos *ex vivo* descritos en los Ejemplos.

Teniendo en cuenta su actividad como inductores de escleraxis, los compuestos de fórmula (I) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son útiles en el tratamiento de afecciones que son mediadas por la actividad de proteínas de escleraxis, tales como lesiones de tendones y/o ligamentos, y/o que responden (es decir, especialmente de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inducción de escleraxis.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos. Pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones de tendones crónicas, que pueden conducir a la degeneración del tendón. También pueden ser útiles en el tratamiento de la degeneración del tendón. Pueden ser útiles en el tratamiento de las lesiones agudas del tendón, como la ruptura parcial o total del tendón. Pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones crónicas del ligamento, que pueden conducir a la degeneración del ligamento. También pueden ser útiles en el tratamiento de la degeneración del ligamento. Pueden ser útiles en el tratamiento de las lesiones agudas del ligamento, como la ruptura parcial o total del ligamento. La ruptura parcial o total de tendones y ligamentos se puede determinar mediante técnicas conocidas por los expertos, como IRM (imagen por resonancia magnética) o ultrasonido.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una forma de realización adicional, la terapia es para una enfermedad que puede tratarse por inducción de escleraxis. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos, ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

Las lesiones de tendones y ligamentos pueden ser identificadas por un médico experto utilizando técnicas como IRM (imagen por resonancia magnética) y ultrasonido.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso en terapia. En una forma de realización adicional, la terapia es para una enfermedad que puede tratarse por inducción de escleraxis. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos, ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad que se trata por inducción de escleraxis, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos,

ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento. En una forma de realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse por inducción de escleraxis. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos, ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidino-2-il)metanol para usar en el tratamiento de lesión de tendones.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidino-2-il)metanol para usar en el tratamiento de lesión de ligamentos.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidino-2-il)metanol para usar en el tratamiento de ruptura parcial de tendón, ruptura total de tendón o degeneración de tendón.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidino-2-il)metanol para usar en el tratamiento de ruptura parcial de ligamento, ruptura total de ligamento o degeneración de ligamento.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidino-2-il)metanol para usar en el tratamiento de lesión de tendones.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (S)–
(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–
difluoropirrolidin–2–il)metanol para usar en el tratamiento de lesión de
ligamentos.

5 En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (S)–
(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–
difluoropirrolidin–2–il)metanol para usar en el tratamiento de ruptura parcial de
tendón, ruptura total de tendón o degeneración de tendón.

10 En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (S)–
(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–
difluoropirrolidin–2–il)metanol para usar en el tratamiento de ruptura parcial de
ligamento, ruptura total de ligamento o degeneración de ligamento.

15 En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (R)–
(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–
difluoropirrolidin–2–il)metanol para usar en el tratamiento de lesión de tendones.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (R)–
(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–
difluoropirrolidin–2–il)metanol para usar en el tratamiento de lesión de
ligamentos.

20 En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (R)–
(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–
difluoropirrolidin–2–il)metanol para usar en el tratamiento de ruptura parcial de
tendón, ruptura total de tendón o degeneración de tendón.

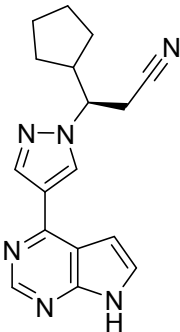
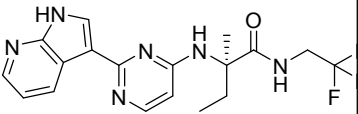
25 En una forma de realización de la presente invención, se proporciona (R)–
(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–
difluoropirrolidin–2–il)metanol para usar en el tratamiento de ruptura parcial de
ligamento, ruptura total de ligamento o degeneración de ligamento.

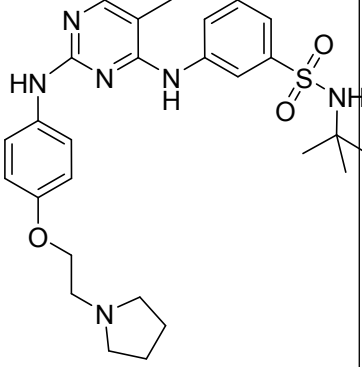
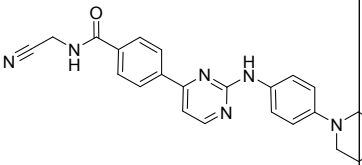
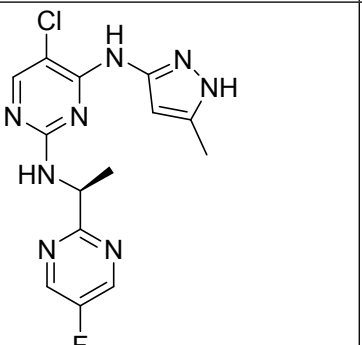
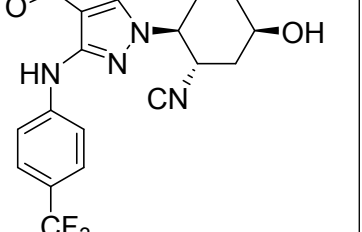
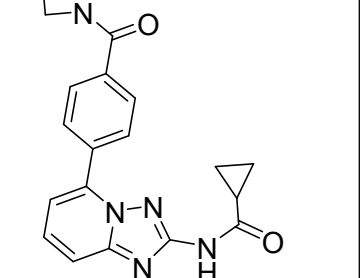
En una forma de realización de la presente invención, el tendón es el tendón de Aquiles. En otra forma de realización, el tendón es un tendón del manguito rotador.

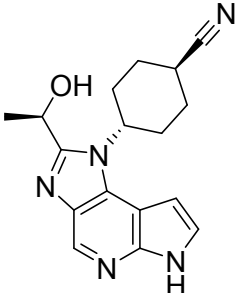
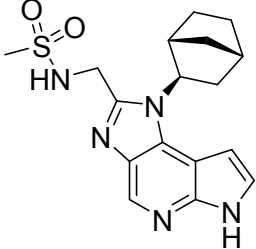
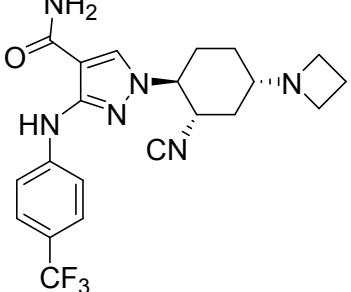
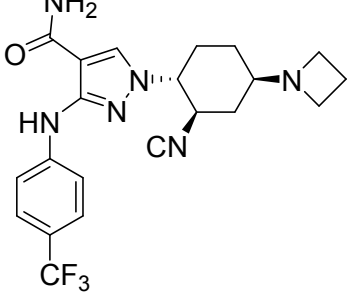
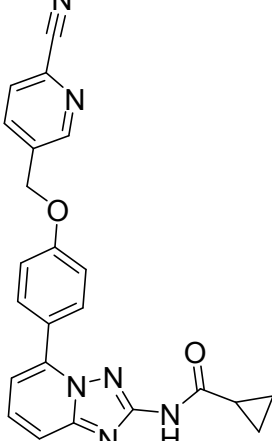
Además, los compuestos mostrados en la Tabla 1 como inductores de escleraxis y otros genes relacionados con los tendones (tenomodulina y colágeno) también pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

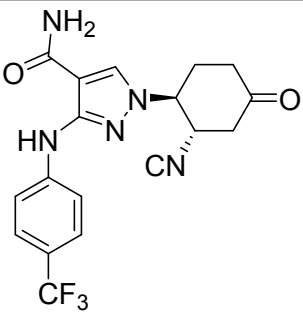
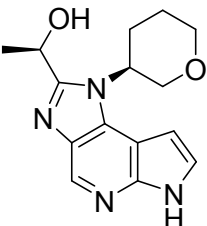
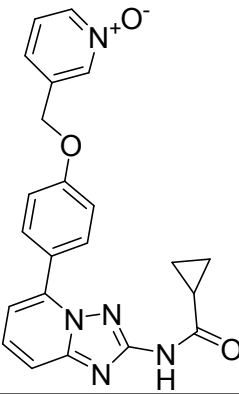
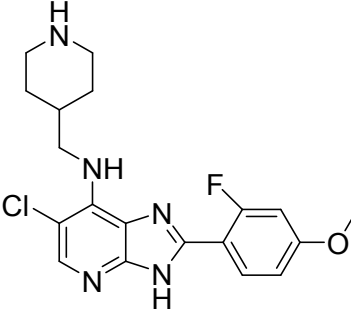
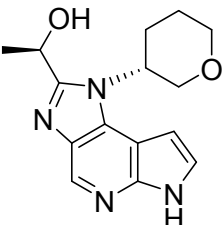
Así, en una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la Tabla 1 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

Tabla 1

	Scx – Luc (EC₅₀ uM)	Ex vivo SC X (EC₅₀ uM)	Ex vivo Tnm d (EC₅₀ uM)	Ex vivo Col1a 2 (EC₅₀ uM)	JA K1 (IC₅₀ uM)	JA K2 (IC₅₀ uM)	JA K3 (IC₅₀ uM)	TY K2 (IC₅₀ uM)
	0.12	3.13	0.74	2.64	1E–3	2E–3	0.2	6E–3
	0.03	1.65	1.77	0.88	0.02	0.13	0.01	1.5

	0.62	n.d.	n.d.	n.d.	0.0 2	8E- 3	1.5	0.3 1
	0.12	3.92	3.27	4.67	0.0 2	0.0 2	0.2 1	0.0 3
	8E- 3	3.37	3.30	2.61	2E- 4	7E- 4	0.0 6	2E- 3
	2.06	5.65	3.82	3.97	4E- 3	0.1 5	10	0.1 1
	1.42	3.56	3.69	3.62	n.d. .	n.d.	n.d.	n.d.

	2.69	4.27	6.38	6.62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0.18	3.22	4.57	3.76	1E -3	0.1 9	0.9 5	0.1 4
	2.05	1.16	0.08	0.42	0.0 4	2.7	10	1.8
	0.40	5.63	5.76	3.65	2E -3	0.2 4	10	0.1 2
	0.22	5.77	1.31	0.90	1E -3	0.0 3	0.3 8	0.1 1

	1.24	0.85	4.83	0.94	n.d. .	n.d.	n.d.	n.d.
	0.82	3.31	4.19	4.32	n.d. .	n.d.	n.d.	n.d.
	0.02	0.36	5.99	0.40	n.d. .	n.d.	n.d.	n.d.
	0.51	0.47	0.08	1.15	n.d. .	n.d.	n.d.	n.d.
	1.34	0.08	6.11	4.66	n.d. .	n.d.	n.d.	n.d.

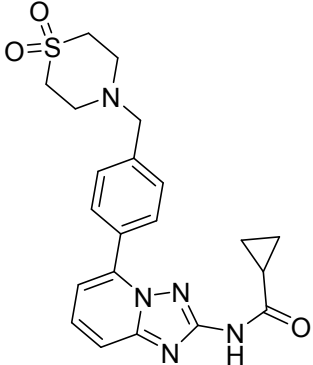
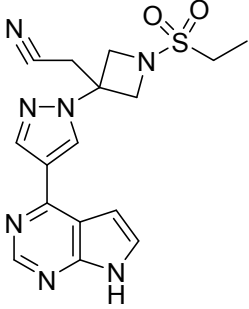
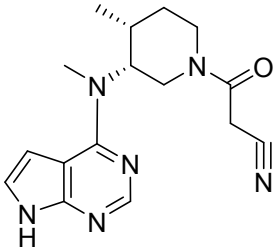
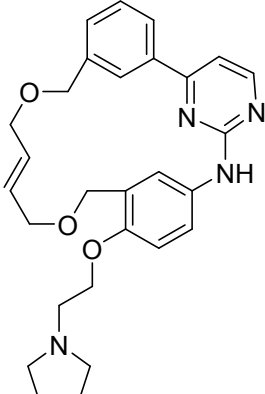
	4.32	5.34	6.93	5.01	0.0 5	0.4 6	9.4	0.7 8
	0.30	2.49	2.52	1.78	7E -4	0.0 04	0.2 5	0.0 3
	0.37	1.46	1.26	2.75	4E -3	0.0 3	0.0 2	0.2 3
	1.06	3.32	6.71	3.11	n.d. .	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla 1

n.d.: no determinado

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 también exhiben actividad
 5 bioquímica como inhibidores de JAK1, JAK2, JAK3 y/o TYK2.

Los ensayos usados para medir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y/o TYK2 se describen a continuación:

Se estableció un panel de selectividad de quinasas que mide la fosforilación de péptidos de sustrato para Jak1 humana recombinante (aa 866–1154), Jak2 (aa808–1132), Jak3 (aa811–1124) y Tyk2 (aa888–1187). La tecnología usada para el ensayo descrito se basa en la separación y cuantificación de sustrato y producto en un campo eléctrico. En el transcurso de la reacción de quinasas, el sustrato de péptido es fosforilado por una quinasas. La transferencia de un residuo de fosfato también causa la introducción de dos cargas negativas adicionales y por ende un cambio en la carga neta del fosfopéptido en comparación con el péptido no fosforilado. Debido a esta diferencia en la carga, los péptidos fosforilados y no fosforilados migran con diferentes velocidades en un campo eléctrico.

En el método aplicado, esta separación se lleva a cabo dentro de un chip que contiene un sistema capilar complejo para el análisis simultáneo de 12 muestras (“12-sipper chip”, Caliper Technologies Corp., Mountain View, EE. EE.). A fin de permitir la detección y cuantificación de los péptidos en el sistema capilar, los péptidos llevan un marcador fluorescente (fluoresceína). Con este marcador, los péptidos se pueden cuantificar por intensidad de fluorescencia a través del sistema de láser y detección del instrumento (LC3000, Caliper Life Sciences).

Los ensayos se realizaron en placas de ensayo de microtitulación de 384 cavidades y bajo volumen, en un volumen de reacción final de 9 μ l. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron incubando 3 nM de cada quinasas junto con 2 μ M de un péptido de sustrato marcado en forma fluorescente específico para cada enzima (sustrato de Jak1 y Jak3 FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂, sustrato de Jak2 y Tyk2 5(6)-carboxifluoresceína-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK) en 50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 0.02% BSA, 1 mM DTT, 10 μ M Na₃VO₄, 10 mM β -glicerolfosfato, concentraciones específicas de MgCl₂ (Jak1

12 mM, Jak2 y Tyk2 9 mM, Jak3 1.5 mM) y 45 uM ATP durante 60 minutos a 30 °C en presencia o ausencia del compuesto diluido en DMSO. La reacción de quinasa se terminó agregando 15 ul de tampón de DETENCIÓN (100 mM HEPES pH 7.5, 5% DMSO, 0.1% reactivo de recubrimiento de calibre, 10 mM EDTA y 0.015% Brij35.

Las placas con reacciones de quinasa terminadas se transfirieron a la estación de trabajo Caliper LC3000 (Caliper Technologies Corp., Mountain View, EE. UU.) para su lectura. La cantidad relativa de péptido fosforilado, r , se calculó usando las alturas del pico de sustrato, s , y el pico del producto, p : $r = p/(p+s)$.

Con respecto a su actividad bioquímica mostrada en la Tabla 1, y sin desear limitarse a ninguna teoría, se postula que la inhibición de JAK1 y/o JAK2 y/o JAK3 y/o TYK2 puede tener un efecto positivo en las lesiones de tendones y/o ligamentos.

Por lo tanto, en una forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1 para el tratamiento de lesiones de tendones.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK2 para el tratamiento de lesiones de tendones.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK2 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK3 para el tratamiento de lesiones de tendones.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK3 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de TYK2 para el tratamiento de lesiones de tendones.

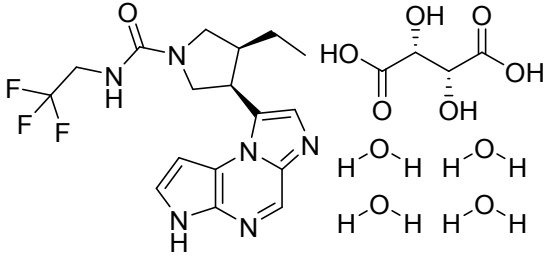
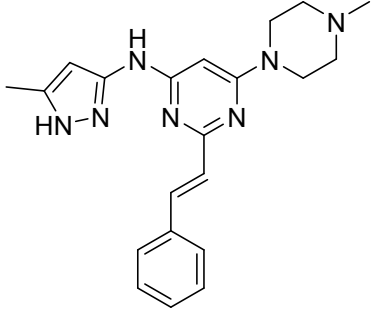
En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de TYK2 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

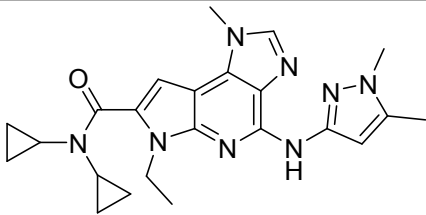
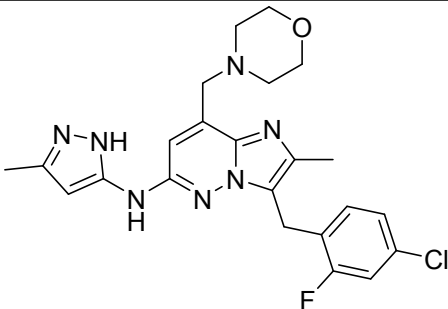
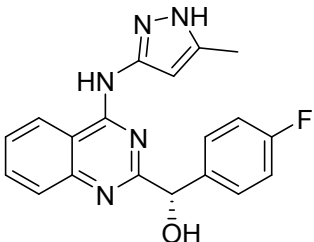
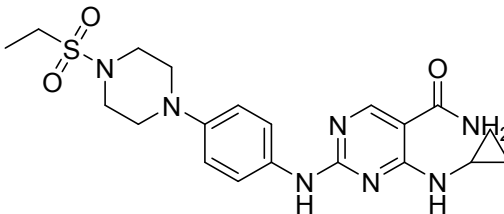
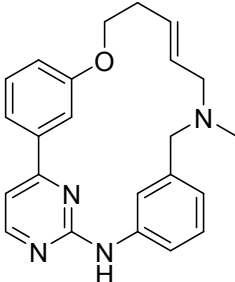
En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1/TYK2 para el tratamiento de lesiones de tendones.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1/TYK2 para el tratamiento de lesiones de
5 ligamentos.

Con respecto a su actividad conocida como inhibidores de JAK, los siguientes compuestos mostrados en la Tabla 2 también pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos. Así, en una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la Tabla 2 en forma libre
10 o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

Tabla 2

Compuesto	Estructura
Upadacitinib	
ENMD-2076 ((E)-N-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-estirilpirimidin-4-amina)	
JTE-052 (de la compañía japonesa Tobacco International, LEO Pharma)	Estructura desconocida
R-333 (de Rigel)	Estructura desconocida

BMS-911543 (N,N-diciclopropil-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida)	
gandotinib	
PF-06263276 (de Pfizer)	Estructura desconocida
INCB-52793 (de Incyte)	Estructura desconocida
AC-410 ([[(S)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol]])	
cerdulatinib	
TG-02, también conocido como SB-1317 de Tragara Pharmaceuticals	
LS-104 (de Aegera Therapeutics)	Estructura desconocida
peficitinib	Estructura desconocida
itacitinib	Estructura desconocida
R-348 (de Rigel)	Estructura desconocida

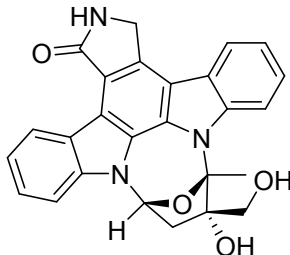
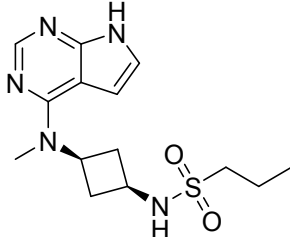
ganetespib	Estructura desconocida
lestaurtinib	
PF-04965842 (de Pfizer)	
ASN-002 (de Asana Biosciences)	Estructura desconocida
NS-018 (de Nippon Shinyaku)	Estructura desconocida
TD-1473 (de Theravance Biopharma)	Estructura desconocida
R-548 (de Aclaris)	Estructura desconocida
CT-1578 (de Cell Therapeutics)	Estructura desconocida

Tabla 2

El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente, antes o después de uno o más agentes terapéuticos adicionales. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal

farmacéuticamente aceptable y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos. Los productos proporcionados como preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y el o los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y el o los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo en forma de kit.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una forma de realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, como un envase, una botella dividida o un paquete de lámina dividida.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo durante la

administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para
5 tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para las lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para usar en un método
15 para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para usar en un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el compuesto de fórmula
20 (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para usar en un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

25 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en dosis unitarias de aproximadamente 1–1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50–70 kg, o aproximadamente 1–500 mg o aproximadamente 1–250 mg o aproximadamente 1–150 mg o aproximadamente 0.5–100 mg, o aproximadamente 1–50 mg de ingrediente

activo. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad, o la gravedad del mismo que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* que utilizan ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* en forma peritendinosa o intratendinosa, por ejemplo, como suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} concentración molar y 10^{-9} concentración molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar, según la vía de administración, entre aproximadamente 0.1 y 500 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg.

Figuras

La Fig. 1 A) muestra los datos de Estrés por Falla obtenidos con el compuesto del Ejemplo 32 ("Compuesto de Ensayo") en forma gráfica en un ensayo de fascículos *ex vivo* descrito en el Ejemplo 93 (D).

La Fig. 1 B) muestra los datos de módulo de Young obtenidos con el compuesto del Ejemplo 32 ("Compuesto de Ensayo") en forma gráfica en un ensayo de fascículos *ex vivo* descrito en el Ejemplo 93 (D).

La Fig. 2A muestra una representación de liberación acumulativa de formulaciones de micropartículas (F=1–5) del compuesto del Ejemplo 32 en el tiempo en tampón PBS pH 7.4, 1 % (v/v) Tween® 20, primera parte; los números se refieren a los números de las composiciones en la Tabla 4.

5

La Fig. 2B muestra una representación de liberación acumulativa de formulaciones de micropartículas (F=6–12) del compuesto del Ejemplo 32 en el tiempo en tampón PBS pH 7.4, 1 % (v/v) Tween® 20, primera parte; los números se refieren a los números de las composiciones en la Tabla 4.

10

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, generalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20–133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

15

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

20

25

Ejemplos

Abreviaturas

δ

desviación química

	ACN	acetonitrilo
	ac.	acuoso
	API–MS	espectroscopia de masa por ionización a presión atmosférica
5	DCM	cloruro de metileno
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMSO–d ₆	dimetilsulfóxido–d ₆
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
10	ESI–MS	espectroscopia de masa por ionización con electroaspersión
	FIA–MS	espectroscopia de masa de análisis de inyección de flujo
	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
15	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KOAc	acetato de potasio
	L	litro
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	M	molar
20	mg	miligramo
	mM	milimolar
	MeOH	metanol
	min	minuto
	ml	mililitro
25	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MHz	megahertz
	MW	microonda
	N	normal
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio

	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
5	RMN	resonancia magnética nuclear
	PCy ₃	triciclohexilfosfina
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	ppm	partes por millón
	RT	temperatura ambiente
10	sat. ac.	saturada acuosa
	SFC	cromatografía fluida supercrítica
	THF	tetrahidrofurano
	t _R	tiempo de retención
	UPLC–MS	cromatografía líquida de ultra alto rendimiento –
15	espectroscopia de masa	

Métodos de UPLC–MS analítico

MÉTODO A

Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, horno a 60 °C. Flujo: 0.9 ml/min. Gradiente: 10% a 90% B en 1.35 min, luego 100% B durante 0.30 min, luego 10% B durante 0.35 min; A = agua + 0.05% TFA (v/v), B = acetonitrilo + 0.035% TFA (v/v). Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/–). Rango de espectrómetro de masa: 100–1000 Da.

MÉTODO B

Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 µm, 2.1 x 50 mm, horno a 60 °C. Flujo: 0.9 ml/min. Gradiente: 10% a 100% B en 1.35 min, luego 100% B durante 0.60 min, luego 10% B durante 0.05 min; A = agua + 0.05% TFA (v/v), B = acetonitrilo + 0.035% TFA (v/v). Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/–). Rango de

espectrómetro de masa: 100–1000 Da.

MÉTODO C

Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm, horno a 60 °C. Flujo:
 5 1.0 ml/min. Gradiente: 5% a 98% B en 1.40 min, luego 98% B durante 0.40 min,
 98% B durante 0.10 min, 5% B durante 0.10 min; A = agua + 0.05% ácido fórmico
 + 3.75 mM acetato de amonio, B = acetonitrilo + 0.04% ácido fórmico. Detección
 UV/VIS (DAD), ESI (+/-). Rango de espectrómetro de masa: 100–1200 Da.

10 **Métodos de cromatografía preparativa**

MÉTODO 1: HPLC preparativa en fase inversa

Bomba binaria Waters 2525 o 2545

Detector UV Waters 2488

15 Espectrómetro de masa Waters QDA, ZQ o 3100

Automuestreador / Recolector de fracciones Waters 2767

Bomba de flujo de repuesto Waters 515

Columna: 10 μ m, 19 x 50 mm, Waters Atlantis T3 5u C18

20 Velocidad de flujo: 100 ml/min

Tiempo de corrida: 4.25 minutos

Solvente A: H₂O+0.05% TFA

Solvente B: ACN+0.035% TFA

25 **MÉTODO 2: Cromatografía preparativa en columna en fase inversa (RPCC)**

Sistema Teledyne ISCO CombiFlash

Columna: Redisep Rf Gold C18 High Performance, columnas preempaquetadas
 de 15 g o 50 g, tamaño de partícula 20–40 μ m, tamaño de poro promedio 10 nm

Fase móvil: Agua y acetonitrilo

MÉTODO 3: Cromatografía en columna flash en gel de sílice (FCC)

Sistema Teledyne ISCO CombiFlash

Columna: Redisep Rf Gold fase normal en gel de sílice, columnas
5 preempaquetadas de 12 g, 24 g, 40 g o 80 g, tamaño de partícula 20–40 μm ,
tamaño de poro promedio 6 nm

Fases móviles: 0–20% metanol en diclorometano; 0–100% acetato de etilo en
hexanos o heptano; 0–100% (3:1 acetato de etilo/etanol) en hexanos o heptano

10 **Intermediarios**

Intermediario 1: 2-cloro-6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)benzonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (500 mg, 2.133 mmol),
4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (812 mg, 3.20 mmol),
15 KOAc (523 mg, 5.33 mmol), PdCl₂(dppf) (78 mg, 0.107 mmol) y dioxano (15 ml)
se roció con nitrógeno y se calentó a 110 °C en un vial sellado durante 2 horas
con agitación bajo irradiación de microondas. Las dos mezclas de reacción
replicadas se combinaron, filtraron y concentraron y el residuo resultante se usó
sin purificación o análisis adicional. La identidad del Intermediario I se estableció
20 por conversión al Intermediario 5.

Intermediario 2: 6-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)benzonitrilo

A una solución de 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo (CAS número
25 1255207-46-6) (1000 mg, 4.67 mmol) en dioxano se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-
octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (Sigma-Aldrich) (1780 mg, 7.01 mmol),
KOAc (1146 mg, 11.68 mmol) y PdCl₂(dppf) (171 mg, 0.234 mmol). La mezcla
se desgasificó con dos breves ciclos de vacío / retrollenado con gas nitrógeno, y
luego se calentó a 110 °C en un vial sellado durante 2 h con agitación bajo

irradiación de microondas. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se tomó en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se diluyó con hexanos y luego se filtró a través de gel de sílice para proporcionar un filtrado amarillo, el cual se concentró.

- 5 El residuo se usó sin purificación o análisis adicional. La identidad del Intermediario 2 se estableció por conversión al Intermediario 6.

Intermediario 3: 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 2-cloro-6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 1), usando 3-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo en lugar de 3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo. El residuo en bruto se usó sin purificación o análisis adicional. La identidad del Intermediario 3 se estableció por conversión al Intermediario 7.

15

Intermediario 5: 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

- Una solución de 2-cloro-6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo en bruto (Intermediario 1) (1.2 g, 4.26 mmol) e hidrato de hidrazina (1.07 g, 21.3 mmol) en etanol (43 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.54 min; API-MS 294.2 $[M+H]^+$.
- 20

- 25 Intermediario 6: 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

A una solución de 6-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 2) (1.0 g, 3.83 mmol) en etanol se agregó hidrazina (0.601 ml, 19.15 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 6 h,

luego la mezcla de reacción enfriada se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recolectó y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-
 5 MS, MÉTODO A) t_R 1.42 min; API-MS 274.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 7: 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina.

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5),
 10 usando 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 3) en lugar de 2-cloro-6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 1).

Se combinaron dos corridas de reacción separadas para la purificación por FCC
 15 para proporcionar el compuesto del título 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina, y el subproducto separado 4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina.

Compuesto del título: (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.43 min; API-MS 278.1 $[M+H]^+$.

20

Intermediario 8: 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

Paso 1: Una solución de 2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (10 g, 66.2 mmol) en ácido trifluorometansulfónico (100 ml) a 0 °C se trató con N-bromosuccinimida
 25 (12.4 g, 69.5 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se extinguió con hielo, y se alcalinizó con 6 M KOH, y el sólido resultante se recolectó por filtración. La torta de filtrado se disolvió en acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar una mezcla de

aproximadamente 1:1 de 3-bromo-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo y 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo, la cual se usó en el siguiente paso sin purificación ni análisis.

Paso 2: Una solución de la mezcla en bruto anterior de 3-bromo-6-fluoro-2-metoxibenzonitrilo y 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzonitrilo (6.7 g, 29.1 mmol combinados), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8.14 g, 32.0 mmol), acetato de potasio (6.29 g, 64.1 mmol) y Siliacat DPP-Pd (2.5 g, 29.1 mmol) en 2-propanol (291 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 95 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró, luego se agregó hidrato de hidrazina (7.08 ml, 146 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 5 h. Se agregó Celite a la mezcla de reacción enfriada, y la mezcla se concentró, y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina y el subproducto separado 4-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina. Compuesto del título: (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.36 min; API-MS 290.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 9: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

Una solución de (1s,3s)-3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutanol (249 mg, 1.30 mmol) en piridina (6.5 ml) se trató con dicloruro de 4-bromo-3-metilbencen-1-sulfonilo (350 mg, 1.30 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto resultante se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.67 min; API-MS 388.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 10: ((2S,4S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando ((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.46 min; API-MS 352.1 [M+H]⁺.

Intermediario 11: meso-(3R,4S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3,4-difluoropirrolidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando meso-(3R,4S)-3,4-difluoropirrolidina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.91 min; API-MS 340.0 [M+H]⁺.

Intermediario 12: (R)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (R)-pirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.65 min; API-MS 334.0 [M+H]⁺.

Intermediario 13: (R)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4-bromo-3-clorobencen-1-sulfonilo y (R)-pirrolidin-3-ol.

La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 min. El compuesto del título se obtuvo como sólido amarillo. (UPLC-MS, MÉTODO C) t_R 0.91 min; ESI-MS 340.0/342.1 [M+H]⁺.

Intermediario 14: (R)-1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4-bromo-3-fluorobencen-1-sulfonilo y (R)-pirrolidin-3-ol. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.46 min; API-MS 324.0 $[M+H]^+$.

5

Intermediario 15: (R)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (R)-pirrolidin-3-ol. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.42 min; API-MS

10

Intermediario 16: 1-((S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)etan-1-ol (mezcla de diastereómeros)

Paso 1: (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidina-2-carbaldehído

Una solución de (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22, vida infra) (150 mg, 0.47 mmol) en DCM (4.7 ml) se trató con periodinano de Dess-Martin (298 mg, 0.70 mmol) a RT y la mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. Se agregó Celite, y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS,

20

Paso 2: 1-((S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)etanol

Una solución de (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidina-2-carbaldehído (150 mg, 0.452 mmol) en THF (volumen: 4.5 ml) a 0 °C se trató con una solución de bromuro de metilmagnesio (3.0 M, 181 μ l, 0.542 mmol) y se agitó

25 a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio sat. ac., se diluyó con DCM y se hizo pasar a través de un separador de fases. La capa de DCM se concentró y se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título como mezcla de diastereómeros. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.68 min; API-MS 348.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 17: (S)–(1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

Una solución de (S)–(4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol (120 mg, 0.69 mmol) en
 5 piridina (3.5 ml) se trató con cloruro de 4–bromo–3–clorobencen–1–sulfonilo (200 mg, 0.69 mmol) y se agitó a RT durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.66 min; API–MS 390.0 [M+H]⁺.

10 Intermediario 18: (S)–(1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4–bromo–3–clorobencen–1–sulfonilo y (S)–(pirrolidin–2–il)metanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R

15 1.02 min; ESI–MS 356.0 [M+H]⁺.

Intermediario 19: (S)–(1–((4–bromo–3–fluorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4–bromo–3–fluorobencen–1–sulfonilo y (S)–(4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.85 min; API–MS 374.0 [M+H]⁺.

25 Intermediario 20: (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

Una solución de (S)–(4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol (CAS número 771473–90–6) (258 mg, 1.48 mmol) en piridina (7.4 ml) se trató con cloruro de 4–bromo–3–metilbencen–1–sulfonilo (CAS número 77256–93–0) (400 mg, 1.48 mmol) y

se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.67 min; API-MS 370.0 $[M+H]^+$.

- 5 Intermediario 21: (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)azetidin-2-il)metanol
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (S)-azetidin-2-il)metanol. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.61 min; API-MS 320.0 $[M+H]^+$.

10

Intermediario 22: (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (S)-(pirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título.
15 (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.66 min; API-MS 334.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 23: (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-
20 3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (S)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.78 min; API-MS 383.0 $[M+H]^+$.

- 25 Intermediario 24: (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (S)-pirrolidin-3-ol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO A) t_R 1.41 min; API-MS 320.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 25: 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3,3-dimetilazetidina

A una solución agitada de cloruro de 4-bromo-3-clorobencen-1-sulfonilo (200 mg, 0.69 mmol) en piridina (4 ml) se agregó 3,3- dimetilazetidina (59 mg, 0.69 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 1 h más. La reacción se extinguió con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1N HCl y salmuera sucesivamente y se luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica filtrada se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO A) t_R 1.69 min. API-MS 337.9 [M+H]⁺.

Intermediario 26: 1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (R)-1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 14). (UPLC-MS, MÉTODO A) t_R 1.46 min; API-MS 324.0 [M+H]⁺.

Intermediario 27: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.59 min; API-MS 388.1 [M+H]⁺.

Intermediario 28: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3,3-difluoroazetidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 3,3-difluoroazetidina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.98 min; API-MS 326.0 [M+H]⁺.

Intermediario 29: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3,3-difluoropiperidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 3,3-difluoropiperidina para proporcionar el compuesto del título.

5 (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.99 min; API-MS 354.1 [M+H]⁺.

Intermediario 30: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3,3-difluoropirrolidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario

10 9) usando 3,3-difluoropirrolidina para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.96 min; API-MS 340.0 [M+H]⁺.

Intermediario 31: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilazetidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario

15 9) usando 3-metilazetidin-3-ol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.57 min; API-MS 320.0 [M+H]⁺.

Intermediario 32: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilpirrolidin-3-ol

20 Paso 1: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando pirrolidin-3-ona para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.65 min; API-MS 318.0 [M+H]⁺.

25

Paso 2: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilpirrolidin-3-ol

Una solución de 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ona (70 mg, 0.22 mmol) en THF (2.2 ml) a 0 °C se trató con una solución de bromuro de metilmagnesio (3.0 M, 88 µl, 0.264 mmol) y se dejó calentar hasta RT y se agitó

durante 3 h. Se agregó más solución de bromuro de metilmagnesio (3.0 M, 88 µl, 0.264 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio sat. ac., se diluyó con DCM y se hizo pasar a través de un separador de fases. La capa de DCM se concentró y se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.59 min; API–MS 334.1 [M+H]⁺.

Intermediario 33: 1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–difluoropiperidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 4,4–difluoropiperidina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 2.03 min; API–MS 354.1 [M+H]⁺.

Intermediario 34: 1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)–4–cianopiperidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 4–cianopiperidina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.76 min; API–MS 343.0 [M+H]⁺.

Intermediario 35: 1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)–azetidin–3–ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando azetidin–3–ol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.51 min; API–MS 306.0 [M+H]⁺.

Intermediario 36: 1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)azetidin–3–carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario

9) usando azetidin-3-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.65 min; API-MS 315.0 [M+H]⁺.

Intermediario 37: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)piperidin-4-ol

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando piperidin-4-ol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.62 min; API-MS 334.0 [M+H]⁺.

10 Intermediario 38: 4-bromo-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (S)-(1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 17) usando (1R,2S)-2-hidroxyciclopentilamina para proporcionar el compuesto del título.

15 (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.68 min; API-MS 354.0 [M+H]⁺.

Intermediario 39: 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a (S)-(1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 17) usando (1s,3s)-3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.68 min; API-MS 408.0 [M+H]⁺.

Intermediario 41: 4-bromo-3-metil-N-((1R,2S)-2-hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (1R,2S)-2-hidroxyciclopentilamina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.67 min; API-MS 334.1 [M+H]⁺.

Intermediario 43: 4-bromo-3-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 1-aminotetrahidro-2H-pirano para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.62 min; API-MS 334.1 $[M+H]^+$.

10 Intermediario 44: 4-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando -(1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamina para proporcionar el compuesto
15 del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.66 min; API-MS 348.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 45: 4-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario
20 9) usando (1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.56 min; API-MS 334.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 46: 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (1R,2S)-2-hidroxiciclohexilamina para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.68 min; API-MS 348.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 47: 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida

Paso 1: (1S,2R)-2-(metilamino)ciclopentanol

- 5 Una solución de (1S,2R)-2-aminociclopentanol (200 mg, 1.45 mmol) y DIPEA (0.76 ml, 4.4 mmol) en THF (14.5 ml) se trató con cloroformiato de metilo (225 μ l, 2.91 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se trató con solución de LiAlH₄ (1.0 M, 7.3 ml, 7.3 mmol) y se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con agua,
- 10 1 N NaOH y agua, y la mezcla se filtró. La solución resultante se concentró, y el residuo se usó sin purificación adicional. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 0.39 min; API-MS 116.2 [M+H]⁺.

Paso 2: 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida

- 15 Una solución de (1S,2R)-2-(metilamino)ciclopentanol en bruto (167 mg, 1.45 mmol) en piridina (7.3 ml) se trató con cloruro de 4-bromo-3-metilbencen-1-sulfonilo (390 mg, 1.45 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.95 min; API-
- 20 MS 348.1 [M+H]⁺.

Intermediario 48: 4-bromo-N-((1R,3R)-3-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario
- 25 9) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbencen-1-sulfonilo y (1R,3R)-3-aminociclohexan-1-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.64 min; API-MS 357.1 [M+H]⁺.

Intermediario 49: 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (1r,3r)-3-aminociclobutan-1-ol para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.47 min; API-MS 320.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 50: 4-bromo-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (1R,3S)-3-hidroxiciclopentilamina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.55 min; API-MS 334.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 51: 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (1S,2R)-2-hidroxiciclopentilamina para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.68 min; API-MS 334.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 52: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutilamina para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.49 min; API-MS 334.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 53: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutilamina para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.49 min; API-MS 356.0 $[M+Na]^+$.

Intermediario 54: 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4-bromo-3-clorobencen-1-sulfonilo y (1s,3s)-3-aminociclobutanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.45 min; API-MS 340.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 55: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4-bromo-3-clorobencen-1-sulfonilo y (1s,3s)-3-aminociclobutanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.46 min; API-MS 320.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 56: 4-bromo-N-((1s,4s)-4-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbencen-1-sulfonilo y (1s,4s)-4-

aminociclohexan-1-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.58 min; API-MS 357.1 $[M+H]^+$

Intermediario 57: 4-bromo-N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando (3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ol para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.44 min; API-MS 350.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 58: 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-clorobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4-bromo-3-clorobencen-1-sulfonilo y 1-amino-3,3-difluorociclobutano para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.72 min; API-MS 360.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 59: 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 1-amino-3,3-difluorociclobutano para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.60 min; API-MS 340.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 60: 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida

Una mezcla de 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 80) (100 mg, 0.29 mmol), carbonato de potasio (81 mg, 0.59 mmol), y DMF (4 ml) se trató con yoduro de metilo (0.037 ml, 0.588 mmol) y se agitó a RT durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno hasta el día siguiente. El residuo resultante se tomó en DCM y se filtró y se purificó directamente por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.71 min; API-MS 354.1 [M+H]⁺.

Intermediario 61: 4-bromo-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

Paso 1: 4-bromo-3-metil-N-(3-oxociclobutil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 3-aminociclobutanona para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.59 min; API-MS 318.0 [M+H]⁺.

Paso 2: 4-bromo-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

Una solución de 4-bromo-3-metil-N-(3-oxociclobutil)bencenosulfonamida (25 mg, 0.079 mmol) en 2-Me-THF (1.6 ml) a 0 °C se trató con solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0.5 M, 0.31 ml, 0.157 mmol) y se agitó y se dejó calentar lentamente hasta RT durante 16 h. La mezcla de reacción se extinguió con NH₄Cl sat. ac., se diluyó con DCM y se hizo pasar a través de un separador de fases. La capa de DCM se concentró y se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.61 min; API-MS 382.0 [M+Na]⁺.

Intermediario 62: 4-bromo-N-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 82) usando bromuro de etilmagnesio en el Paso 2 en lugar de bromuro de ciclopropilmagnesio para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.60 min; API-MS 370.0 $[M+Na]^+$.

Intermediario 63: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida (Intermediario 47) usando (1s,3s)-3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutanol en lugar de (1S,2R)-2-aminociclopentanol en el Paso 1 para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.90 min; API-MS 402.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 64: 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-fenilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 61) usando bromuro de fenilmagnesio en el Paso 2 en lugar de bromuro de ciclopropilmagnesio, para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.73 min; API-MS 418.1 $[M+Na]^+$.

Intermediario 65: 4-bromo-N-(3-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbencen-1-sulfonilo y (1R,3R)-3-aminociclohexan-1-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.46 min; API-MS 348.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 66: 4-bromo-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) usando 4,4-difluorociclohexanamina para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.58 min; API-MS 368.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 67: (S)-(1-((4-bromo-2-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), usando cloruro de 4-bromo-2-metilbencen-1-sulfonilo y (S)-4,4-(difluoropirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.55 min; API-MS 370.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 68: (S)-(1-((4-bromo-2-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

Se agregó cloruro de 4-bromo-2-fluorobencen-1-sulfonilo (95 mg, 0.35 mmol) a una solución de clorhidrato de (S)-(4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (60 mg, 0.35 mmol) y DIEA (0.15 ml, 0.86 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se concentró. El residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.50 min; API-MS 374.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 69: (S)-(1-((4-bromo-3,5-difluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (S)-(1-((4-bromo-2-fluorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 68),

usando cloruro de 4-bromo-3,5-difluorobencen-1-sulfonilo y (S)-4,4-(difluoropirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.58 min; API-MS 392.0 $[M+H]^+$.

5 Intermediario 70: N-(3-bencil-3-hidroxiciclobutil)-4-bromo-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 61) usando cloruro de bencilmagnesio en el Paso 2 en lugar de bromuro de
10 ciclopropilmagnesio, para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.74 min; API-MS 432.1 $[M+Na]^+$.

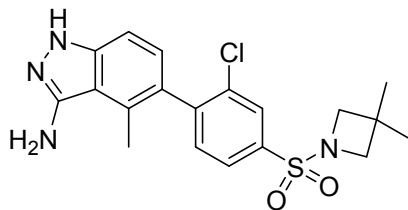
Intermediario 71: ((2S,4R)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), usando ((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.47 min; API-MS 352.1 $[M+H]^+$.

20

Intermediario 72: (R)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

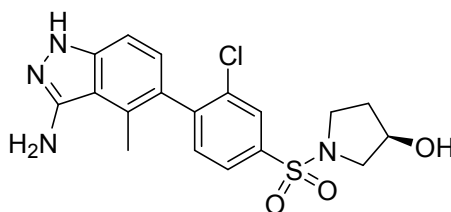
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario
25 9), usando (R)-4,4-(difluoropirrolidin-2-il)metanol para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.56 min; API-MS 370.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1:**5-(2-cloro-4-((3,3-dimetilazetidín-1-il)sulfonil)fenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina**

5

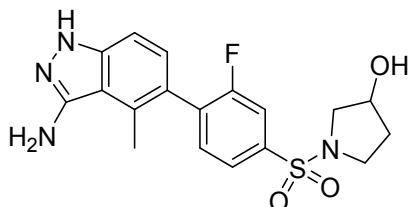
Una solución de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) (20 mg, 0.073 mmol), 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25) (25 mg, 0.073 mmol), carbonato de cesio (72 mg, 0.220 mmol) y PdCl₂(dppf) (5.4 mg, 7.3 μmol) se evacuó por alto vacío y luego se purgó con gas nitrógeno. Se agregó DME desgasificado/agua (4:1, 2 ml) al matraz, y la mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de Celite, y luego la mezcla de reacción se purificó por RPCC (MÉTODO 2). (UPLC-MS, MÉTODO A) t_R 1.52 min; API-MS 405.1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 2:**(R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol**

20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando (R)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 13) en lugar de 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25). (UPLC-MS, MÉTODO A) t_R 1.24 min; API-MS 407.05 [M+H]⁺.

Ejemplo 3:**1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol**

5

Paso 1: 2',4-difluoro-4'-((3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonil)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 1-
 10 ((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 26) en lugar de 1-
 ((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25), y
 usando 6-fluoro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Intermediario 2) en lugar de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6). La mezcla de
 15 reacción en bruto se diluyó con acetato de etilo y agua, y luego la capa orgánica
 se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado
 se concentró para proporcionar el compuesto del título, el cual se usó sin
 purificación o análisis adicional. La identidad del producto de reacción se
 estableció por su conversión a 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-
 20 fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol en el Paso 2.

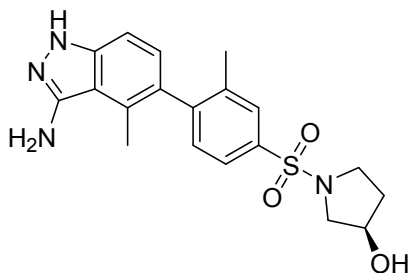
Paso 2: 1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol

A una solución de 2',4-difluoro-4'-((3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonil)-2-metil-
 25 [1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (preparado en el Paso 1) (30 mg, 0.079 mmol) en
 etanol se agregó hidrazina (0.025 ml, 0.793 mmol) y la mezcla de reacción

resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se purificó directamente por RPCC (MÉTODO 2). (UPLC–MS, MÉTODO A) t_R 1.20 min; API–MS 391.1 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 4:**

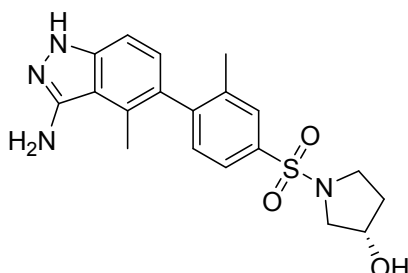
(R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando (R)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 15) en lugar de 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25). La mezcla de reacción filtrada se purificó directamente por HPLC en fase inversa (MÉTODO 1). El producto inicial se tomó en metanol y se pasó a través de una
- 15 resina Varian Inc. stratosphere SPE PL–HCO₃ MP. El eluyente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO A) t_R 1.25 min; API–MS 387.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5:

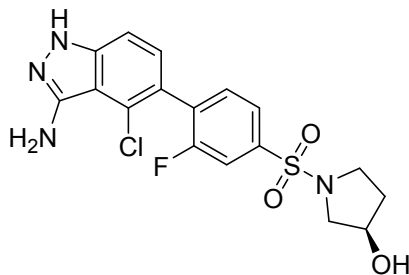
- 20 **(S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol (Intermediario 24) en lugar de 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25). La mezcla de reacción filtrada se purificó directamente por HPLC en fase inversa (MÉTODO 1). El producto inicial se tomó en metanol y se pasó a través de una resina Varian Inc. stratosphere SPE PL-HCO₃ MP. El eluyente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO A) t_R 1.25 min; API-MS 387.1 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 6:**

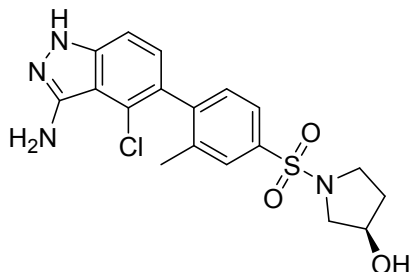
(R)-1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol



15 Una mezcla de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5) (20 mg, 0.068 mmol), (R)-1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol (Intermediario 14) (24 mg, 0.075 mmol), triciclohexilfosfino (4.6 mg, 0.016 mmol), Pd₂(dba)₃ (6.2 mg, 6.8 μmol), K₃PO₄ (43 mg, 0.20 mmol) y dioxano/agua (6:1, 3.4 ml) se roció con nitrógeno y se calentó a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se purificó directamente por FCC para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.98 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.39 – 3.36 (m, 3H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 1.87 – 1.60 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.34 min; API-MS 411.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7:

(R)-1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol



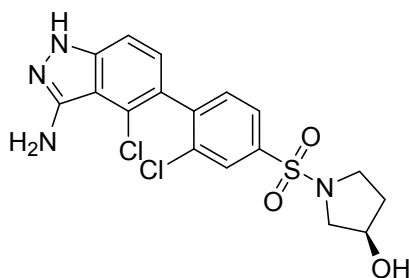
5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 6, usando (R)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 15) en lugar de (R)-1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 14).

10 (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.32 min; API-MS 407.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8:

(R)-1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol



15

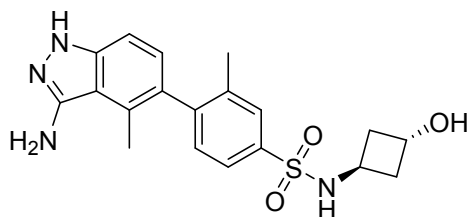
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 6, usando (R)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 13) en lugar de (R)-1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 14). ^1H

20 RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.99 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.36 (dd, J = 3.1, 1.1 Hz, 3H), 3.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H),

1.88 – 1.58 (m, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.40 min; API–MS 427.1 $[M+H]^+$.
(UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.32 min; API–MS 407.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9:

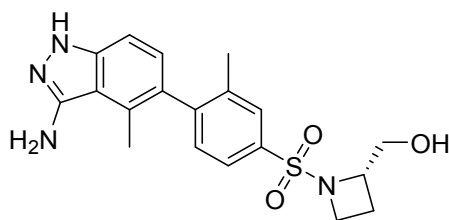
5 **4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–((1r,3r)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida**



4–metil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina
(Intermediario 6), 4–bromo–N–((1r,3r)–3–hidroxiciclobutil)–3–
10 metilbencenosulfonamida (Intermediario 49) (10 mg, 0.037 mmol), (–, 0.040
mmol), triciclohexilfosfino (6.3 μ l, 8.8 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (3.3 mg, 3.66 μ mol),
 K_3PO_4 (23 mg, 0.110 mmol) y dioxano (6:1, 5.5 ml) se desgasificó con nitrógeno
y se calentó a 150 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. La
mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se purificó por FCC para
15 proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.57 (s,
1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d,
 J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m,
3H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 – 1.95 (m,
2H), 1.91 (ddd, J = 9.8, 7.9, 3.9 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H). (UPLC–MS,
20 MÉTODO B) t_R 1.02 min; API–MS 387.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10:

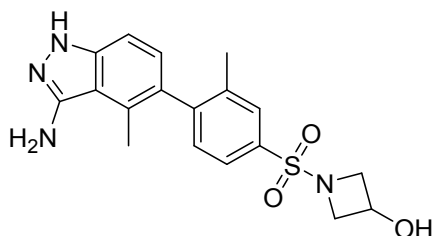
(S)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonyl)azetidín–2–il)metanol



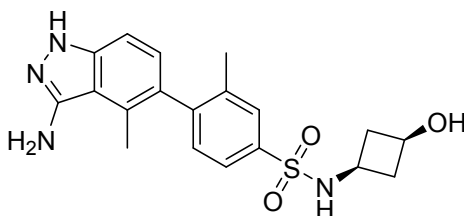
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando (S)-
 (1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)azetidín-2-il)metanol (Intermediario 21) en
 lugar de 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida
 5 (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.59 (s, 1H), 7.75 (d, *J* =
 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* =
 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.95
 – 3.87 (m, 1H), 3.69 – 3.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 – 2.08 (m,
 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.29 min; API-MS 387.2
 10 [M+H]⁺.

Ejemplo 11:

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)azetidín-3-ol



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 1-
 ((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-azetidín-3-ol (Intermediario 35) en lugar de 4-
 bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida
 (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.59 (s, 1H), 7.75 (d, *J* =
 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* =
 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.97
 20 – 3.88 (m, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). (UPLC-MS,
 MÉTODO B) *t*_R 1.12 min; API-MS 373.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 12:**4-((3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida**

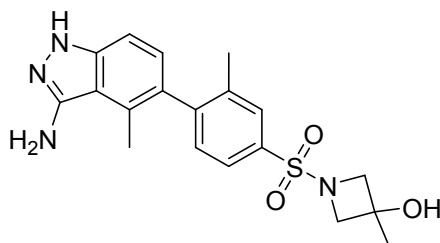
5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

(Intermediario 55) en lugar de 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

11.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H),
 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.01 –
 4.91 (m, 3H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 –
 1.95 (m, 2H), 1.91 (ddd, *J* = 9.8, 7.9, 3.9 Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R
 1.11 min; API-MS 387.2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 13:**1-((4-((3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilazetidín-3-ol**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilazetidín-3-ol (Intermediario 31) en lugar de 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.76 (d, *J* =

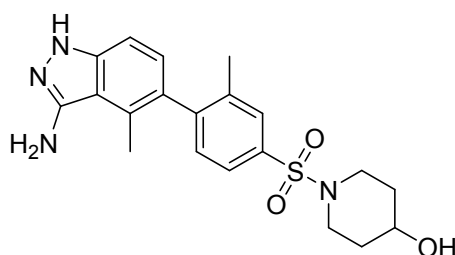
20

1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.25 min; API–MS 387.2 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 14:

1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)piperidin–4–ol



10

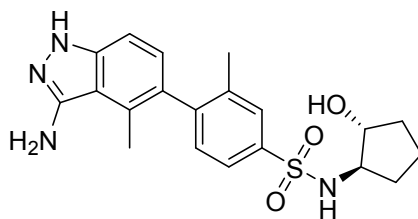
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)piperidin–4–ol (Intermediario 37) en lugar de 4–bromo–N–((1r,3r)–3–hidroxíciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida

(Intermediario 49). ^1H RMN (400 MHz, DMSO– d_6) δ 11.58 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.21 (ddd, $J = 10.7, 6.5, 3.4$ Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.47 (dtd, $J = 11.8, 8.0, 3.6$ Hz, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.26 min; API–MS 401.2 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 15

4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–((1R,2R)–2–hidroxíciclopentil)–3–metilbencenosulfonamida



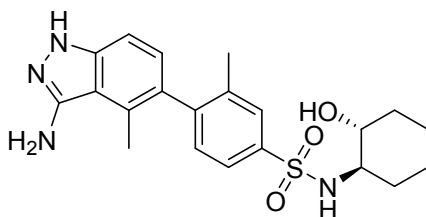
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 4-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

(Intermediario 45) en lugar de 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-

5 metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.71 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.24 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.54 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (dtd, *J* = 11.0, 7.3, 6.8, 4.4 Hz, 1H), 1.28 (td, *J* = 12.8, 7.5 Hz, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.26 min; API-MS 401.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16:

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-3-
15 metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 4-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

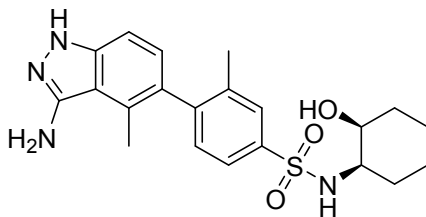
(Intermediario 44) en lugar de 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-

20 metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.55 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 3.24 (dq, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.58

– 1.45 (m, 2H), 1.13 (dq, $J = 19.4, 11.4, 10.5$ Hz, 4H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.35 min; API–MS 415.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17:

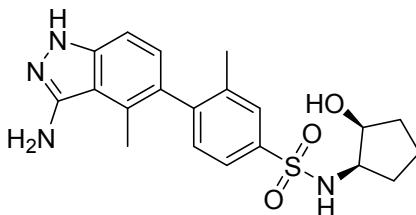
5 **4–(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)–N–((1R,2S)–2-hidroxiciclohexil)–3-metilbencenosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 4–
10 bromo–N–((1R,2S)–2-hidroxiciclohexil)–3-metilbencenosulfonamida
(Intermediario 46) en lugar de 4-bromo–N–((1r,3r)–3-hidroxiciclobutil)–3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.36 min; API–MS 415.2 $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 18:**

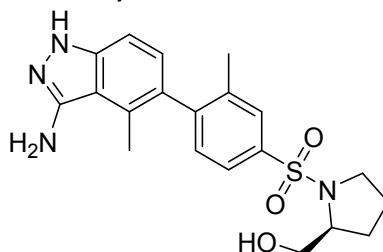
4–(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)–N–((1R,2S)–2-hidroxiciclopentil)–3-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 4–
20 bromo–3-metil–N–((1R,2S)–2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida
(Intermediario 41) en lugar de 4-bromo–N–((1r,3r)–3-hidroxiciclobutil)–3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.28 min; API–MS 401.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19:

(S)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonyl)pirrolidin–2–il)metanol



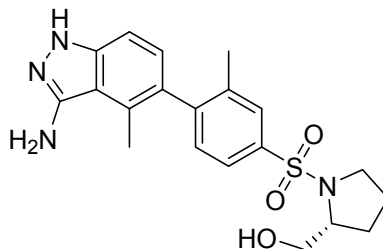
5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonyl)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 22) en lugar de 4–bromo–N–((1*r*,3*r*)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO–*d*6) δ 11.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.38 – 3.29 (m, 2H), 3.15 (qd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.81 (dq, *J* = 11.7, 7.1, 5.3 Hz, 2H), 1.47 (dt, *J* = 16.7, 6.9 Hz, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) *t*_R 1.33 min; API–MS 401.2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 20:

(R)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonyl)pirrolidin–2–il)metanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando (R)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonyl)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 12) en lugar de 4–bromo–N–((1*r*,3*r*)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO–*d*6) δ 11.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H),

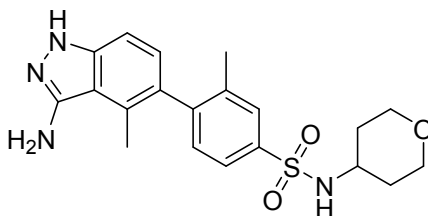
20

7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.28 min; API–MS

5 401.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21:

4–(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)–3-metil-N–(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida



10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 4-bromo-3-metil-N–(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida

(Intermediario 43) en lugar de 4-bromo-N–((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-

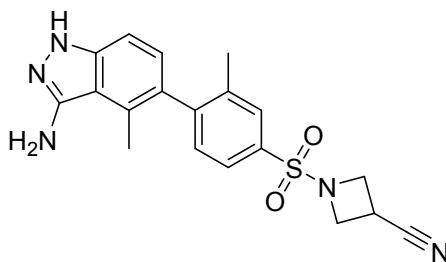
15 metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ

11.57 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9$, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.74 (dd, $J = 8.2$, 3.3 Hz, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.46 – 1.33 (m, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO

20 B) t_R 1.31 min; API–MS 401.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22:

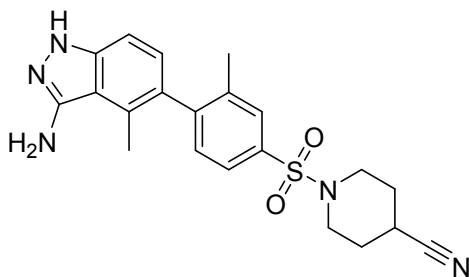
1–((4–(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)–3-metilfenil)sulfonyl)azetidín-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)azetidin-3-carbonitrilo (Intermediario 36) en lugar de 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.59 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 8.4, 6.1, 2.0 Hz, 2H), 3.68 (ddd, *J* = 8.9, 6.1, 2.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.37 min; API-MS 382.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 23:

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)piperidin-4-carbonitrilo

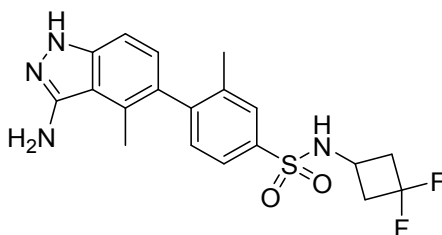


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4-cianopiperidina (Intermediario 34) en lugar de 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 49). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.58 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 2.98 (tt, *J*

= 8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (dq, J = 9.4, 3.1 Hz, 2H), 1.79 (dtd, J = 12.6, 8.9, 3.5 Hz, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.42 min; API–MS 410.2 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 24:**

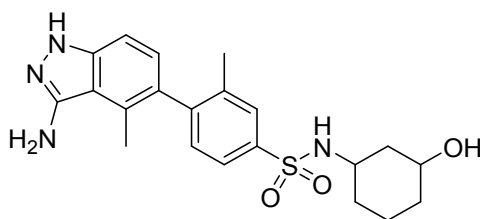
4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–(3,3–difluorociclobutil)–3–metilbencenosulfonamida



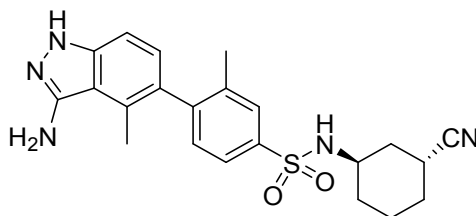
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4–
10 bromo–N–(3,3–difluorociclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 59)
en lugar de 1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonil)–3,3–dimetilazetidina
(Intermediario 25). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.33 min; API–MS 407.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25:

15 **4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–(3–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida**

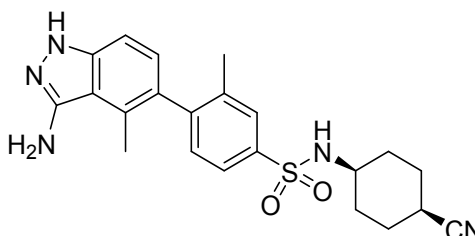


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4–
20 bromo–N–(3–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 65)
en lugar de 1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonil)–3,3–dimetilazetidina
(Intermediario 25). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.17 min; API–MS 415.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26:**4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3R)-3-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida**

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-bromo-N-((1R,3R)-3-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 48) en lugar de 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.31 min; API-MS 424.1 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 27:**4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,4s)-4-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida**

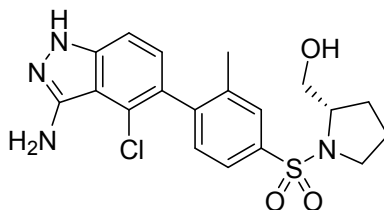
15

- El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-bromo-N-((1s,4s)-4-cianociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 56) en lugar de 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.31 min; API-MS 424.2 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 28:

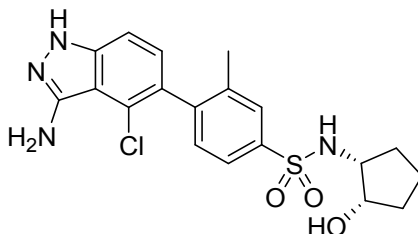
(S)–(1–((4–(3–amino–4–cloro–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol



- 5 Una mezcla de 4–cloro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina (Intermediario 5) (25 mg, 0.085 mmol), (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 22) (31 mg, 0.094 mmol), PdCl₂(dppf) (3.1 mg, 4.3 μmol), carbonato de potasio (24 mg, 0.17 mmol) y 4:1 dioxano/agua (5 ml) se roció con nitrógeno y se calentó a 150 °C durante 1 h
- 10 bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción enfriada se agregó a Celite, se concentró y se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.63 – 3.55
- 15 (m, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.47 (dq, *J* = 17.5, 7.0, 5.7 Hz, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) *t_R* 1.37 min; API–MS 421.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 29:

- 20 **4–(3–amino–4–cloro–1H–indazol–5–il)–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)–3–metilbencenosulfonamida**

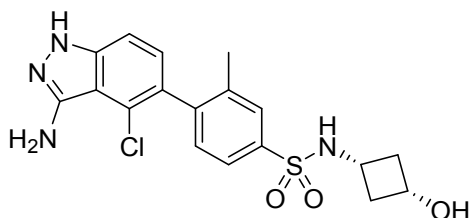


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4–bromo–3–metil–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida

(Intermediario 41) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 3.31 (ddd, *J* = 2.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 1.36 (td, *J* = 12.5, 12.0, 7.5 Hz, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.37 min; API-MS 421.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 30:

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

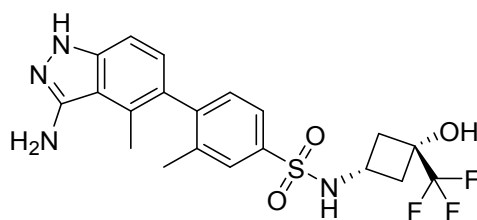


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

(Intermediario 55) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.27 (dp, *J* = 9.4, 3.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.63 (qd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.22 min; API-MS 407.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 31:

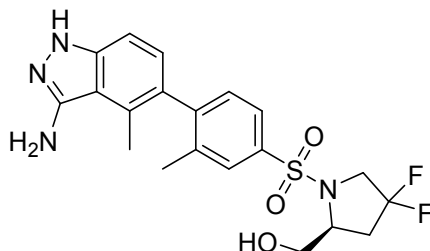
4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida



Una mezcla de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) (10 mg, 0.037 mmol), 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) (14 mg, 0.037 mmol), PdCl₂(dppf) (1.339 mg, 1.831 μmol), carbonato de potasio (10 mg, 0.073 mmol) y dioxano/agua (4:1, 0.7 ml) se roció con nitrógeno y luego se calentó a 150 °C durante 1 h. Se agregó Celite, y la mezcla se concentró, luego el residuo se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t_R* 1.41 min; API-MS 455.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 32:

(S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol



Una mezcla de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) (200 mg, 0.732 mmol), (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 20) (298 mg, 0.805 mmol), PdCl₂(dppf) (27 mg, 0.037 mmol), carbonato de potasio (304 mg,

2.20 mmol), y dioxano/agua (4:1, 15 ml) se roció con nitrógeno y luego se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 h.

La mezcla de reacción se agregó a Celite y luego se concentró. El residuo
5 adsorbido en Celite se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título.

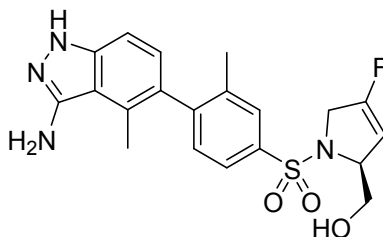
Una mezcla de 900 mg del producto cromatografiado y 45 ml de alcohol isopropílico se calentó a reflujo. A la solución resultante se agregó 180 ml agua y se formó un precipitado blanco. La mezcla se calentó hasta 90 °C y la solución
10 se volvió transparente. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, y luego se colocó en un freezer a –20 °C durante 4 h. La mezcla luego se dejó reposar a RT durante 20 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El precipitado se recolectó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido cristalino blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H),
15 7.72 (dt, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11 (td, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.91 (ddd, J = 8.6, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.87 – 3.67 (m, 2H), 3.61 (dp, J = 11.0, 5.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.27 min; API–MS 437.2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 33:

(S)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4–fluoro–2,5–dihidro–1H–pirrol–2–il)metanol

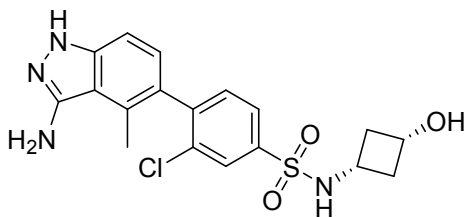
25



Una mezcla de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) (10.02 g, 36.7 mmol), (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 20) (14.94 g, 40.4 mmol), PdCl₂(dppf) (1.34 g, 1.83 mmol), carbonato de potasio (15.2 g, 110 mmol) y dioxano/agua (4:1, 366 ml) se roció con argón, y luego se sometió a reflujo durante 4 h. Se agregó Celite a la mezcla de reacción enfriada, y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (columna de 220 g, 0-100% [gradiente 3:1 acetato de etilo:etanol]/DCM). La mezcla de producto parcialmente purificado luego se sometió a RPCC (MÉTODO 2) para proporcionar el producto principal (S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol en forma de sólido amorfo blanco y (S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4-fluoro-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)metanol como producto menor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.18 (brs, 2H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 3.55–3.48 (m, 1H), 2.58–2.49 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.29 min; API-MS 417.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34:

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)bencenosulfonamida

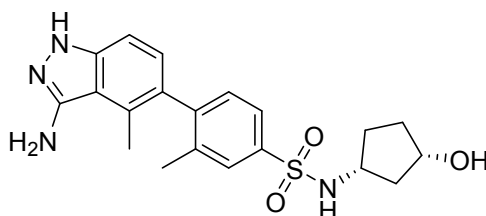


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-clorobencenosulfonamida

(Intermediario 54) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (dt, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 2H), 1.63 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.11 min; API-MS 407.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 35:

10 **4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-hidrox ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida**

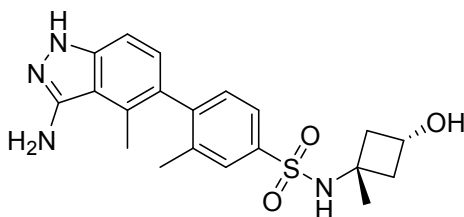


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-((1R,3S)-3-hidrox ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

15 (Intermediario 50) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.12 min; API-MS 401.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 36:

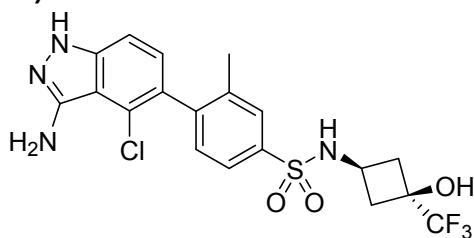
20 **4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 52) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.87 (h, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.11 min; API-MS 401.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 37:

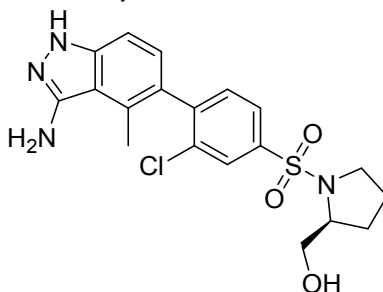
4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.39 min; API-MS 475.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 38:

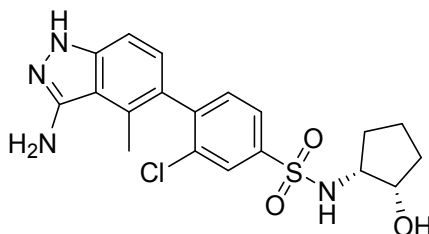
(S)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–clorofenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando (S)–(1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 18) en lugar de 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). ¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 11.64 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0
- 10 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.83 (dd, *J* = 10.8, 6.8 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) *t_R* 1.34 min; API–MS 421.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39:

4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–cloro–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida

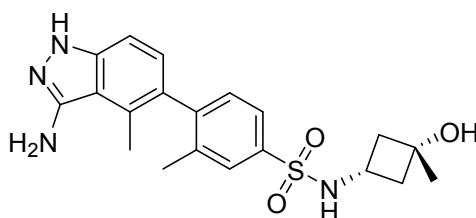


- El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4–bromo–3–cloro–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 38) en lugar de 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). ¹H RMN
- 20

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.74 (dd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.41 – 3.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 3H), 1.37 (dd, *J* = 12.7, 8.5 Hz, 1H). (UPLC–MS, MÉTODO B) *t*_R 1.33 min; API–MS 421.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 40:

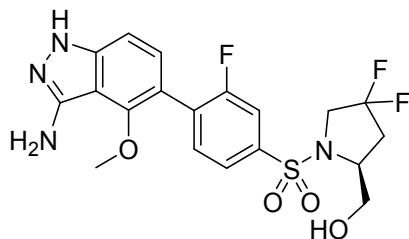
4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–metilciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–metilciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 53) en lugar de 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.82 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) *t*_R 1.12 min; API–MS 401.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 41:

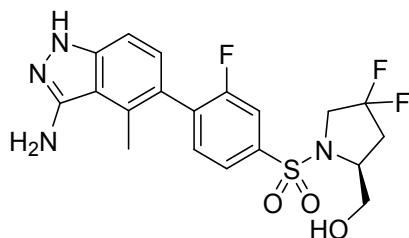
(S)–(1–((4–(3–amino–4–metoxi–1H–indazol–5–il)–3–fluorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 8) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)methanol (Intermediario 19) en lugar de (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)methanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.71 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1, 1.5Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.74 (ddd, J = 23.6, 13.0, 6.9Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.9Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.35 (ddd, J = 28.4, 15.9, 6.2Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.26 min; API-MS 457.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 42:

(S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)methanol

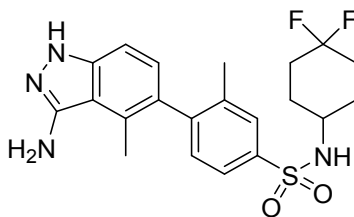


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-1-((4-bromo-3-

fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 19) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.95 (q, J = 11.5, 8.0 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 23.4, 13.0, 7.0 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.44 – 2.40 (m, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.26 min; API-MS 441.2 [M+H]⁺.

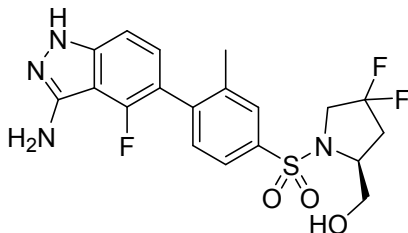
Ejemplo 43:

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-bromo-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 66) en lugar de 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.50 min; API-MS 435.2 [M+H]⁺.

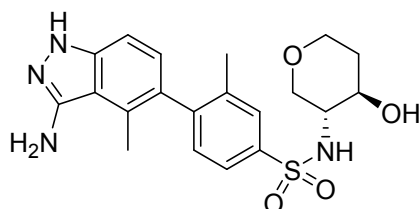
Ejemplo 44: (S)-(1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 7) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.30 min; API-MS 441.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45:

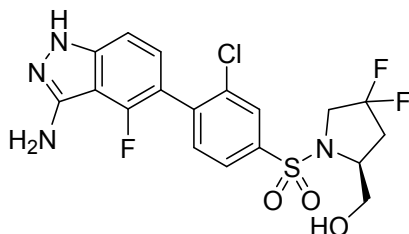
4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-3-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-bromo-N-((3R,4R)-4-hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 57) en lugar de 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3,3-dimetilazetidina (Intermediario 25). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.22 min; API-MS 417.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46:

(S)-(1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

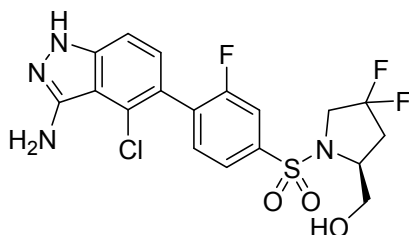


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

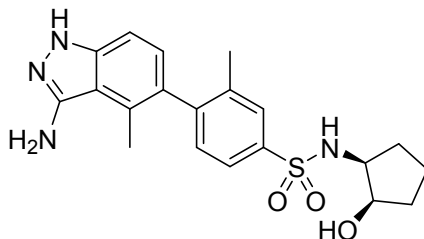
(Intermediario 7) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-(1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 17) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.13 (t, J = 5.7Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.75 (ddd, J = 23.3, 13.0, 7.0Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.2Hz, 2H), 2.40 (ddt, J = 18.9, 14.5, 7.3Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.32 min; API-MS 461.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 47:

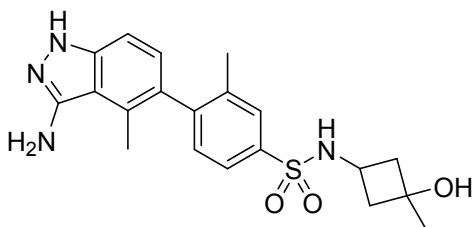
(S)-(1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando (S)-(1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 19) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 1.8Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.13 (t, J = 5.7Hz, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.75 (ddd, J = 23.0, 13.0, 7.1Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.1Hz, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.31 min; API-MS 461.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 48:**4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida**

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 51) en lugar de 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). El calentamiento se realizó con irradiación de microondas. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.70 (dt, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 5.2, 3.3 Hz, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 3H), 1.36 (td, *J* = 12.1, 11.5, 7.1 Hz, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.28 min; API-MS 401.2
- 10
- 15 [M+H]⁺.

Ejemplo 49:**4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida**

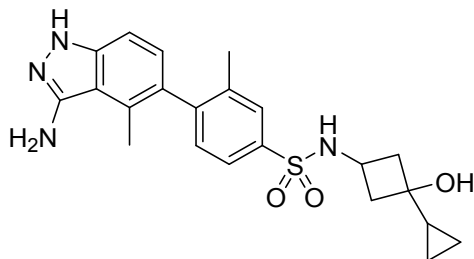
20

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-(3-etil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 62) en lugar de 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hidroxi-3-

(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.32 min; API-MS 415.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50:

5 **4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida**

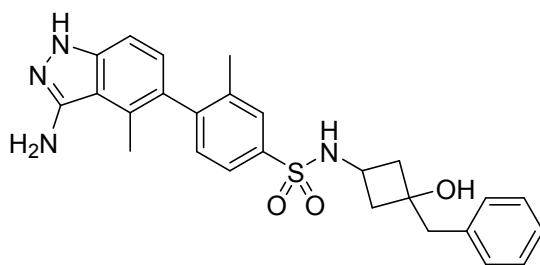


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-(3-ciclopropil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

10 (Intermediario 61) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.33 min; API-MS 427.2 $[M+H]^+$.

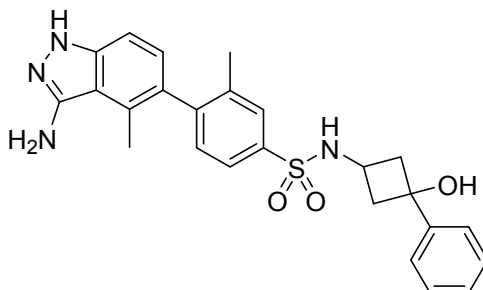
Ejemplo 51:

15 **4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-bencil-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando N-(3-bencil-3-hidroxiciclobutil)-4-bromo-3-metilbencenosulfonamida

20 (Intermediario 70) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.50 min; API-MS 477.2 $[M+H]^+$.

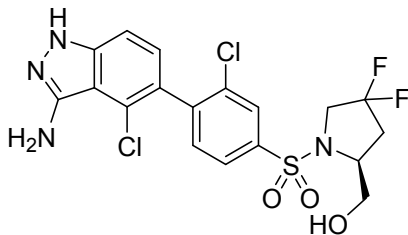
Ejemplo 52:**4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-(3-hidroxi-3-fenilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida**

5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-fenilciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

(Intermediario 64) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9). (UPLC-

10 MS, MÉTODO B) t_R 1.46 min; API-MS 463.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53:**(S)-(1-((4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol**

15

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando

(S)-(1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

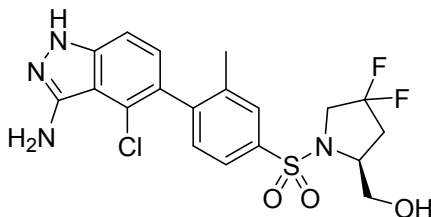
(Intermediario 17) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de

20 microondas durante 20 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.1Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 0.8Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H),

4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.75 (ddd, $J = 23.5, 13.0, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.62 (t, $J = 5.1\text{ Hz}$, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.35 min; API–MS 477.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54:

- 5 **(S)–(1–((4–(3–amino–4–cloro–1H–indazol–5–il)–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol**

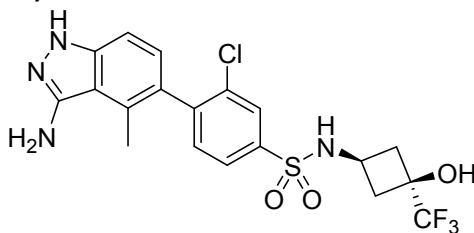


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

- 10 (Intermediario 20) en lugar de (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.42 min; API–MS 457.1 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 55:

- 4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida**

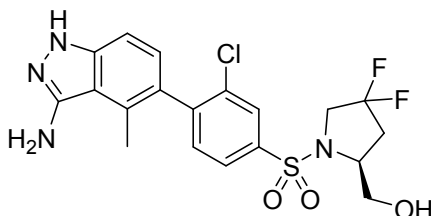


- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4–bromo–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 39) en lugar de 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–

metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) *t*_R 1.28 min; API–MS 475.1 [M+H]⁺.

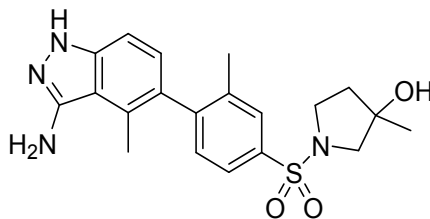
Ejemplo 56:

10 **(S)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3–clorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando (S)–(1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

15 (Intermediario 17) en lugar de 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.0, 3.6, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.74 (ddd, *J* = 24.0, 13.1, 6.9 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) *t*_R 1.40 min; API–MS 457.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 57:**1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilpirrolidin-3-ol**

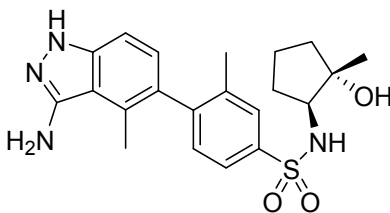
5

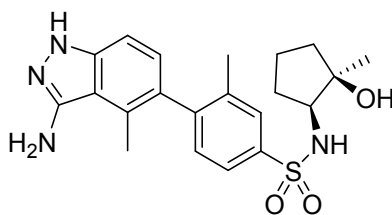
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-3-metilpirrolidin-3-ol (Intermediario 32) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.68 (dt, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 1.57 (dt, *J* = 12.5, 8.6 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.32 min; API-MS 401.2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 58: 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida y Ejemplo 59:**4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida**

20

**Ejemplo 58**



Ejemplo 59

Paso 1: 4-bromo-3-metil-N-(2-oxociclopentil)bencenosulfonamida

5 Una solución de 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 51) (104 mg, 0.311 mmol) en DCM (3 ml) a RT se trató con periodinano de Dess-Martin (198 mg, 0.467 mmol) y se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró sobre Celite y se purificó por FCC para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.63 min; API-MS 332.0 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-bromo-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida y 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (mezcla de diastereómeros)

Una solución de 4-bromo-3-metil-N-(2-oxociclopentil)bencenosulfonamida
 15 (81 mg, 0.24 mmol) en THF (24 ml) a 0 °C se trató con solución de bromuro de metilmagnesio (3.0 M, 98 μ l, 0.29 mmol) y se agitó a RT durante 3 h. El análisis por LCMS mostró la formación del producto (masas como M-18 y M+23). La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio sat. ac., se diluyó con DCM y se hizo pasar a través de un separador de fases. La capa de DCM se
 20 concentró y se purificó por FCC para proporcionar 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (mayor) y 4-bromo-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (menor) como una mezcla inseparable en una proporción aproximada de 2:1. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.59 min (mayor) y 1.69 min (menor); API-MS 371.0
 25 $[M+Na]^+$.

Paso 3: 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida y 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

- 5 Los compuestos del título se prepararon de manera análoga al Ejemplo 31, usando la mezcla de 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (mayor) y 4-bromo-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (menor) del Paso 2 en lugar de 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min.

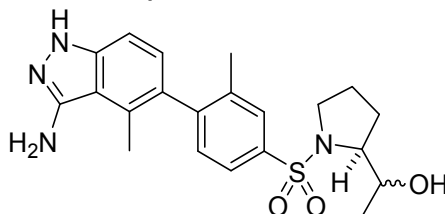
Ejemplo 58: **4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida** (producto menor) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.09 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), 1.48 – 1.46 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 1H), 1.04 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.38 min; API-MS 415.2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 59: **4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida** (producto mayor) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.25 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.73 (dt, *J* = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 2H), 1.11 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.29 min; API-MS 415.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 60:

1-((S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)etan-1-ol



5

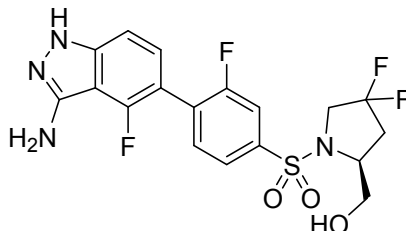
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 1-((S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)etan-1-ol (Intermediario 16) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.73 (dd, *J* = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.51 (dt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 – 1.65 (m, 2H), 1.39 – 1.22 (m, 2H), 1.11 – 1.05 (m, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.29 min; API-MS 415.2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 61:

(S)-1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

20

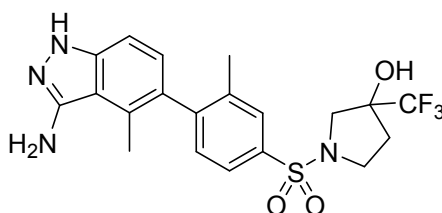


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

(Intermediario 7) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-(1-((4-bromo-3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 19) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.13 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.75 (ddd, J = 20.3, 12.8, 7.2 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.29 min; API-MS 445.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 62:

1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol



15

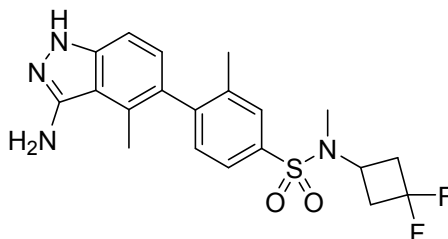
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (Intermediario 27) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.33 –

25

3.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.35 min; API–MS 455.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63:

5 **4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–(3,3–difluorociclobutil)–N,3–dimetilbencenosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4–metil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina

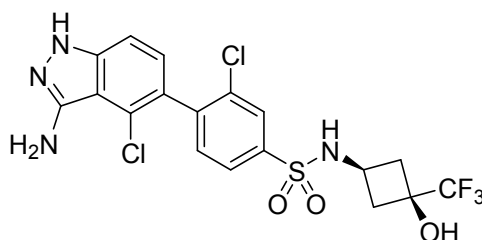
10 (Intermediario 6) en lugar de 4–cloro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina (Intermediario 5), y usando 4–bromo–N–(3,3–difluorociclobutil)–N,3–dimetilbencenosulfonamida (Intermediario 60) en lugar de (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 h. ^1H RMN

15 (400 MHz, DMSO– d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (tdd, J = 8.0, 4.7, 1.4Hz, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.44 min; API–MS 421.2 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 64:

4–(3–amino–4–cloro–1H–indazol–5–il)–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-

(trifluorometil)ciclobutil)benzenosulfonamida (Intermediario 39) en lugar de 4-

5 bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-

metilbenzenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento a 150 °C bajo

irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ

12.01 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.0,

1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz,

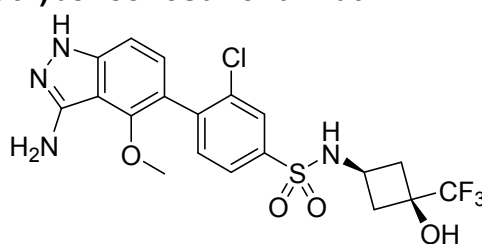
10 1H), 6.68 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.44 (dt, *J* = 16.4, 8.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 12.9,

8.0 Hz, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.52 min; API-MS

495.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 65:

15 **4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)benzenosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-

20 metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

(Intermediario 8) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-3-cloro-N-

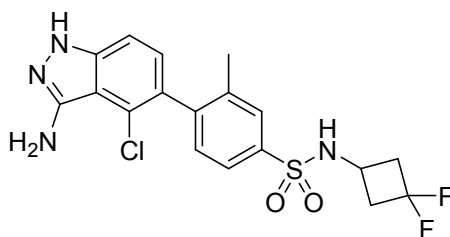
((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)benzenosulfonamida

(Intermediario 39) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.45 min; API-MS 491.1 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 66:

4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida



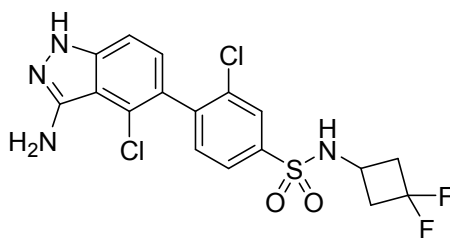
10

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 59) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 2.75 (tdd, J = 14.5, 8.0, 3.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.53 min; API-MS 427.1 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 67:

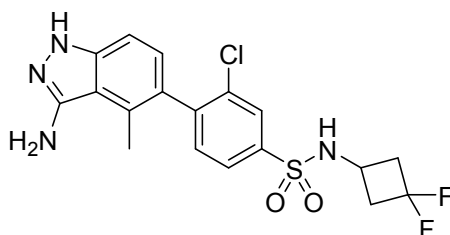
4-(3-amino-4-cloro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-clorobencenosulfonamida (Intermediario 58) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 2.80 (tdd, *J* = 13.3, 8.1, 5.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.55 min; API-MS 447.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 68:

4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)benzenosulfonamida

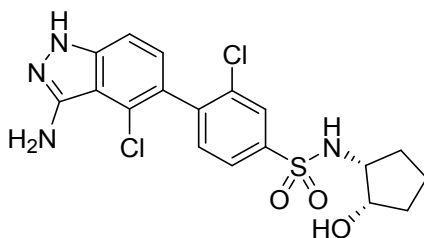


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-clorobencenosulfonamida (Intermediario 58) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz,

1H), 5.25 (s, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 2.75 (tdd, $J = 14.5, 8.0, 3.9$ Hz, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.49 min; API–MS 427.1 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 69:**

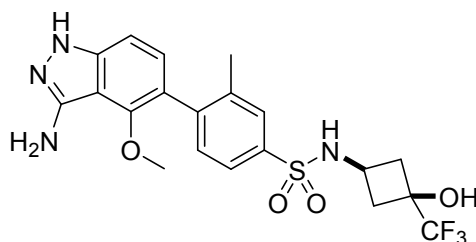
4–(3–amino–4–cloro–1H–indazol–5–il)–3–cloro–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4–bromo–3–cloro–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 38) en lugar de (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonyl)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 22), y calentamiento a 150 °C con calentamiento bajo irradiación de microondas durante 30 min. Luego de la FCC, el producto se
- 15 purificó adicionalmente por HPLC en fase inversa (MÉTODO 1), seguida del pasaje del producto resultante a través de una resina Varian Inc. stratosphere SPE PL–HCO₃ MP, para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.39 min; API–MS 441.0 $[M+H]^+$.

20 **Ejemplo 70:**

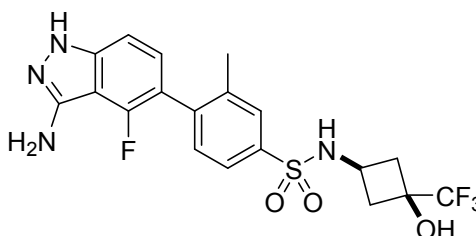
4–(3–amino–4–metoxi–1H–indazol–5–il)–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 8) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.28 min; API-MS 471.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 71:

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-N-((1S,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

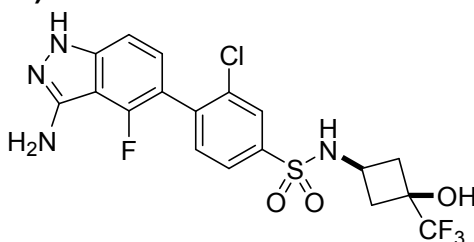


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 7) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

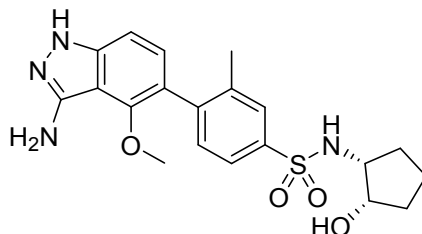
2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*3) δ 10.10 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (dddd, *J* = 12.7, 6.5, 2.7, 1.3 Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.37 min; API-MS 459.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 72:

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 7) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 39)) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.93 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 11.1, 8.1, 3.0 Hz, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.39 min; API-MS 479.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 73:**4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida**

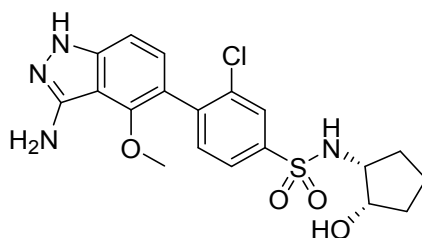
5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 8) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-3-metil-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 41) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.61 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.61 (tt, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 3H), 1.38 – 1.31 (m, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.23 min; API-MS 417.2 [M+H]⁺.

20

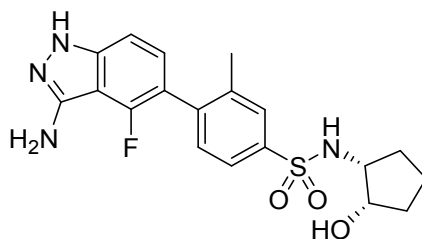
Ejemplo 74:**4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 8) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 38) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.32 (m, 4H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.29 min; API-MS 437.1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 75:

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

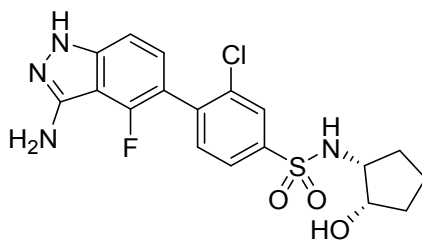


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 7) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-3-metil-N-

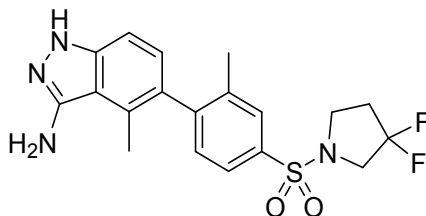
((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 41) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.81 (tq, *J* = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.63 (dtt, *J* = 12.9, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 1.47 (ddd, *J* = 14.2, 8.7, 5.1 Hz, 3H), 1.41 – 1.31 (m, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.27 min; API-MS 405.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 76:

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida



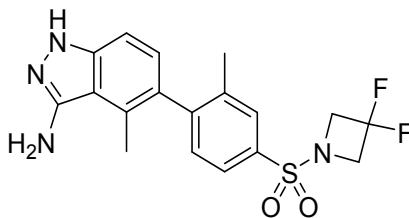
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 7) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 38) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 1.63 (qt, *J* = 7.5, 3.4 Hz, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.31 min; API-MS 425.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 77:**5-(4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina**

5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-3,3-difluoropirrolidina (Intermediario 30) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (tt, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.84 min; API-MS 407.2 [M+H]⁺.

15

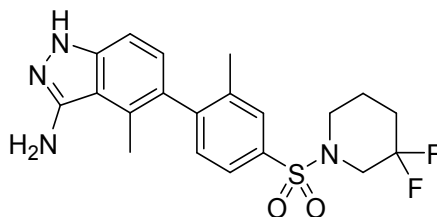
Ejemplo 78:**20 5-(4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

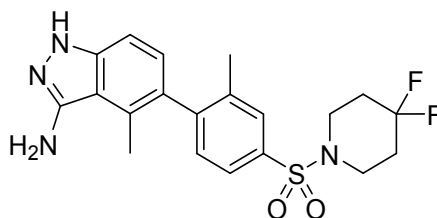
(Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-3,3-difluoroazetidina (Intermediario 28) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.59 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 12.8 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.78 min; API-MS 393.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 79:

5-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-3,3-difluoropiperidina (Intermediario 29) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.12 – 3.05 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.99 (dq, *J* = 13.8, 6.8, 6.2 Hz, 2H), 1.74 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.88 min; API-MS 421.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 80:**5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina**

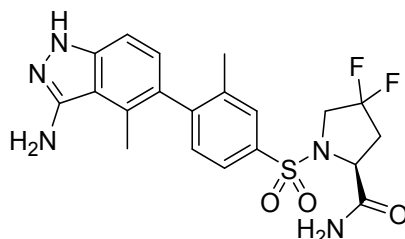
5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidina (Intermediario 33) en lugar de (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.19 – 3.10 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 7H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.88 min; API-MS 421.2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 81:**(S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida**

20

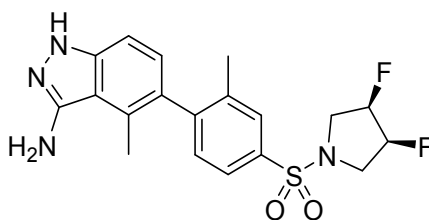


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

(Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxamida (Intermediario 23) en lugar de (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.32 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.53 min; API-MS 450.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 82:

Meso-5-(4-(((3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amina



15

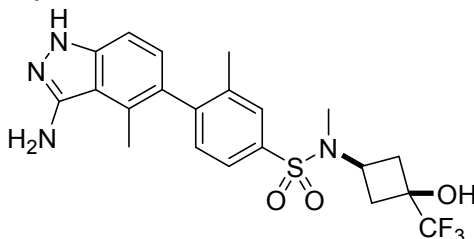
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando meso-(3R,4S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-3,4-difluoropirrolidina (Intermediario 11) en lugar de (S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 5.17 (dt, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.99 (s,

25

2H), 3.67 (ddd, $J = 21.2, 11.5, 5.4$ Hz, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.64 min; API–MS 407.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83:

5 **4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–N,3–dimetilbencenosulfonamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4–metil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina

10 (Intermediario 6) en lugar de 4–cloro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina (Intermediario 5), y usando 4–bromo–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–N,3–dimetilbencenosulfonamida

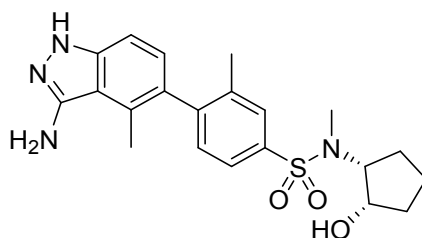
(Intermediario 63) en lugar de (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de

15 microondas durante 30 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO– d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.77 (p, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.37 min; API–MS 469.2 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 84:

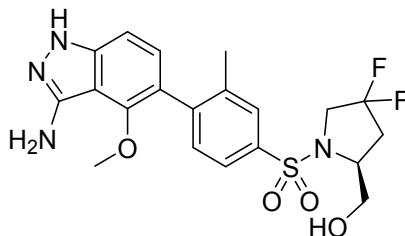
4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)–N,3–dimetilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxipirrolidin-2-il)-N,3-dimetilbencenosulfonamida (Intermediario 47) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.83 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 3.7, 3.2 Hz, 1H), 3.83 (ddt, *J* = 12.2, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (dtd, *J* = 16.6, 13.0, 12.2, 8.0 Hz, 3H), 1.44 (dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.29 min; API-MS 415.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 85:

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

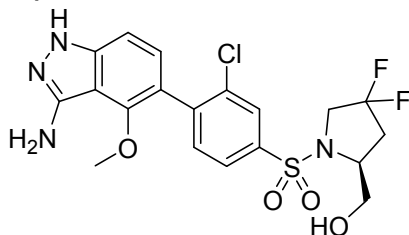


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 8) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-(1-((4-bromo-3-

metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 20) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.60 (dp, *J* = 10.9, 6.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.46 – 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.27 min; API-MS 453.2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 86:

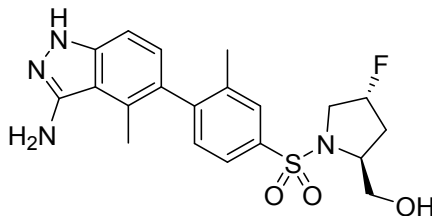
(S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 8) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-(1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 17) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22), con calentamiento a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 20 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 5.17 – 5.13 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.75 (dq, *J* = 17.6, 6.5 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.36 (dddd, *J* = 20.5, 16.6, 13.2, 7.1 Hz, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.29 min; API-MS 473.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 87:

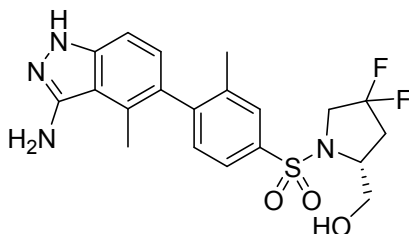
((2S,4R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando ((2S,4R)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 71) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento bajo irradiación de microondas. (UPLC-MS, MÉTODO B) t_R 1.20 min; API-MS 419.2 $[M+H]^+$.
- 10

Ejemplo 88:

(R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol



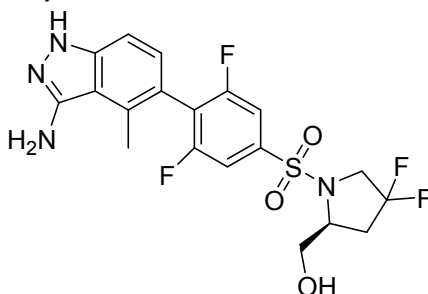
- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando (R)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 72) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento bajo irradiación de microondas. La purificación por FCC seguida por cristalización a partir de iPrOH/agua (7:1) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido beige. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=3.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 7.9, 3.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz,
- 20

1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (td, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.87–3.78 (m, 1H), 3.78–3.67 (m, 1H), 3.67–3.56 (m, 2H), 2.44–2.33 (m, 1H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.29 min; API–MS 437.2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 89:

(S)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–3,5–difluorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

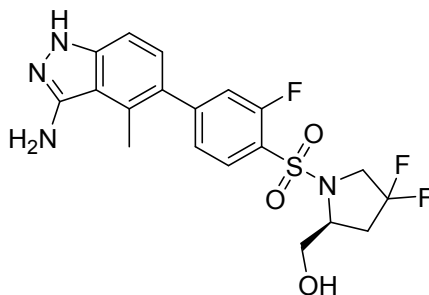


- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4–metil–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina (Intermediario 6) en lugar de 4–cloro–5–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–indazol–3–amina (Intermediario 5), y usando S)–(1–((4–bromo–3,5–difluorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 69) en
- 15 lugar de (S)–(1–((4–bromo–3–metilfenil)sulfonil)pirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 22). ¹H RMN (400 MHz, Metanol–d₄) δ 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.68 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (ddd, J = 22.8, 10.6, 5.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 1H). (UPLC–MS, MÉTODO B) t_R 1.38 min; API–MS 459.1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 90:

(S)–(1–((4–(3–amino–4–metil–1H–indazol–5–il)–2–fluorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

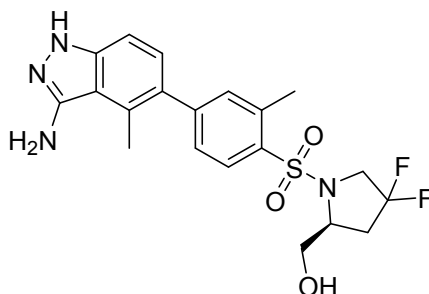


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

- 5 (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-(1-((4-bromo-2-fluorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 68) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.96 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.57 – 2.37 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.37 min; API-MS 441.1 [M+H]⁺.
- 10

Ejemplo 91:

- 15 **(S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-2-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol**



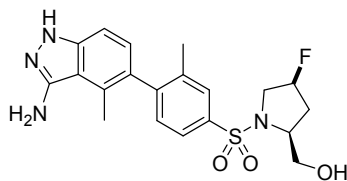
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 28, usando 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina

20 (Intermediario 6) en lugar de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-1H-indazol-3-amina (Intermediario 5), y usando (S)-(1-((4-bromo-2-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 67) en lugar de (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 22). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.89 (td, *J* = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.57 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 2H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.41 min; API-MS 437.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 92:

((2S,4S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31, usando ((2S,4S)-1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 10) en lugar de 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 9), con calentamiento bajo irradiación de microondas. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J* = 53.2, 3.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.71 (tq, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.73 (dtd, *J* = 42.8, 9.9, 4.9 Hz, 1H). (UPLC-MS, MÉTODO B) *t*_R 1.22 min; API-MS 419.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 93 – Ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*

(A) Ensayo *in vitro* SCX–LUC

Escleraxis (Scx) es un factor de transcripción específico de células de tendón. Sobre la base de la literatura, Scx parece actuar temprano en la vía de diferenciación de las células del tendón. Se clonó un trecho de 1.5 kb de
 5 secuencia genómica corriente arriba de la región codificante de Scx en el constructo reportero lentiviral pGreenFire1. Este constructo se usó para construir una línea estable en células inmortalizadas TT–D6 que expresa luciferasa tras la activación transcripcional de Scx.

Para determinar la activación transcripcional del gen escleraxis (Scx) luego del tratamiento con los compuestos de la invención, una línea celular de
 10 TT–D6 Scx–luciferasa (ScxL) inmortalizada de ratón se sembró primero en una placa de 384 cavidades blanca, de fondo sólido (Greiner, cat. # 789163–G) en 50 ul de medio (Alpha MEM, 10% FBS, 1% pen–strep; Gibco, cat. # 12571048 y 15140122) suplementado con 1 ng/ml TGFβ1 (PeproTech, cat. # 100–21) a una
 15 densidad de 6 000 células/cavidad. Las células luego se trataron con una dilución en serie (1:3) de los compuestos de la invención o DMSO solo durante 4 días a 37 °C. Luego del período de incubación, se retiró el medio y se agregó 20 ul de reactivo Bright–Glo (Promega, cat. # E2620) a las cavidades. Inmediatamente, se leyó la luminiscencia de luciferasa en un lector de placas SpectraMax M5E
 20 con 50 ms de integración.

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

(B) Ensayos *ex vivo*

La diferenciación tenogénica se midió *ex vivo* observando los niveles de
 25 ARNm para genes de matriz tanto tenogénica como extracelular. Los genes escleraxis (Scx) y tenomodulina (Tnmd) han demostrado estar enriquecidos en células de tendones y se asocian con tenogénesis, mientras que un aumento en el colágeno tipo 1 de los tendones (Col1a2) es secundario a la diferenciación tenogénica y necesario para la adecuada curación.

Para determinar los cambios en la expresión génica *ex vivo* luego de la estimulación con compuestos de la invención, primero se removieron los fascículos de los tendones de la cola de ratas Sprague Dawley machos de aproximadamente 2–3 meses de vida. Los fascículos de tendones se lavaron con solución salina equilibrada de Hank (HBSS, Hyclone, GE cat. # SH30268.01) antes de cortarlos en piezas de 2.5 cm de longitud. Luego, se colocaron dos piezas de fascículo de tendón por cavidad en una placa de cultivo tisular de 48 cavidades que contenía 1 ml de medio de crecimiento de células madre mesenquimales (MSCGM, Lonza, cat. # PT–3001) con diluciones en serie (1:2) de los compuestos o DMSO solo. Los fascículos de tendones luego se estimularon a 37 °C durante 4 días en una incubadora de cultivo celular. El ARN se aisló luego del período de incubación a partir de los fascículos de tendones usando el kit RNeasy 96 (Qiagen, cat. # 74181). Luego se sintetizó el ADNc a partir del ARN usando Quanta's qScript Supermix (VWR, cat. # 101414–106) y el protocolo del termociclador: 25 °C durante 5 minutos, 42 °C durante 45 minutos, 85 °C durante 5 minutos, suspensión a 4 °C. Usando verde SYBR (Roche, cat. # 04707516001), las reacciones de qPCR se llevaron a cabo en un Roche Lightcycler 480 II (software versión: 1.5.0 SP3, Roche cat. # 05015243001) usando el siguiente protocolo de ciclación: preincubación durante 10 minutos a 95 °C seguida de 45 ciclos de amplificación de 10 segundos a 95 °C, 10 segundos a 60 °C y 20 segundos a 72 °C. Por último, los datos de expresión génica se calcularon usando el método delta–delta Ct usando el promedio de 3 genes de limpieza (*housekeeping*) (*Gadph*, *B–actina* y *36b4*).

25 Secuencias de cebadores

Nombre del gen	Cebador directo	Cebador inverso
----------------	-----------------	-----------------

Gadph	ATC ACC ATC TTC CAG GAG CGA (SEQ ID NO: 1)	AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA (SEQ ID NO: 7)
36b4	GAT GCC CAG GGA AGA CAG (SEQ ID NO: 2)	CAC AAT GAA GCA TTT TGG GTA G (SEQ ID NO: 8)
Beta-actina	GCT CCT CCT GAG CGC AAG (SEQ ID NO: 3)	CAT CTG CTG GAA GGT GGA CA (SEQ ID NO: 9)
Escleraxis	CCC AAA CAG ATC TGC ACC TT (SEQ ID NO: 4)	TCT GTC ACG GTC TTT GCT CA (SEQ ID NO: 10)
Tenomodulina	TGG ATC AAT CCC ACT CTA ATA GC (SEQ ID NO: 5)	TCG CTG GTA GGA AAG TGA AGA (SEQ ID NO: 11)
Colágeno tipo 1 (Col1a2)	CCT GGC TCT CGA GGT GAA C (SEQ ID NO: 6)	CAA TGC CCA GAG GAC CAG (SEQ ID NO: 12)

Los resultados se presentan en la tabla a continuación (Tabla 3) y muestran los compuestos de la invención.

Para el ensayo de Scx-Luc, los valores de EC_{50} se obtuvieron con una
5 lectura de luminiscencia de luciferasa en un lector de placas SpectraMax M5E.

Para los ensayos *ex vivo*, los cálculos de EC_{50} se realizaron usando valores de delta-delta Ct para cada gen calculados usando el promedio de 3 genes de limpieza.

Ejemplo	Scx–Luc (EC₅₀ μM)	<i>Ex vivo</i> Scx (EC₅₀ μM)	<i>Ex vivo</i> Tnmd (EC₅₀ μM)	<i>Ex vivo</i> Col1a2 (EC₅₀ μM)
1	0.773	n.d.	n.d.	n.d.
2	0.908	n.d.	n.d.	n.d.
3	2.831	n.d.	n.d.	n.d.
4	0.511	1.638	0.513	1.551
5	0.275	3.625	1.601	2.628
6	4.412	n.d.	n.d.	n.d.
7	2.016	5.348	0.463	3.312
8	3.600	n.d.	n.d.	n.d.
9	4.962	n.d.	n.d.	n.d.
10	1.791	n.d.	n.d.	n.d.
11	4.130	n.d.	n.d.	n.d.
12	2.214	1.725	10.000	10.000
13	2.333	n.d.	n.d.	n.d.
14	3.919	7.277	6.968	2.642
15	3.052	n.d.	n.d.	n.d.
16	0.638	1.752	0.447	0.557
17	4.803	n.d.	n.d.	n.d.
18	0.468	2.521	1.060	2.533
19	0.431	10.000	10.000	10.000
20	0.723	n.d.	n.d.	n.d.
21	1.264	3.695	6.642	5.318
22	0.879	n.d.	n.d.	n.d.
23	1.855	n.d.	n.d.	n.d.
24	0.366	n.d.	n.d.	n.d.
25	0.606	n.d.	n.d.	n.d.
26	0.745	n.d.	n.d.	n.d.
27	1.349	n.d.	n.d.	n.d.
28	0.436	n.d.	n.d.	n.d.
29	0.277	n.d.	n.d.	n.d.

30	0.752	n.d.	n.d.	n.d.
31	0.126	5.539	3.769	4.178
32	0.518	5.557	6.100	4.593
33	0.17	n.d.	n.d.	n.d.
34	0.614	1.542	0.078	5.918
35	1.519	n.d.	n.d.	n.d.
36	0.806	n.d.	n.d.	n.d.
37	0.227	0.996	1.685	1.816
38	2.035	n.d.	n.d.	n.d.
39	0.362	n.d.	n.d.	n.d.
40	0.988	2.692	2.916	1.825
41	1.329	n.d.	n.d.	n.d.
42	0.814	n.d.	n.d.	n.d.
43	0.696	3.373	4.874	3.448
44	1.187	n.d.	n.d.	n.d.
45	1.251	4.439	2.855	2.411
46	1.055	n.d.	n.d.	n.d.
47	0.986	n.d.	n.d.	n.d.
48	0.854	n.d.	n.d.	n.d.
49	0.852	3.038	2.777	2.232
50	1.293	3.263	7.385	2.006
51	1.583	6.984	6.796	6.388
52	0.578	n.d.	n.d.	n.d.
53	0.740	n.d.	n.d.	n.d.
54	0.242	3.802	0.706	4.415
55	0.228	3.144	5.501	3.498
56	0.764	n.d.	n.d.	n.d.
57	2.707	n.d.	n.d.	n.d.
58	1.332	n.d.	n.d.	n.d.
59	3.319	n.d.	n.d.	n.d.
60	1.606	n.d.	n.d.	n.d.

61	1.498	n.d.	n.d.	n.d.
62	0.630	n.d.	n.d.	n.d.
63	0.222	1.384	5.405	1.789
64	0.474	n.d.	n.d.	n.d.
65	1.223	n.d.	n.d.	n.d.
66	1.076	n.d.	n.d.	n.d.
67	0.535	n.d.	n.d.	n.d.
68	1.863	n.d.	n.d.	n.d.
69	0.148	1.047	3.843	1.484
70	0.282	n.d.	n.d.	n.d.
71	0.108	n.d.	n.d.	n.d.
72	0.177	n.d.	n.d.	n.d.
73	0.632	5.231	6.508	3.766
74	0.286	n.d.	n.d.	n.d.
75	0.359	n.d.	n.d.	n.d.
76	0.171	n.d.	n.d.	n.d.
77	0.692	n.d.	n.d.	n.d.
78	2.098	4.568	1.887	1.164
79	1.519	n.d.	n.d.	n.d.
80	2.534	n.d.	n.d.	n.d.
81	0.372	n.d.	n.d.	n.d.
82	0.524	n.d.	n.d.	n.d.
83	0.467	n.d.	n.d.	n.d.
84	1.688	n.d.	n.d.	n.d.
85	1.793	n.d.	n.d.	n.d.
86	0.731	n.d.	n.d.	n.d.
87	0.288	n.d.	n.d.	n.d.
88	0.22	n.d.	n.d.	n.d.
89	0.554	n.d.	n.d.	n.d.
90	1.245	n.d.	n.d.	n.d.
91	2.911	n.d.	n.d.	n.d.

92	1.010	n.d.	n.d.	n.d.
----	-------	------	------	------

Los compuestos 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida y (3S,4S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4-fluoropirrolidin-3-ol mostraron una $EC_{50} > 10 \mu M$ en los ensayos descritos antes.

Los datos presentados en la tabla anterior muestran que los compuestos de la invención tienen actividad como inductores de escleraxis, tenomodulina y colágeno tipo I (col1a2), lo que sugiere que los compuestos son útiles en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

(C) Ensayo *in vivo*

Los animales se trataron 3 días después de la cirugía con 1 mg del compuesto del ejemplo 32 en 10 μl del vehículo administrado mediante inyección subcutánea en la región peritendinosa. Los tendones fueron cosechados 25 días después del tratamiento. Se pudo observar una fuerte tinción con azul alciano en la lesión en el grupo tratado con el vehículo, que es típico de la formación de tejido endocondral que se osifica adicionalmente con el tiempo. El tratamiento con el compuesto del ejemplo 32 pudo contrarrestar parte de la curación inadecuada causada por la diferenciación aberrante hacia los linajes condrogénicos y osteogénicos. Se utilizó el software Definiens Tissue Studio para el análisis cuantitativo de imágenes del área positiva para azul alciano. Se usaron secciones de pasos en serie que abarcaban 2 mm de la lesión para la cuantificación.

n=5 por grupo	Lectura de osificación endocondral Positivo para azul alciano (mm²/sección)
---------------	---

	Media	SD
Vehículo solamente	40.27	12.5
Tratados	25.09	10.55

Los resultados de la tabla anterior sugieren que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos al prevenir la curación inadecuada causada por una deposición de matriz extracelular aberrante visualizada por la formación de hueso endocondral en el sitio de la lesión.

(D) Ensayo de fascículos ex vivo:

Preparación de muestras

La cola de ratas de esqueleto maduro (Sprague Dawley, hembras, 30–50 semanas de vida) se retiró y se mantuvo en hielo. Se cortó un segmento de aproximadamente 40 mm de largo de la parte media de la cola. Los fascículos de cola de rata (n = 12) se extrajeron cuidadosamente del segmento. Los fascículos luego se seleccionaron al azar en tres grupos: fresco (n = 4), tratados con vehículo (n = 4) y tratados con (S)–(1–((4–(3-amino–4-metil–1H-indazol–5-il)–3-metilfenil)sulfonil)–4,4-difluoropirrolidin–2-il)metanol (en lo sucesivo, Compuesto de Ensayo A) (n = 4). Las propiedades biomecánicas se midieron inmediatamente después de la extracción para el grupo fresco. Las muestras de los grupos del vehículo y del Compuesto de Ensayo A se colocaron en placas de 6 cavidades (2 fascículos/cavidad) en 2 ml/cavidad de medio de cultivo tisular sin suero que consistía en DMEM/F12 (Gibco®, número de catálogo: 31331093), suplemento N2 (concentración 1X, Gibco®, número de catálogo: 17502048), ácido ascórbico (300 µg/ml, Wako número de catálogo: 013–10641) y Pen–strep (1%, Gibco®, número de catálogo: 15140122). Para el grupo del Compuesto de Ensayo, se agregó 1 µM del Compuesto de Ensayo A a las cavidades. Se añadió

una cantidad igual de DMSO al grupo del vehículo. Ambos grupos se incubaron a 37 °C durante 4 semanas. Los medios se actualizaron una vez por semana.

Pruebas mecánicas

5 Las muestras se sujetaron para las pruebas mecánicas utilizando una máquina de prueba de materiales uniaxial estándar (ElectroPlus E3000, celda de carga 50N, Instron, EE. UU.) en una cámara de prueba ambiental adaptada llena de PBS. Las muestras se cargaron previamente a una posición donde el desapareció el tope (ondulación macroscópica de fascículos) y se registró la longitud inicial (L0) basada en la distancia de agarre–a–agarre. Se tomaron
10 imágenes de los fascículos desde perspectivas ortogonales utilizando dos lentes telecéntricas (FABRIMEX T80 1.0L, Fabrimex AG, Suiza) para caracterizar el área transversal elipsoidal de cada muestra. Las muestras se elevaron hasta la falla a una tasa de tensión constante de 0.025 % L0/s. Las longitudes de las
15 muestras y las fuerzas correspondientes se registraron para calcular el estrés y la tensión de ingeniería. Los módulos de Young se calcularon a partir de la región lineal de las curvas de estrés–tensión. El estrés por falla se obtuvo en el punto donde se alcanzó el estrés máximo.

20 Resultados:

En estado de descarga, se observa la degeneración del tendón *in vitro*, mostrada por cambios morfológicos en la estructura del tendón y en la disminución de las propiedades biomecánicas (estrés por falla y módulo de Young). El Compuesto de Ensayo A podría prevenir la degeneración
25 manteniendo la estructura del tendón y las propiedades biomecánicas durante hasta un mes. Los resultados detallados se muestran en la Fig. 1 (allí el Compuesto de Ensayo es el Compuesto de Ensayo A).

Ejemplo 94: Formulaciones de micropartículas

Se prepararon formulaciones de micropartículas que contienen un copolímero de DL-lactida y glicolida en una relación molar de 50:50 (relación molar de hasta 75:25) y un peso molecular en el rango de aproximadamente 10 a 70 kDa con una viscosidad inherente que varía de 0.15 a 0.60 dL/g con un grupo terminal éster o ácido, ramificado o lineal o una combinación de dos copolímeros más (S)-(1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (en lo sucesivo, Compuesto de Ensayo A).

La cantidad total del Compuesto de Ensayo A incorporado en las micropartículas varió de 10 % a 42 % (p/p). Las micropartículas se formularon para tener una masa media de 5 a 100 micrones. La población de micropartículas se formuló en jeringas para ser administradas a través de una aguja de calibre 22 o mayor (ver Tabla 4). El solvente orgánico utilizado para la preparación de micropartículas fue diclorometano (DCM) y acetato de etilo (EA) solos o en combinación, por ejemplo, la proporción de DCM a EA varió de 5 % a 50 % (v/v).

Los métodos utilizados para la elaboración de las micropartículas son: Primero, en una etapa (a) se preparó una solución del Compuesto de Ensayo A mezclándolo con la solución respectiva de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) en DCM, DEA o ambos (en los ejemplos de la Tabla 4, 400 mg de PLGA en 1.7 ml de acetato de etilo). La solución se emulsionó luego en una etapa (b) agregando 3.5 ml de PVA al 1% (pH 7.4, PBS (solución salina tamponada con fosfato)) a la fase orgánica bajo homogeneización durante 30 segundos (11 000 rpm) utilizando un homogeneizador Ultraturrax. La emulsión formada se diluyó en 36.5 ml del mismo PVA al 1% con agitación suave (500 rpm). La emulsión se agitó (300 rpm) durante la noche bajo una campana extractora (sin vacío) usando una cámara de calentamiento (22 ° C a 60 ° C en 9 horas y se enfrió nuevamente a 22 ° C) para eliminar el residuo de solvente orgánico.

Las gotitas resultantes se recogieron mediante centrifugación en una etapa (c). Las partículas se centrifugaron a 1000 rpm durante 2 minutos y se

eliminó el sobrenadante. A continuación, se añadieron 40 ml de agua destilada, seguida de agitación con vórtex. Este proceso de lavado se repitió 3 veces.

En una etapa adicional (d), las micropartículas resultantes se sometieron luego a liofilización durante la noche usando un liofilizador Christ® (temperatura
5 -60 °C y presión de 0.200 mbar).

Finalmente, en una etapa (e), las micropartículas resultantes se tamizaron utilizando un tamiz de 150 micrones, lo que dio como resultado las formulaciones de micropartículas.

Tabla 4

F	Tipos de LGA	Mw (kDa)	Carga de fármaco % (p/p)	Cantidad y solvente para PLGA (paso (a); PLGA/Solvente (mg/ml))
1	PLGA-504 (lineal)	34-58	10 (45 mg)	400/1.7
2	PLGA-504 (lineal)	34-58	20 (100 mg)	400/1.7
3	PLGA-G (ramificado)	37 -63	10 (45 mg)	400/1.7
4	PLGA-G (ramificado)	37 -63	20 (100 mg)	400/1.7
5	PLGA-G (ramificado)	37 -63	30 (172 mg)	400/1.7
	Mezcla de PLGA (lineal y ramificado) % p/p			
6	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	Mezcla	10 (45 mg)	400/1.7
7	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	Mezcla	20 (100 mg)	400/1.7
8	PLGA-504 /PLGA-G (25/75)	Mezcla	10 (45 mg)	400/1.7
9	PLGA-504 /PLGA-G (25/75)	Mezcla	20 (100 mg)	400/1.7
10	PLGA-504 /PLGA-G (75/25)	Mezcla	10 (45 mg)	400/1.7
11	PLGA-504 /PLGA-G (75/25)	Mezcla	20 (100 mg)	400/1.7
12	Compuesto de Ensayo A micronizado	—	25 mg/ml	—

Los PLGA se especifican de la siguiente manera:

PLGA–504 (lineal) RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA–502 (lineal) RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA–G (ramificado) D,L–POLYMI/D–Glucosa (producto de Novartis)
Mezcla de PLGA (lineal y ramificado) % p/p: constituyentes como se definieron antes
PLGA–502/PLGA–G (25/75): RESOMER® RG 502/D,L–POLYMI/D–Glucosa
PLGA–504/PLGA–G (25/75): RESOMER® RG–502/D,L–POLYMI/D–Glucosa
PLGA–504/PLGA–G (75/25) RESOMER® RG–502/D,L–POLYMI/D–Glucosa

Se transfirió 1 mg del Compuesto de Ensayo A incorporado en las micropartículas a 21 ml de tampón PBS pH 7.4, Tween® 20 a 37 °C utilizando el material de la etapa (e) anterior, y proporcionó una liberación inicial (estallido) de aproximadamente 5–10 % del fármaco durante un período de 1 a 2 días *in vitro*, seguido de una liberación en estado estacionario del fármaco durante un período de 14 a 30 días (ver Fig. 2A y 2B).

In vivo, las micropartículas podrían extender la liberación del Compuesto de Ensayo A durante 3 semanas en un modelo de rata. Después de la inyección cerca del tendón, se observó una mejoría significativa en la función del tendón en este modelo de tenotomía parcial de rata que se midió mediante imágenes.

Se usó un método de gradiente para detectar el Compuesto de Ensayo A a partir de muestras liberadas. La fase móvil A tenía un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo, y la fase móvil B tenía un 5% de agua y un 95% de acetonitrilo que contenía 0.05% ácido trifluoroacético. La temperatura de la columna (Acquity UPLC BEH C18, 1.7 mm, Waters) se fijó a 30 °C y se detectó el Compuesto de Ensayo A a λ máx. de 220 nm y el tiempo de retención fue de 5.8 min usando un aparato UPLC (Agilent) y software chromeleon. El estándar del Compuesto de Ensayo A se preparó en la mezcla de acetonitrilo/agua 50/50.

Véase a continuación el método de gradiente de mezcla de solvente:

Gradiente:	Tiempo	0	1	8	10	11	11.1	13.0
	[min]							
	% B	5	5	50	95	95	5	5