

COMPUESTO DE INDAZOL Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una
5 composición farmacéutica que comprende un compuesto de
indazol novedoso o sales farmacéuticamente aceptables del
mismo, o solvatos del mismo como un ingrediente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVECIÓN

Las prostaglandinas (PG) son producidas en grandes
10 cantidades en el sitio de inflamación y están involucradas
en el desarrollo de inflamación. La producción de
prostaglandinas comienza con la liberación de ácido
araquidónico a partir de glicerofosfolípidos de membrana por
fosfolipasa A2, la cual después se convierte a
15 prostaglandina H2 (PGH2, por sus siglas en inglés) por
ciclooxigenasa (COX, por sus siglas en inglés). PGH2 se
convierte a prostaglandinas que incluyen prostaglandina E2
(PGE2, por sus siglas en inglés), prostaglandina F2 α (PGF2 α ,
por sus siglas en inglés), prostaglandina D2 (PGD2, por sus
20 siglas en inglés), prostaglandina I2 (PGI2, por sus siglas
en inglés) y tromboxano A2 (TXA2, por sus siglas en inglés).
Se sabe que estas prostaglandinas tienen diversas
actividades fisiológicas o fisiopatológicas que incluyen
efectos inductores de inflamación. En particular, se sabe
25 que PGE2 induce inflamación en inflamación aguda y crónica,

así como fiebre e hiperalgesia. También se sabe que PGE2 está involucrada en la regulación del volumen de orina y la reabsorción de sodio en el riñón (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 1). Los medicamentos
5 antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) y los inhibidores selectivos de COX-2 presentan efectos antiinflamatorios y antidiuréticos al suprimir la producción de PGE2 con base en inhibición de COX-1 y/o COX-2. La PGE2 sintasa (PGES, por sus siglas en inglés) juega el
10 papel en la etapa final de la vía de síntesis del mediador inflamatorio PGE2. Actualmente se sabe que PGES incluye tres subtipos: prostaglandina E sintasa 1 unida a membrana (mPGES-1, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 2), mPGES-2 (por ejemplo,
15 véase el documento que no es de patente 3) y PGES citosólica (cPGES, por sus siglas en inglés) (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 4). Entre estas, mPGES-1, al igual que COX-2 se induce principalmente durante la inflamación y está involucrada estrechamente en la
20 producción de PGE2 en lesiones inflamatorias, y especialmente se sabe que se expresa constantemente en riñón. En contraste, cPGES es una PGES constitutiva que coexiste principalmente con COX-1 y está involucrada en la producción constante de PGE2 (por ejemplo, véase el
25 documento que no es de patente 5). Se ha demostrado que

mPGES-2 está involucrada con ambas COX. Las investigaciones para ratones con deficiencia en mPGES-1 han sugerido que mPGES-1 está involucrada en la patogénesis de diversos modelos inflamatorios, como por ejemplo el modelo de incremento de acetato (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 6), los modelos de artritis (por ejemplo, véanse los documentos que no son de patente 6 y 7), modelos de esclerosis múltiple (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 8) y modelos de fiebre (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 9). Además, también se ha sugerido que mPGES-1 está involucrada en la patogénesis del progreso de enfermedad en modelos de poliuria. Además, la deficiencia de mPGES-1 se ha reportado que disminuye el volumen de orina en modelos de poliuria, lo que sugiere la relación de mPEGS-1 en la patogénesis de poliuria (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 10). Se considera que la inhibición de la producción de PGI₂ que depende de COX-2 puede contribuir a un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares debido a los inhibidores de COX-2 (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 11). En contraste, los inhibidores de mPGES-1 no inhiben la producción de PGI₂ y por lo tanto no incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares los cuales son problemáticos con inhibidores de COX-2 (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 12). Además, los inhibidores de mPGES-1

inhiben la producción de PGE2 la cual está involucrada en la inflamación, mientras que la producción de PGI2, la cual tiene propiedades antiinflamatorias (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 13) se incrementa por estas (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 14). De este modo, se espera que los inhibidores de mPGES-1 tengan fuertes efectos antiinflamatorios. Adicionalmente, puesto que PGE2 promueve la proliferación celular (por ejemplo, véase el documento que no es patente 15) y PGI2 suprime la proliferación celular (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 16), también se espera que los inhibidores de mPGES-1 tengan un fuerte efecto inhibidor sobre la proliferación celular. Por lo tanto, los agentes que presenten actividad inhibidora de mPGES-1 y que de manera selectiva puedan inhibir la producción de PGE2 pueden ser benéficos en el tratamiento o prevención de enfermedades que involucren mPGES-1, como por ejemplo enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas y enfermedades con disuria.

Aunque se conocen diversos compuestos que muestran actividad inhibidora de mPGES-1 (por ejemplo, véanse los documentos de patente 1 a 13), no se conocen compuestos que muestren esta actividad y que tengan una estructura principal indazol.

Documentos de la Técnica Anterior

Documentos de Patente

- 5 [Documento de patente 1] W02011/048004
[Documento de patente 2] W02012/087771
[Documento de patente 3] W02012/022792
[Documento de patente 4] W02012/161965
[Documento de patente 5] W02013/186692
[Documento de patente 6] W02013/072825
[Documento de patente 7] W02013/118071
10 [Documento de patente 8] W02014/167444
[Documento de patente 9] W02015/059618
[Documento de patente 10] W02016/199104
[Documento de patente 11] W02016/069374
[Documento de patente 12] W02016/069376
15 [Documento de patente 13] W02016/097013

Documentos que no son de Patente

- [Documento que no es de patente 1] Jabs *et al.* Am. Physiol, 1989, Sep 257, F424-30.
[Documento que no es de patente 2] Jakobsson *et al*,
20 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 7220-7225.
[Documento que no es de patente 3] Tanikawa *et al.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 291, 884-889.
[Documento que no es de patente 4] Tanioka *et al*, J. Biol. Chem. 2000, 275, 32775-32782.
25 [Documento que no es de patente 5] Murakami *et al*,

J. Biol. Chem. 2000, 275, 32783-32792.

[Documento que no es de patente 6] Kamei *et al*, J. Biol. Chem. 2004, 279, 33684-33695.1.

[Documento que no es de patente 7] Kojima *et al*, J. Immunol. 2008, 108, 3861-3868.

[Documento que no es de patente 8] Kimura *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 106, 21807-21812.

[Documento que no es de patente 9] Engblom *et al*, Nat. Neurosci. 2003, 6, 1137-1138.

10 [Documento que no es de patente 10] Soodvilai *et al*. Am. J Physiol Renal Physiol. 2009, 296, F1129-35.

[Documento que no es de patente 11] Foudi *et al*. Cardiovasc. Res. 2009, 81, 269-277.

[Documento que no es de patente 12] Cheng *et al*. J. Clin. Invest. 2006, 116, 1391-1399.

[Documento que no es de patente 13] J. Immunol. 2007, 178, 702-710.

[Documento que no es de patente 14] J. Biol. Chem. 2005, 280, 16579-16585.

20 [Documento que no es de patente 15] J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, 88, 4481-4487

[Documento que no es de patente 16] Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2002, 26, 194-201.

[Documento que no es de patente 17] J. Biol. Chem. 25 2004, 279, 12647-12658.

[Documento que no es de patente 18] Biomed.
Pharmacother. 2011, 65, 77-84.

[Documento que no es de patente 19] Acta. Med.
Okayama, 2008, 62, 373-378

5 [Documento que no es de patente 20] Proc. Natl.
Acad. Sci. USA, 2009, 106, 21807-21812.

[Documento que no es de patente 21] J. Biol. Chem.,
279, 33684-33695

[Documento que no es de patente 22] J. Immunol.
10 2008, 180, 8361-8368

[Documento que no es de patente 23] Glia, 2011, 59,
208-218.

[Documento que no es de patente 24] J. Burn. Care.
Res. 2011, 32, 79-90.

15 [Documento que no es de patente 25] J. Biol. Chem.
2003, 278, 19396-19405.

[Documento que no es de patente 26] Oncogene, 2012,
31, 2943-2952.

[Documento que no es de patente 27] Cancer Res.
20 2008, 68, 3251-3259.

[Documento que no es de patente 28] Proc. Natl.
Acad. Sci. USA, 2006, 103, 14507-14512.

[Documento que no es de patente 29] Proc. Natl.
Acad. Sci. USA, 2006, 103, 11790-11795.

25 [Documento que no es de patente 30] J. Rheumatol.

2005, 32, 887-895.

[Documento que no es de patente 31] J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 326, 754-763.

[Documento que no es de patente 32] Kidney Int.,
5 2011, 79, 77-88.

[Documento que no es de patente 33] J. Immunol. 2012, 188, 4093-4102.

[Documento que no es de patente 34] Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004, 287, L981-L991.

10 [Documento que no es de patente 35] Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2005, 288, L1010-L1016.

[Documento que no es de patente 36] J. Immunol. 2012, 188, 4093-4102.

[Documento que no es de patente 37] Oncogene, 2012,
15 31, 2943-2952.

[Documento que no es de patente 38] Arthritis Res. Ther., 2011, 13, R6.

SUMARIO DE LA INVENCION

Problemas a ser resueltos por la invención

20 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un derivado de indazol novedoso o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Un objetivo de la presente invención adicional es proporcionar una composición farmacéutica que comprende al derivado de indazol o sales
25 farmacéuticamente aceptables del mismo como ingredientes

activos.

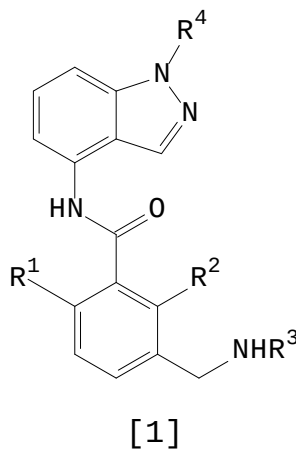
Medio para resolver los problemas

Los inventores encontraron que los derivados de indazol, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, presentan una excelente actividad inhibidora de mPGES-1, como se describe más adelante.

En otras palabras, la presente invención incluye las siguientes modalidades.

(I)

Un compuesto representado por la fórmula general [1]:



en donde,

R¹ y R² representan, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R³ representa -SO₂-R⁵ o -COR⁵;

R⁴ representa alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo

heterocíclico saturado opcionalmente sustituido o arilalquilo
opcionalmente sustituido; y

R⁵ representa alquilo opcionalmente sustituido,
cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente
5 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo
heterocíclico saturado opcionalmente sustituido, alquinilo
opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente
sustituido;

en donde los grupos heteroarilo o heterocíclico
10 saturado se unen en un átomo de carbono en el anillo, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del
mismo.

(II)

El compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en
15 donde

el alquilo en R¹ y R² está opcionalmente sustituido
por 1 a 3 átomos de halógeno;

el heteroarilo en R⁴ está opcionalmente sustituido
por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del
20 grupo que consiste de:

(1) alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3
átomos de halógeno,

(2) ciano,

(3) halógeno,

25 (4) alquilo opcionalmente sustituido por: (i) 1 a 3

átomos de halógeno, (ii) hidroxilo o (iii) alcoxi, y

(5) cicloalquilo;

el grupo heterocíclico saturado en R^4 está
opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan
5 independientemente del grupo que consiste de alquilo,
alcoxicarbonilo y alquilcarbonilo;

el alquilo en R^4 está opcionalmente sustituido por
un grupo heterocíclico saturado o cicloalquilo;

el arilo en R^4 está opcionalmente sustituido por 1
10 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo
que consiste de:

(1) alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3
átomos de halógeno,

(2) ciano,

15 (3) halógeno,

(4) alquilo opcionalmente sustituido por: (i) 1 a 3
átomos de halógeno, (ii) hidroxilo o (iii) alcoxi, y

(5) cicloalquilo;

el arilalquilo en R^4 está opcionalmente sustituido
20 por alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3
átomos de halógeno;

el grupo heterocíclico saturado en R^5 está
opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan
independientemente del grupo que consiste de alquilo y
25 alcoxicarbonilo;

el alquilo en R⁵ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino y halógeno; y

5 el cicloalquilo en R⁵ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente o del grupo que consiste de:

(1) hidroxí,

(2) ciano, y

10 (3) alquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(III)

15 El compuesto de acuerdo con (I) o (II),
en donde

el arilo en R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

20 (1) alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(2) ciano,

(3) halógeno,

25 (4) alquilo opcionalmente sustituido por: (i) 1 a 3 átomos de halógeno, (ii) hidroxí o (iii) alcoxi, y

(5) cicloalquilo;

el heteroarilo en R^4 es imidazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se
5 seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

(1) alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(2) ciano,

(3) halógeno,

10 (4) alquilo opcionalmente sustituido por: (i) 1 a 3 átomos de halógeno, (ii) hidroxilo o (iii) alcoxi, y

(5) cicloalquilo; y

el grupo heterocíclico saturado en R^4 es piperidinilo o tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido
15 por arilo, alcóxicarbonilo o alquilcarbonilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(iv)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a
20 (III),

en donde

el arilo en R^5 es fenilo;

el heteroarilo en R^5 es furilo; y

un grupo heterocíclico saturado en R^5 es
25 piperidinilo, tetrahidrofurilo o tetrahidropiranilo, cada uno

de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo y alcoxycarbonilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
5 un solvato del mismo.

(V)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (IV), en donde R^4 es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, el cual está opcionalmente sustituido por
10 un grupo heterocíclico saturado o cicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(VI)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a
15 (IV), en donde R^4 es cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(VII)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a
20 (IV),

en donde

R^4 es fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

25 (1) alcoxí opcionalmente sustituido por 1 a 3

átomos de halógeno,

(2) ciano,

(3) halógeno,

(4) alquilo opcionalmente sustituido por: (i) 1 a 3

5 átomos de halógeno, (ii) hidroxilo o (iii) alcoxi, y

(5) cicloalquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(VIII)

10 El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (IV),

en donde

R⁴ es imidazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está
15 opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

(1) alcoxi opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,

(2) ciano,

20 (3) halógeno,

(4) alquilo opcionalmente sustituido por: (i) 1 a 3 átomos de halógeno, (ii) hidroxilo, o (iii) alcoxi, y

(5) cicloalquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
25 un solvato del mismo.

(IX)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (IV), en donde R^4 es piperidinilo o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo, alcoxycarbonilo y alquylcarbonilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

(X)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (IV), en donde R^4 es fenilalquilo, opcionalmente sustituido por alquilo o alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

(XI)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (X), en donde R^5 es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino y halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

(XII)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a

(X), en donde R^5 es cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: (1) hidroxí, (2) ciano, y (3) alquilo opcionalmente
5 sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XIII)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a
10 (X), en donde R^5 es fenilo opcionalmente sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XIV)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a
15 (X), en donde R^5 es furilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XV)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a
20 (X), en donde R^5 es piperidinilo, tetrahidrofurilo o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo y alcóxicarbonilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo, o un solvato del mismo.

(XVI)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (X), en donde R^5 es alquinilo opcionalmente sustituido que tiene 2 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XVII)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (X), en donde R^5 es fenilalquilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato
10 del mismo.

(XVIII)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XVII), en donde R^1 es halógeno o alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos
15 de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XIX)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XVIII), en donde R^2 es hidrógeno o halógeno, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XX)

Los compuestos de los ejemplos 1 a 285 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o solvatos de los
25 mismos.

(XXI)

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XXII)

Un agente inhibidor para mPGES-1, que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XXIII)

Un método para inhibir la actividad de mPGES-1, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XXIV)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (X) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en la inhibición de mPGES-1.

(XXV)

El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un agente inhibidor para mPGES-1.

(XXVI)

Un agente inhibidor para la producción de PGE2, que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XXVII)

Un método para inhibir la producción de PGE2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XXVIII)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de la producción de PGE2.

(XXIX)

El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un agente inhibidor para la producción de PGE2.

(XXX)

Un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad que involucra a mPGES-1, que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del

mismo.

(XXXI)

Un método para evitar o tratar una enfermedad que involucra mPGES-1, que comprende administrar a un sujeto en
5 necesidad del mismo el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

(XXXII)

Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo de la presente invención para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades que involucran a mPGES-1.

(XXXIII)

El uso de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente
15 invención en la elaboración de un agente para la prevención o tratamiento para una enfermedad que involucra mPGES-1.

(XXXIV)

Un agente de prevención o terapéutico para una enfermedad que involucra PGE2, que comprende el compuesto de
20 acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XXXV)

Un método para evitar o tratar una enfermedad que
25 involucra PGE2, que comprende administrar a un sujeto en

necesidad del mismo un compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(XXXVI)

5 El compuesto de cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad que involucra PGE2.

(XXXVII)

10 El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un agente de prevención o terapéutico para una enfermedad que involucra PGE2.

(XXXVIII)

15 Un agente de prevención o terapéutico que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para una enfermedad la cual se espera que se evite o se trate por un efecto analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de
20 proliferación celular.

(XXXIX)

Un método para evitar o tratar una enfermedad la cual se espera que sea evitada o tratada por un efecto analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de proliferación
25 celular, que comprende administrar el compuesto de acuerdo

con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad del mismo.

(XL)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a
5 (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad la cual se espera que sea evitada o tratada por un efecto analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de proliferación celular.

(XLI)

10 El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un agente de prevención o de tratamiento para una enfermedad la cual se espera que sea evitada o tratada por el efecto analgésico, antiinflamatorio o
15 inhibidor de crecimiento celular.

(XLII)

Un agente de prevención o terapéutico que comprende el compuesto de acuerdo con (I) a (XX) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o solvatos de los
20 mismos, el cual es para enfermedad de intestino inflamatorio, síndrome de intestino irritable, migraña, cefalea, lumbago, estenosis espinal lumbar, disco herniado, trastorno temporomandibular, síndrome cervico-omo-braquial, espondilosis cervical, endometriosis, adenomiosis, parto
25 prematuro, parto prematuro con peligro, dismenorrea, vejiga

hiperreactiva, nocturia, cistitis intersticial, enfermedad neurodegenerativa, psoriasis, artritis reumatoide, fiebre reumática, fibromialgia, neuralgia, síndrome de dolor regional complejo, trastorno miofacial, infecciones virales, 5 infecciones bacterianas, infecciones micóticas, daño por quemaduras, postquirúrgico, post-traumático e inflamación y dolor posterior a extracción de un diente, tumor canceroso, arterosclerosis, apoplejía, gota, artritis, osteoartritis, artritis juvenil, tenosinovitis, osificación de ligamentos, 10 lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveitis, sanado de heridas, dermatitis, eczema, osteoporosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedades alérgicas, poliposis adenomatosa familiar, 15 escleroderma, bursitis, fibroides uterinos, prostatitis, depresión, vejiga neurogénica, poliuria nocturna, poliuria diurna, enuresis nocturna, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática, prostatitis crónica o dolor en 20 cáncer.

(XLIII)

Un agente de prevención o terapéutico que comprende el compuesto de acuerdo con (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o solvatos de los 25 mismos, los cuales son para poliuria nocturna, nocturia,

vejiga hiperreactiva, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, hiperplasia prostática, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, prostatitis crónica, cistitis intersticial o incontinencia urinaria.

5 (XLIV)

Un método para evitar o tratar poliuria nocturna, nocturia, vejiga hiperreactiva, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, hiperplasia prostática, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, prostatitis crónica, cistitis
10 intersticial o incontinencia urinaria que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo el compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

15 (XLV)

El compuesto de acuerdo con cualquiera de (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de poliuria nocturna, nocturia, vejiga hiperreactiva, vejiga neurogénica, enuresis
20 nocturna, hiperplasia prostática, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, prostatitis crónica, cistitis intersticial o incontinencia urinaria.

(XLVI)

El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de
25 (I) a (XX) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en

la elaboración de un agente de prevención o terapéutico para poliuria nocturna, nocturia, vejiga hiperactiva, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, hiperplasia prostática, diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, prostatitis crónica, cistitis intersticial o incontinencia urinaria.

Las definiciones detalladas de los términos usados en la presente son las siguientes.

"Halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Particularmente se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro.

"Alquilo" se refiere, por ejemplo, a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terpentilo, isoamilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, hexilo, isohexilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, heptilo, isoheptilo, octilo, isooctilo y similares.

Los ejemplos de la porción alquilo de "alquilcarbonilo", "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "aralquilo", "monoalquilamino", "dialquilamino" y "arilalquilo" incluyen el mismo "alcoxi" como se describe en lo anterior.

"Alcoxi" se refiere, por ejemplo, a una cadena

alcoxi lineal o ramificada que tiene a 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terbutoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi y similares.

"Cicloalquilo" se refiere, por ejemplo, a un grupo hidrocarburo mono-, bi- o tri-cíclico saturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y biciclo[3.2.1]octilo, adamantilo (también denominado como triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decanilo) y similares.

"Alquinilo" se refiere, por ejemplo, a una cadena alquinilo lineal o ramificada que tiene 2 a 8 átomos de carbono con uno o dos enlaces triples. Los ejemplos específicos de "alquinilo" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo y similares. Preferiblemente, alquinilo tiene 2 a 6, y de manera más preferible 2 a 4 átomos de carbono.

"Arilo" se refiere, por ejemplo, a un hidrocarburo aromático mono-, bi- o tri-cíclico que tiene 6 a 14 átomos de

carbono. Los ejemplos específicos de "arilo" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, 10-fenantrilo y similares. Particularmente, se prefiere fenilo.

5 Los ejemplos de la porción arilo de "arilalquilo" incluyen al mismo "arilo" como se describe en lo anterior. "Arilalquilo" incluye fenilmetilo (bencilo), feniletilo (fenetilo), fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo y similares.

10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático de 1 a 2 anillos que tiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno en el anillo y que consisten de 5 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos específicos de "heteroarilo" incluye furilo (por
15 ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-3-ilo,
20 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo,
25 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiadiazolilo,

isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo,)), indazolilo (por ejemplo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), e
10 isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo). De manera más preferible, los ejemplos incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo),
15 tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tioazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo) y pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo).

20 Como un heteroarilo en R⁴ se prefieren imidazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo y pirimidinilo.

 Como un heteroarilo en R⁵ se prefiere furilo.

 Un "grupo heterocíclico saturado" se refiere, por ejemplo, a un grupo heterocíclico saturado que consiste de 3 a
25 8 átomos en el anillo y que tiene 1 a 3 heteroátomos que

opcionalmente se seleccionan del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno los cuales pueden ser idénticos o diferentes. Los ejemplos específicos de "grupo heterocíclico saturado" incluye oxiranilo, azetidinilo (por ejemplo, 2-azetidinilo, 3-azetidinilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), piperazinilo (por ejemplo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), morfolinilo (por ejemplo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo), y tetrahidrofurilo (2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo), tetrahidropiranilo (2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo). De manera más preferible, el ejemplo incluye piperidinilo (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), tetrahidrofurilo (2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo) y tetrahidropiranilo (2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo).

Cuando R^4 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo heterocíclico saturado o cicloalquilo, el grupo heterocíclico saturado puede ser el mismo al definido para "un grupo heterocíclico saturado" anterior. Además, el cicloalquilo incluye al mismo como se definió para "cicloalquilo" anterior.

Cuando R^4 es piperidinilo o tetrahidropiraniilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo, alcoxycarbonilo y alquylcarbonilo, el alquilo puede ser el mismo al definido para "alquilo" anterior. Además, el alcoxycarbonilo puede ser el mismo al definido para "alcoxycarbonilo" anterior, y el alquylcarbonilo puede ser el mismo al definido para "alquylcarbonilo" anterior.

10 Cuando R^5 es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, monoalquylamino, dialquylamino y halógeno, el alcoxi puede ser igual a lo definido para "alcoxi" anterior. Además, el cicloalquilo puede ser el mismo al definido para "cicloalquilo" anterior, el monoalquylamino puede ser el mismo a lo definido para "monoalquylamino" anterior, el dialquylamino puede ser el mismo a lo definido para "dialquylamino" anterior.

20 Cuando R^5 es piperidinilo, tetrahidrofurilo o tetrahidropiraniilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de alquilo y alcoxycarbonilo, el alquilo puede ser el mismo a lo definido para "alquilo" anterior. Además, el alcoxycarbonilo puede ser

25

el mismo a lo definido para "alcoxicarbonilo" anterior.

Se entiende que la presente invención abarca todas las combinaciones de sustituyentes descritos en la presente. Esto es, la presente invención abarca cualquier combinación
5 de sustituyentes seleccionadas independientemente de los grupos enumerados para cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en la fórmula general [1] y no se limitan a combinaciones específicas como se describen en la presente.

Efecto de la invención

10 Los compuestos de la presente invención presentan actividad inhibidora de mPGES-1 y pueden inhibir de manera selectiva la producción de PGE2. Además, los compuestos de la presente invención inhiben la producción de PGE2 en las células de ducto de recolección renal, por lo que son capaces
15 de promover la reabsorción de sodio y agua de la orina a la sangre. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se espera que tengan menos efectos secundarios como por ejemplo hiponatremia, dado que pueden presentar actividad antidiurética sin afectar directamente la concentración
20 plasmática de sodio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando compuestos conocidos o intermediarios que pueden ser sintetizados fácilmente a partir de compuestos
25 conocidos, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos

en lo siguiente, los ejemplos descritos más adelante o métodos conocidos. En la elaboración de los compuestos de la presente invención, si una materia prima tiene un sustituyente que afecta la reacción, la reacción generalmente se lleva a cabo protegiendo por adelantado a la materia prima con un grupo protector apropiado por métodos conocidos. El grupo protector puede ser desprotegido por métodos conocidos después de la reacción.

Los significados de las abreviaturas usadas en la presente son como sigue:

DMF: N,N-dimetilformamida
DMA: N,N-dimetilacetamida
DME: 1,2-dimetoxietano
DMSO: sulfóxido de dimetilo
NMP: N-metilpirrolidona
THF: tetrahidrofurano
MeOH: metanol
EtOH: etanol
CHCl₃: cloroformo
CH₂Cl₂: cloruro de metileno
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
MS: espectrometría de masas
LCMS: cromatografía líquida y espectrometría de masas
WSCD: clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida

HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametiluronio

HATU: hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-
5 1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

PyBOP: hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-
iloxitripirrolidinofosfonio

RMN ^1H : resonancia magnética nuclear del protón

CDCl_3 : cloroformo deuterado

10 J: constante de acoplamiento

s: singulete

d: doblete

t: triplete

q: cuartete

15 quin: quintete

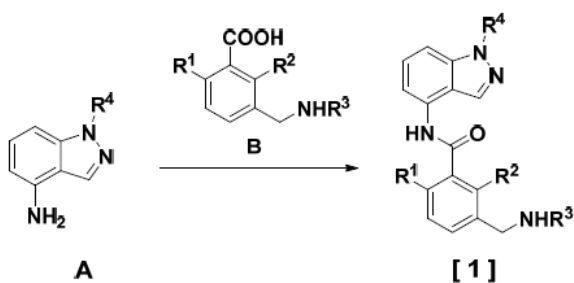
m: multiplete

v/v: volumen/volumen

Método de Preparación 1

Esquema de reacción 1

20



25

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define en lo

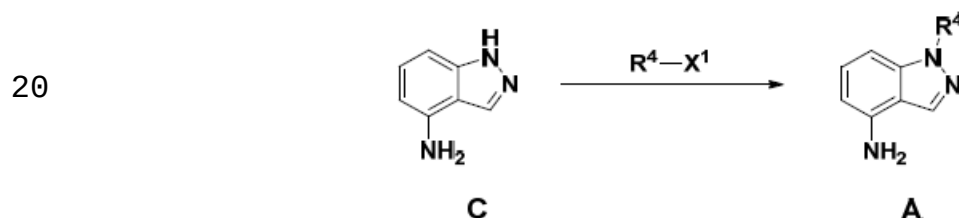
anterior.

Esta reacción es la condensación del compuesto A con el compuesto B y se puede llevar a cabo como una reacción de condensación, de acuerdo con un método conocido por sí mismo. Al hacer reaccionar el compuesto A con el ácido carboxílico del compuesto B o un derivado reactivo del mismo, se puede sintetizar el compuesto [1] de la presente invención. Los ejemplos del reactivo derivado del compuesto B pueden ser haluros de ácido (por ejemplo, cloruros de ácido, bromuros de ácido), anhídridos de ácido mixto, amidazolidas, amidas activas y otros usados normalmente en la reacción para formar condensación amida. Cuando se usa el ácido carboxílico compuesto Bis, la reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de -20°C a 100°C en presencia o ausencia de una base, usando un agente de condensación. Los ejemplos de agentes de condensación los cuales pueden ser usados en esta reacción incluyen 1,1'-oxalildiimidazol, 1,1'-carbonildiimidazol, WSCD, ácido dietilcianofosfónico, HBTU, HATU y PyBOP. Los ejemplos de base las cuales pueden ser usadas en esta reacción incluyen bases orgánicas como por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno. El disolvente el cual puede ser usado no se limita a siempre que no esté involucrado en la reacción. Los ejemplos de disolvente incluyen éteres como por ejemplo THF,

1,4-dioxano, dietiléter y DME, amidas como por ejemplo DMF y DMA, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, hidrocarburos como por ejemplo benceno y tolueno e hidrocarburos halogenados como por ejemplo CHCl_3 y CH_2Cl_2 , o
5 mezclas de los mismos. Adicionalmente, se pueden usar apropiadamente aditivos. Los ejemplos de aditivos incluyen 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. Aunque el tiempo de reacción varía con base en el tipo de material usado, la temperatura de reacción, etc., el intervalo desde
10 10 minutos hasta 24 horas habitualmente es adecuado. Respecto a la cantidad de compuesto A y agente de condensación usado, por ejemplo, se prefiere una relación de 1 a 3 mol por mol de compuesto B. La cantidad de base usada está, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 4
15 equivalentes para el compuesto B.

El compuesto A se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente proceso.

Esquema de reacción 2



en donde R^4 es como se define en lo anterior; X^1 representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, un
25 átomo de bromo, un átomo de yodo o trifluorometansulfonato.

Cuando R⁴ es arilo o heteroarilo, el compuesto A se puede sintetizar a partir de un compuesto conocido, el compuesto C (por ejemplo, puede ser sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento W02006/046031) y un
5 haluro de arilo o haluro de heteroarilo, por reacción de arilación de Buchwald usando catalizador de cobre como por ejemplo yoduro de cobre y ligando tal como trans-1,2-ciclohexanodiamina (J. Org. Chem. 2004, 69, 5578-5587.; J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727-7729). En esta reacción de
10 acoplamiento, además de los reactivos anteriores, la reacción se lleva a cabo en presencia de un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.), fosfato de metal alcalino (fosfato de potasio, etc.), base orgánica (triethylamina,
15 diisopropyletilamina, etc.), haluro de metal alcalino (cloruro de litio, fluoruro de cesio, etc.) o hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, etc.). Los ejemplos específicos de disolvente se pueden seleccionar con base en el tipo de compuestos de material y reactivos usados. Por
20 ejemplo, se pueden usar solos o como una mezcla tolueno, THF, 1,4-dioxano, DME, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, DMF, DMA, NMP o alcoholes como por ejemplo MeOH, EtOH, isopropanol, terbutanol, etc. y se puede usar agua sola o como una mezcla. Aunque la temperatura de reacción varía con
25 base en el tipo de compuestos de material y reactivos usados,

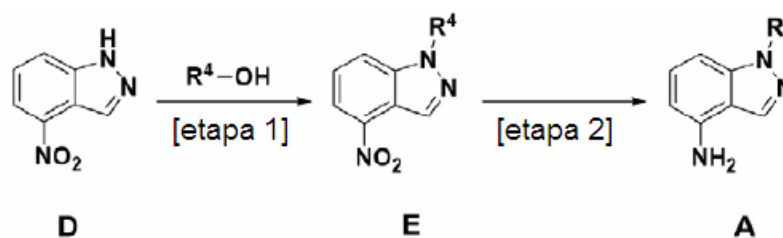
habitualmente esté en el intervalo de 0 a 200°C, preferiblemente de 60 a 150°C. Además, aunque el tiempo de reacción varía con base en el tipo de materiales usados y la temperatura de reacción, habitualmente es adecuado el
5 intervalo de 30 minutos a 24 horas.

Cuando R⁴ es alquilo, arilalquilo, cicloalquilo o un grupo heterocíclico saturado, el compuesto A se puede sintetizar por una reacción de N-alquilación. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales.
10 Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado o puro. Los ejemplos de base para ser usada incluyen piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, etc. El disolvente que va a ser usado
15 se limita a siempre que no esté involucrado en la reacción. Los ejemplos de disolvente incluyen éteres como por ejemplo THF y dietiléter, amidas como por ejemplo DMF y DMA, nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, agua o mezcla de los mismos. Aunque
20 la temperatura de reacción varía con base en el tipo de compuesto y reactivo usado, habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 200°C, preferiblemente 30 a 150°C. La cantidad de base usada es, por ejemplo, 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 4 equivalentes respecto a la cantidad
25 total del compuesto C. Aunque el tiempo de reacción varía con

base en el tipo de materiales usados y la temperatura de reacción, habitualmente es adecuado un intervalo de 30 minutos a 24 horas.

El compuesto A también se puede preparar de acuerdo con los siguientes procesos:

Esquema de reacción 3



10

en donde R⁴ representa alquilo, arilalquilo o un grupo heterocíclico saturado.

Etapa 1

Esta reacción usa el método de Mitsunobu típico a partir de un compuesto D conocido (por ejemplo, sintetizado de acuerdo con el método descrito en J. Med. Chem. 2006, 49, 2339-2352), y la reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos tales como el conocido como reacción de Mitsunobu. Respecto a las condiciones de reacción representativas, el compuesto E se puede sintetizar al hacer reaccionar el compuesto D con alcohol a 0°C hasta la temperatura ambiente en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo en un disolvente adecuado como por ejemplo THF, 1,4-dioxano o DMF. Los diésteres de ácido azodicarboxílico incluyen azodicarboxilato de diterbutilo,

25

azodicarboxilato de diisopropilo y similares, además de azodicarboxilato de dietilo. Aunque la temperatura de reacción varía con base en el tipo de compuestos de material y reactivos usados, habitualmente está en el intervalo de 0 a 200°C, preferiblemente de 0°C hasta la temperatura ambiente. Aunque el tiempo de reacción varía con base en el tipo de materiales usados y la temperatura de reacción, habitualmente es adecuado en el intervalo de 30 minutos a 24 horas.

Etapa 2

Esta reacción es la reducción del compuesto E a amina aromática y se puede llevar a cabo por métodos convencionales. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo por los siguientes métodos: reducción catalítica de hidrógeno en un disolvente adecuado usando el compuesto E como un catalizador que comprende níquel Raney, paladio, rodio, platino, etc.; reducción de hidruro usando hidruro de litio y aluminio, etc.; reducción de hierro usando un reactivo de hierro reductor y cloruro de amonio, etc.; polvo de zinc y ácido acético, etc. Otros métodos incluyen el uso de disulfuros como por ejemplo hidrosulfito de sodio o reducción con formiato de amonio o hidrazina en la presencia de un catalizador metálico tal como paladio-carbono. Los ejemplos de disolvente incluyen tolueno, THF, 1,4-dioxano, DME, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, DMF o alcoholes tales como MeOH, EtOH, terbutanol y agua, los cuales se

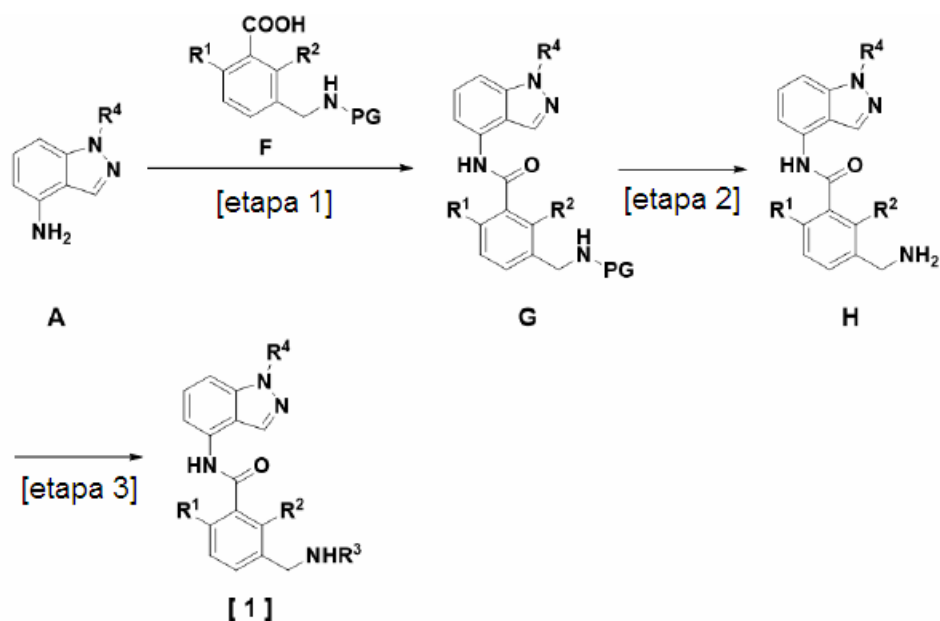
pueden usar solos o como mezcla. Aunque la temperatura de reacción varía con base en el tipo de compuestos y reactivos usados, habitualmente está en el intervalo de 0 a 300°C, preferiblemente de 20 a 150°C.

5 El compuesto B se puede preparar de acuerdo, por ejemplo, con el método descrito en el documento W02011/048004.

Método de preparación 2

Esquema de reacción 4

10



15

20 en donde R¹, R², R³, R⁴ son como se define en lo anterior; PG representa un grupo protector.

Etapa 1

Esta reacción es la condensación del compuesto A con el compuesto F. El compuesto G se puede preparar de acuerdo con el método de preparación 1.

25

Etapa 2

Esta reacción es la desprotección del grupo amino del compuesto G. Se puede sintetizar el compuesto H de acuerdo con los métodos tales como conocidos como reacciones de desprotección de grupos amino. Aunque los grupos protectores del grupo amino no se limitan siempre que estos no afecten la reacción, incluyen carbamatos como por ejemplo el grupo terbutoxicarbonilo y el grupo benciloxicarbonilo, así como aquellos descritos en la literatura (por ejemplo, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, A John Wiley & Sons, Inc. publication) los cuales se usan generalmente para proteger un grupo amino. La desprotección se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado bajo condiciones ácidas usando ácido clorhídrico, ácido de Lewis, ácido trifluoroacético, etc. La desprotección también se puede llevar a cabo por hidrogenólisis en presencia de catalizador como por ejemplo paladio.

Etapa 3

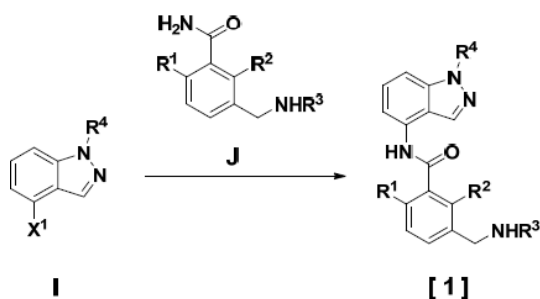
Esta reacción es amidación o sulfonamidación del compuesto H. El compuesto [1] de la presente invención se puede preparar de acuerdo con la etapa 1 en el método de preparación 2.

El compuesto F se puede preparar de acuerdo con los métodos como se describen en la literatura (por ejemplo, W02011/048004; Tetrahedron Letters, 1993, 34, 6263-6264).

Método de preparación 3

Esquema de reacción 5

5



10 en donde R¹, R², R³, R⁴ y X¹ son como se define en lo anterior.

Esta reacción es un acoplamiento catalizado por paladio o por cobre del compuesto I con el compuesto J. La reacción se lleva a cabo por métodos conocidos por sí mismos. Aunque el disolvente que va a ser usado no se limita siempre que no esté involucrado en la reacción, los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres como 1,4-dioxano y THF, amidas tales como DMF, DMA, NMP y agua o mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base a una temperatura que varía de 20 a 200°C, preferiblemente de 60 a 150°C y se pueden usar microondas, si es necesario. Los ejemplos de catalizador de paladio que se van a usar incluyen tris(dibencilidenoacetona)(cloroformo)dipaladio(0), tris(dibencilidenoacetana)dipaladio(0) y acetato de paladio(II), etc. La cantidad adecuada del catalizador de

15

20

25

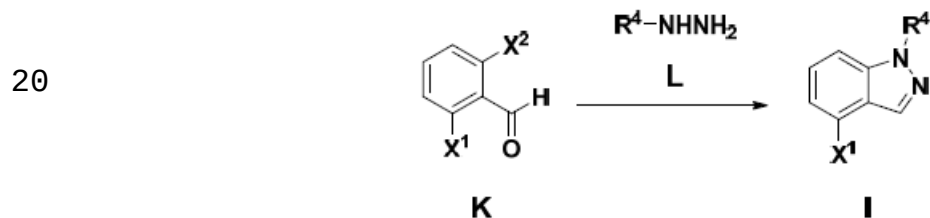
paladio está en el intervalo de 0.001-0.3 mol por mol de compuesto I. Los ejemplos de ligando de catalizador de paladio que va a ser usado incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9'-
5 dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1-bifenilo, 2-(di-t-butilfosfino), bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, etc. Los ejemplos de catalizador de cobre que se va a usar incluyen yoduro de cobre, etc. Los
10 ejemplos de base que va a ser usada incluyen carbonatos de metal alcalino como por ejemplo carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, fosfatos de metal alcalino tal como fosfato de
15 potasio, bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, etc. y haluros de metal alcalino como por ejemplo cloruro de litio, fluoruro de cesio, etc. La cantidad de base que se va a usar está en el intervalo de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 a 4 equivalentes para el
20 compuesto I. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de material usado, la temperatura de reacción, etc., habitualmente es adecuado en el intervalo de 10 minutos a 24 horas.

El compuesto J se puede preparar, por ejemplo, por
25 condensación del compuesto B descrito en el método de

preparación 1 con amoniaco.

El compuesto I se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la literatura (por ejemplo, J. Org. Chem., 2009, 74, 9539; WO 2009/117626) usando el derivado K de benzaldehído y el derivado L hidrazina el cual está disponible comercialmente o se puede preparar por métodos conocidos como se muestra más adelante. Los ejemplos de disolvente para ser usado no se limitan a siempre que no estén involucrados en la reacción. Por ejemplo, los disolventes incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano y THF, amidas tales como DMF, DMA y NMP, o alcoholes tales como MeOH, EtOH, terbutanol, etc., los cuales pueden ser usados solos o como mezcla. Aunque la temperatura de reacción varía con base en los compuestos y reactivos usados, habitualmente está en el intervalo de 0 a 300°C, preferiblemente de 20 a 150°C.

Esquema de reacción 6

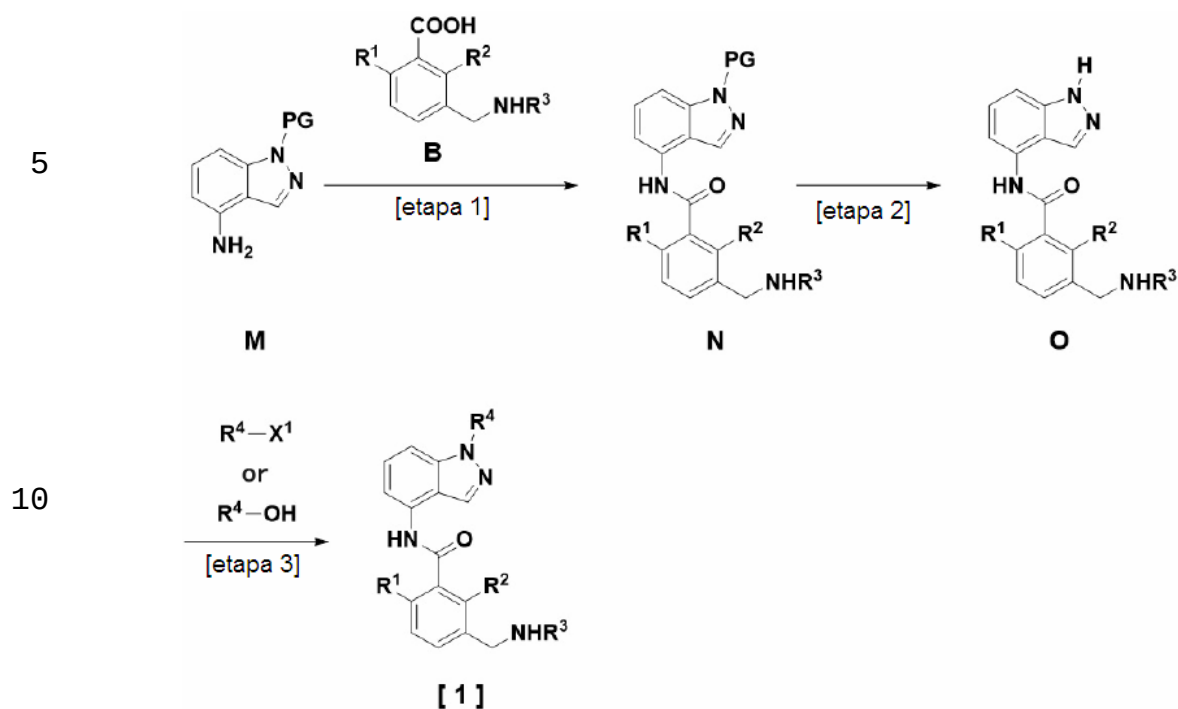


en donde R^4 y X^1 son como se define en lo anterior, X^2 representa un grupo saliente tal como flúor, cloro o bromo.

25

Método de preparación 4

Esquema de reacción 7



15 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X^1 son como se definen en lo anterior; PG representa un grupo protector.

Etapa 1

Esta reacción es la condensación del compuesto M con el compuesto B. El compuesto N se puede preparar de acuerdo con el método de preparación 1.

20 Etapa 2

Esta reacción es la desprotección del compuesto N y se puede llevar a cabo de acuerdo con la etapa 2 en el método de preparación 2.

Etapa 3

25 Esta reacción es la introducción de R^4 sobre el

átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo indazol del compuesto 0. El compuesto [1] de la presente invención se puede preparar de acuerdo con el método para el compuesto A descrito antes.

5 El compuesto M se puede preparar de acuerdo con el método descrito en la literatura (por ejemplo, US2010/0063066; W02004/046133).

Aunque los compuestos de la presente invención se pueden usar como sustancias farmacéuticas, los compuestos
10 también se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos. Los ejemplos de estas sales incluyen una sal con ácidos minerales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y una sal con ácidos orgánicos como por ejemplo
15 ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico y ácido metansulfónico.

Por ejemplo, una sal de compuesto con un ácido clorhídrico se puede obtener al disolver un compuesto en
20 solución alcohólica, solución de acetato de etilo o solución de dietiléter de cloruro de hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formar un solvato al incorporar las moléculas de disolvente cuando
25 queda en aire o es recristalizado. Este solvato está dentro

del alcance de la sal de la presente invención. Los ejemplos de solvato incluyen un solvato con moléculas de metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, etc., y un hidrato.

5 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener un átomo de carbono asimétrico y los isómeros ópticos respectivos y mezclas de los mismos están todos incluidos en la presente invención. Los isómeros ópticos se pueden preparar, por ejemplo, por medio de resolución óptica
10 a partir del racemato del mismo, de acuerdo con un método conocido usando un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido 10-canforsulfónico, etc.) usando su basicidad, o mediante el uso de un compuesto ópticamente activo preparado
15 por adelantado como un material inicial. Además, los isómeros ópticos también se pueden preparar por resolución óptica usando una columna quiral o por síntesis asimétrica.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad
20 inhibidora de mPGES-1, como se muestra en los ejemplos de prueba más adelante.

De esta manera, una modalidad de la presente invención proporciona un inhibidor de mPEGS-1 que comprende el compuesto de la presente invención o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad de mPGES-1, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a
5 un sujeto en necesidad del mismo.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la inhibición de mPGES-1.

10 Además, una modalidad de la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de inhibidores de mPGES-1.

Adicionalmente, el compuesto de la presente
15 invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibidora de mPGES-1. De este modo, una modalidad de la presente invención proporciona un inhibidor de la producción de PGE2 que comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del
20 mismo.

Adicionalmente, una modalidad de la presente invención proporciona un método para inhibir la producción de PGE2, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a
25 un sujeto en necesidad del mismo.

Adicionalmente, una modalidad de la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la inhibición de la producción de PGE2.

5 Adicionalmente, una modalidad de la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un inhibidor de fan de la producción de PGE2.

10 Puesto que el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibidora de mPGES-1 e inhibe la producción de PGE2, se puede usar, por ejemplo, para evitar o tratar enfermedades en las cuales está involucrado mPGES-1, una enfermedad en la
15 cual está involucrada PGE2, o una enfermedad la cual se espera que sea evitada o tratada con un efecto analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de crecimiento celular.

 Así, una modalidad de la presente invención proporciona un agente de prevención o terapéutico que
20 comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo el cual es para una enfermedad que involucra a mPGES-1.

 Además, una modalidad de la presente invención proporciona un método para evitar o tratar una enfermedad que
25 involucra mPGES-1 que comprende administrar el compuesto de

la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad del mismo.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la
5 prevención o tratamiento de una enfermedad que involucra a mPGES-1.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención o
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un agente de prevención o tratamiento para una enfermedad que involucra mPEGS-1.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona un agente de prevención o terapéutico que
15 comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es para una enfermedad que involucra a PGE2.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona un método para evitar o tratar una enfermedad que
20 involucra a PGE2, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad del mismo.

Adicionalmente, una modalidad de la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la

prevención o tratamiento de una enfermedad que involucra a PGE2.

Adicionalmente, una modalidad de la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para evitar o tratar una enfermedad que involucra a PGE2.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona un agente de prevención o terapéutico que comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es para una enfermedad que se espera que se pueda evitar o tratar por el efecto analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de proliferación celular.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona un método para evitar o tratar una enfermedad que se espera que se evite o se trate por los efectos analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de proliferación celular, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad del mismo.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad la cual se espera

que sea evitada o tratada por el efecto analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de crecimiento celular.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un agente de prevención o terapéutico para una enfermedad la cual se espera que sea evitada o tratada por el efecto analgésico, antiinflamatorio o inhibidor de crecimiento celular.

10 Los ejemplos de enfermedades de las cuales los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables pueden ser aplicados incluyen una enfermedad que involucra a mPGES-1, como por ejemplo enfermedad de intestino inflamatorio (véase, por ejemplo, documento que no es de
15 patente 17), síndrome de intestino irritable, migraña, cefalea, lumbago, estenosis del canal espinal lumbar, disco herniado, trastorno temporomandibular, síndrome cervico-omobraquial, espondilosis cervical, endometriosis (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 18), adenomiosis,
20 parto prematuro, parto prematuro con peligro, dismenorrea, vejiga hiperreactiva, nocturia (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 19), cistitis intersticial, enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral
25 amiotrófica, enfermedad de Parkinson) (por ejemplo, véase el

documento que no es de patente 20), psoriasis, artritis reumatoide (por ejemplo, véase los documentos que no son de patente 21 y 22), fiebre reumática, fibromialgia, neuralgia (por ejemplo, véase el documento que no es de patente 23),
5 síndrome de dolor regional complejo, trastornos miofaciales, infecciones virales (por ejemplo, influenza, resfriado, zoster, SIDA), infecciones bacterianas, infecciones micóticas, daño por quemaduras (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 24), postquirúrgico, post-
10 traumático e inflamación y dolor posterior a extracción de un diente, tumores cancerosos (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata) (véase, por ejemplo, los documentos que no son de patente 25, 26 y 27), arterosclerosis (véase, por ejemplo, el documento que no
15 es de patente 28), apoplejía (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 29), gota, osteoartritis (véanse, por ejemplo, los documentos que no son de patente 30, 31), artritis juvenil, tenosinovitis, osificación de ligamento, lupus eritematoso sistémico, vasculitis,
20 pancreatitis, nefritis (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 32), conjuntivitis, iritis, escleritis, uveitis, sanado de heridas, dermatitis, eczema, osteoporosis, asma (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 33), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (véase, por
25 ejemplo, el documento que no es de patente 34), fibrosis

pulmonar (véase el documento que no es de patente 35), enfermedades alérgicas (véase el documento que no es de patente 36), poliposis adenomatosa familiar (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 37), escleroderma
5 (véase, por ejemplo, el documento que no es de patente 38), bursitis, fibroide uterino, prostatitis, depresión o dolor en cáncer.

Como se muestra en los ejemplos de prueba siguientes, puesto que el compuesto de la presente invención
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto supresor sobre el volumen urinario en poliuria nocturna, se puede usar para evitar o tratar poliuria nocturna, vejiga hiperreactiva, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, hiperplasia prostática, diabetes insípida central,
15 diabetes insípida nefrogénica, prostatitis crónica, cistitis intersticial o incontinencia urinaria.

Así, una modalidad de la presente invención proporciona un agente de prevención o terapéutico para poliuria nocturna que comprende un compuesto de la presente
20 invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona un método para evitar o tratar poliuria nocturna, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a
25 un sujeto en necesidad del mismo.

Además, una modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o tratamiento de poliuria nocturna.

5 Además, una modalidad de la presente invención proporciona el uso del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un agente para prevención o terapéutico para poliuria nocturna.

10 El término "sujeto" se refiere a un animal humano o no humano que tiene o que se sospecha que tiene una enfermedad que involucra a mPGES-1 o a PGE2. En una modalidad de la presente invención, el sujeto es un mamífero. En una modalidad de la presente invención, el sujeto es un humano.

15 Cuando el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como un medicamento, se administra a los mamíferos incluyendo humanos, sin modificaciones o como una composición farmacéutica que comprende 0.001% a 99.5%, preferiblemente
20 0.1% a 90% del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un portador farmacéuticamente aceptable no tóxico e inerte.

 El portador puede ser uno o más de un diluyente, material de relleno u otros auxiliares para formulaciones
25 farmacéuticamente aceptables sólidos, semisólidos o líquidos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención preferiblemente se administra en una forma de dosificación unitaria. La composición farmacéutica puede ser administrada por administración a tejido, administración oral, administración intravenosa, administración local (administración transdérmica, gotas para los ojos, en la cavidad intraperitoneal, en la cavidad intratorácica, etc.) o transrectalmente. Por supuesto, la composición se administra en formas de dosificación adecuadas para estos modos de administración.

La dosis como una composición farmacéutica preferiblemente se ajusta tomando en consideración condiciones tales como la edad, peso, tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, vía de administración, tipo del compuesto de la presente invención, si se trata o no de una sal y el tipo de la sal. En general, la cantidad de ingrediente activo del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para adulto, en el caso de administración oral, de manera adecuada está dentro de un intervalo de 0.01 mg a 5 g/día/adulto, preferiblemente de 1 mg a 500 mg/día/adulto. En algunos casos, puede ser suficiente una cantidad menor o se puede requerir una cantidad mayor. Habitualmente, la dosificación se puede administrar una vez al día o se puede dividir y administrar varias veces al día, o en el caso de

administración intravenosa, la dosificación se puede administrar de manera rápida o sostenible dentro de 24 horas.

Uno o más átomos de hidrógeno, carbono y/u otros átomos en el compuesto de la presente invención pueden estar
5 sustituidos, cada uno, con un isótopo de los mismos. Los ejemplos de estos isótopos incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I y ^{36}Cl , es decir, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro. Los compuestos representados por la fórmula general
10 [1] incluyen aquellos sustituidos con el isótopo mencionado. El compuesto sustituido con el isótopo mencionado también es útil como una sustancia farmacéutica e incluye todos los compuestos radiomarcados representados por la fórmula general [1].

15 La presente invención se describe con mayor detalle con referencia a, pero sin limitarse a los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de prueba.

MS se mide por LCMS. El método ESI se usa como el método de ionización. El valor observado de la espectrometría
20 de masas se expresa en m/z.

Las condiciones de medición para LCMS son las siguientes.

Instrumento: ACUITY UPLC MS/PDA Systems (Waters)

Espectrómetro de masas: Waters 3100 MS detector

25 Detector de arreglo de fotodiodo: ACUITY PDA

detector (longitud de onda de detección UV: 210 a 400 nm)

Columna: Acuity BEH C₁₈, 1.7 µm, 2.1 x 50 mm

Caudal: 0.5 ml/min

Temperatura de columna: 40°C

5 Disolvente:

A: ácido fórmico 0.1%/H₂O (v/v; igual en lo siguiente)

B: ácido fórmico 0.1%/acetonitrilo

10 Valor observado de espectrometría de masas expresado en m/z.

El espectro RMN ¹H se obtiene usando JNM-ECS400 Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer (JEOL RESONANCE Ltd.). Los picos observados se muestran como valores de desplazamiento químico δ (ppm) (s = singulete, d = doblete, 15 t = triplete, q = cuartete, brs = singulete amplio, m = multiplete, dd = doblete doble, dt = triplete doble).

Los compuestos descritos en la presente se denominaron usando un programa de determinación de nombre, ACD/NAME (marcada comercial registrada, Advanced Chemistry 20 Development Inc.) de acuerdo con las reglas de IUPAC, o ChemBioDraw (versión 14.0, Cambridge Soft) o se nombraron de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC.

Ejemplo de referencia 1: ácido 2-cloro-5-(ciclopropanocarbonilamino)metil]benzoico

25 Etapa 1: clorhidrato de 5-(aminometil)-2-

clorobenzoato de metilo

Se disuelven 10.2 g de 5-(bromometil)-2-clorobenzoato de metilo (sintetizado de acuerdo con el método descrito en W02010/132999) en 15 ml de MeOH y se agregan
5 amoniaco 20%/MeOH (v/v, 40 ml) y la mezcla se agita a 80°C durante 30 min en un tubo sellado. Después de que la reacción de solución se lleva a cabo a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y el residuo se acidifica al agregar ácido clorhídrico 2N. La capa acuosa se lava una vez
10 con acetato de etilo y el pH se ajusta a 7-8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se disuelven 2.0 g del aceite amarillo residual en
15 10 ml de MeOH, se agregan 6 ml de ácido clorhídrico 2N a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 5 minutos. Se separa MeOH bajo presión reducida y el residuo se solidifica usando hexano-acetato de etilo, se filtra y se seca para proporcionar 1.7 g del compuesto del título como un
20 polvo amarillo claro.

Etapa	2:	2-cloro-5-
[(ciclopropanocarbonilamino)metil]benzoato de metilo		

Se suspenden 1.2 g de clorhidrato de 5-(aminometil)-2-clorobenzoato de metilo que se suspenden en
25 25 ml de THF, se agregan 2.6 ml de N,N-diisopropiletilamina y

la mezcla se agita bajo enfriamiento con hielo. Se agregan lentamente a gotas 0.55 ml de cloruro de ciclopropanocarbonilo a lo anterior. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y solución salina saturada, en orden, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para proporcionar 813 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

Etapa 3: ácido 2-cloro-5-
[(ciclopropanocarbonilamino)metil]benzoico
A 813 mg de 2-cloro-5-
[(ciclopropanocarbonilamino)metil]benzoato de metilo se agregan 15 ml de MeOH y 15 ml de una solución de hidróxido de sodio 1N, y la mezcla se agita a 60°C. Después de 1 hora, la solución de reacción se lleva a temperatura ambiente y se separa MeOH bajo presión reducida. Se agrega agua al residuo, y después la mezcla se agita bajo enfriamiento con hielo y se usa ácido clorhídrico 2N para ajustar el pH de la mezcla a pH 2-3. El sólido precipitado se separa por filtración y se seca bajo presión reducida a 80°C para proporcionar 690 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

Ejemplo de referencia 2: ácido 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzoico

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo de referencia 1, usando cloruro de pivaloilo en vez de cloruro de ciclopropanocarbonilo en la etapa 2 se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

Ejemplo de referencia 3: ácido 3-[(ciclopropanocarbonilamino)metil]-2,6-difluorobenzoico

A una mezcla de 2.76 g de N-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamida (sintetizada de acuerdo con el método descrito en Synthesis, 2009, 3, 495) y 1.72 g de ácido 2,6-difluorobenzoico se agregan 15 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita a 60°C durante 20 horas. La solución de reacción se vierte en agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 0.80 g del compuesto del título como un polvo blanco.

Ejemplo de referencia 4: ácido 2-cloro-5-{[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]metil}benzoico

Se disuelven 3.2 g de 2,2,2-trifluoro-N-(hidroximetil)acetamida (sintetizada de acuerdo con el método descrito en Synthesis, 2009, 495-501.) en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agita bajo enfriamiento

con hielo. Se agregan a la misma 3.1 g de ácido 2-clorobenzoico y a la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se vierte en 100 ml de agua con hielo, se agita vigorosamente y el sólido que precipita se separa por filtración y se lava bien con agua. El sólido resultante se lava con tolueno-metiletilcetona (7:1) para proporcionar 2.2 g del compuesto del título como un polvo blanco.

Ejemplo de referencia 5: 4-amino-1H-indazol

10 Se disuelven 30 g de 2-metil-3-nitroanilina en 450 ml de ácido acético y la mezcla se agita bajo enfriamiento con hielo. Se agrega a gotas 100 ml de una solución acuosa de 20.4 g de nitrito de sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 día. Después de separar el ácido acético
15 bajo presión reducida se agregan 100 ml de agua al sólido resultante y la mezcla se agita durante cierto tiempo, y el sólido que precipita se separa por filtración. El sólido se seca bajo presión reducida, se lava con cloroformo y se seca para proporcionar 22.1 g de 4-nitro-1H-indazol. A una
20 solución de 10 g de 4-nitro-1H-indazol en 100 ml de MeOH - 50 ml de THF se agregan 1.5 g de paladio 5%-carbón y la mezcla se agita vigorosamente durante la noche a 0.3 MPa bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtra a través de Celite y las aguas madres se concentran bajo
25 presión reducida. El sólido resultante se lava con hexano-

acetato de etilo (1:1) y se separa por filtración. El sólido se seca bajo presión reducida para proporcionar 6.8 g del compuesto del título.

5 Ejemplo de referencia 6: 5-bromo-2-(metoximetil)piridina

A una solución de 200 mg de (5-bromo-2-piridil)metanol en 5 ml de THF se agrega hidruro de sodio (contenido 60%, 51 mg) lentamente bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se agregan 80 µl de yodometano y la mezcla se agita a 60°C durante la noche. Después la solución de reacción se lleva a temperatura ambiente, se agrega a la misma agua con hielo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 155 mg del compuesto del título como aceite amarillo.

20 Ejemplo de referencia 7: 5-bromo-2-(2-fluoropropan-2-il)piridina

Una solución de 133 mg de 2-(5-bromo-2-piridil)propan-2-ol en 3 ml de CH₂Cl₂ se enfría a una temperatura de -78°C y se agregan 264 µl de bis(2-metoxietil)aminosulfatrilfluoruro, después la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado a la solución de reacción

y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa. El residuo se purifica por cromatografía con columna de gel de sílice para proporcionar
5 88 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

Ejemplo 1: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-{1,4-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

[Etapa 1] 4-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol

10 A una suspensión de 50 mg de 4-amino-1H-indazol, 7 mg de yoduro de cobre (I) y 159 mg de fosfato tripotásico en 1 ml de 1,4-dioxano se agregan 112 mg de 4-yodobenzotrifluoruro y 26 mg de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y la mezcla se agitó a 100°C
15 bajo una atmósfera de argón. Después de 18 horas, la solución de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para proporcionar 74 mg del compuesto del título.

20 MS (ESI+) m/z 278 (M+H)⁺

[Etapa 2] 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

A una solución de 30 mg de ácido 2-cloro-5-
25 [(ciclopropanocarbonilamino)metil]benzoico, 64 mg de HATU y

61 μ l de N,N-diisopropiletilamina en 1 ml de DMF se agregan
36 mg de 4-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol a
temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante la noche a
la misma temperatura. La solución de reacción se vierte en
5 agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se
lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución
salina saturada, en este orden, y se seca sobre sulfato de
magnesio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para
10 proporcionar 60 mg del compuesto del título como un polvo
blanco.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m),
4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.53-7.57 (3H, m), 7.75 (1H, d),
15 7.89 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.05 (2H, m), 8.66-8.69 (2H, m),
10.89 (1H, s).

Ejemplo	2:	2-cloro-5-
<u>{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-(1-fenil-1H-indazol-4-</u>		
<u>il)benzamida</u>		

20 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
usando yodobenceno en vez de 4-yodobenzotrifluoruro, el
compuesto del título se obtiene como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 0.67-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m),
25 4.35 (2H, d), 7.38-7.61 (8H, m), 7.76 (2H, d), 7-8.83 (1H,

d), 8.57 (1H, s), 8.68 (1H, t), 10.84 (1H, s).

Ejemplo 3: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il]benzamida

5 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, usando 3-yodobenzotrifluoruro en vez de 4-yodobenzotrifluoruro se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.53-7.57 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.83-7.90 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.65-8.69 (2H, m), 10.88 (1H, s).

Ejemplo 4: clorhidrato de 2-cloro-5-
15 {[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(piridin-3-il)-1H-
indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, usando 3-yodopiridina en vez de 4-yodobenzotrifluoruro, se obtiene 2-cloro-5-{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-
20 (piridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida como un polvo blanco. El compuesto resultante se suspende en 0.5 ml de MeOH, y se agrega al mismo 1 equivalente de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se agita y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se solidifica con dietiléter-MeOH, se
25 filtra y se seca para proporcionar 17 mg del compuesto el

título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m),
4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.51-7.57 (3H, m), 7.67-7.69
5 (2H, m), 7.88 (1H, d), 8.28 (1H, m), 8.64 (1H, dd), 8.66 (1H,
m), 7.67-7.69 (2H, m), 7.88 (1H, d), 8.28 (1H, m), 8.64 (1H,
dd), 8.66 (1H, s), 8.69 (1H, t), 9.06 (1H, d), 10.89 (1H, s).

Ejemplo 5: clorhidrato de 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(piridin-4-il)-1H-
10 indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
usando 4-yodopiridina en vez de 4-yodobenzotrifluoruro, se
obtiene 2-cloro-5-{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-
(piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida como polvo blanco.
15 El compuesto resultante se resuspende en 1.5 ml de MeOH, y se
agrega al mismo cloruro de hidrógeno 2N/MeOH (1 equivalente).
La mezcla se agita y se concentra bajo presión reducida. El
residuo se solidifica con dietiléter-MeOH, se filtra y se
seca para proporcionar el compuesto del título como un polvo
20 amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

Ejemplo 6: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(4-metilfenil)-1H-
indazol-4-il]benzamida

25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,

usando 4-yodotolueno en vez de 4-yodobenzotrifluoruro, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

Ejemplo 7: 2-cloro-5-

5 {[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(3-metilfenil)-1H-indazol-4-l]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, usando 3-yodotolueno en vez de 4-yodobenzotrifluoruro, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

10 MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 2.43 (3H, s), 4.33 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.45-7.49 (2H, m), 7.53-7.61 (5H, m), 7.84 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.84 (1H, s).

15 Ejemplo 8: 2-cloro-5-

{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(piridin-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, la 2-yodopiridina sustituye al 4-yodobenzotrifluoruro y se
20 obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 446 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.66-1.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.31-7.35 (1H, m), 7.40 (1H, dd), 7.54-7.58 (3H, m), 7.88 (1H, d), 8.00-8.02 (2H, m), 8.64 (1H, s), 8.69
25 (1H, t), 10.87 (1H, s).

Ejemplo 9: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(2-metilfenil)-1H-
indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
5 usando 2-yodotolueno en vez de 4-yodobenzotrifluoruro se
obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

Ejemplo 10: clorhidrato de 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridin-3-
10 il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
usando 5-bromo-2-metilpiridina en vez de 4-
yodobenzotrifluoruro, se obtiene 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)-
15 1H-indazol-4-il]benzamida como un polvo blanco. El compuesto
resultante se suspende en 0.5 ml de MeOH, se agregan al mismo 1
equivalente de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se agita y se
concentra bajo presión reducida. El residuo se solidifica con
dietiléter-MeOH, se filtra, se seca y el compuesto del título
20 se obtiene como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 460 (M+H)⁺

Ejemplo 11: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[5-
(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,

usando 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina en vez de 4-yodobenzotrifluoruro se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.55-7.59 (3H, m), 7.76 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.55 (1H, t), 8.68 (1H, m), 8.71 (1H, s), 9.02 (1H, d), 9.39 (1H, d), 10.91 (1H, s).

Ejemplo 12: 2-cloro-5-
10 {[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, usando 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina en vez de 4-yodobenzotrifluoruro, se obtiene el compuesto del título como
15 un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 514 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.66-0.70 (4H, m), 1.61 (1H, m), 4.35 (2H, d), 7.40 (1H, dd), 7.55-7.59 (3H, m), 7.83 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.72
20 (1H, s), 9.28 (1H, d), 10.92 (1H, s).

Ejemplo 13: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
25 usando 2-bromoanisol en vez de 4-yodobenzotrifluoruro se

obtuvo en compuesto del título como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.66-0.71 (4H, m), 1.61 (1H, m),
3.77 (3H, s), 4.36 (2H, d), 6.97 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.32
5 (1H (1H, d), 7.33-7.43 (3H, m), 7.51-7.58 (3H, m), 7.75 (1H,
d), 8.49 (1H, s), 8.68 (1H, s), 10.79 (1H, s).

Ejemplo 14: N-[1-(4-terbutilfenil)-1H-indazol-4-il]-2-cloro-5-[[ciclopropilcarbonil]amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
10 usando 1-bromo-4-terbutilbenceno en vez de 4-yodobenzotri fluoruro, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺

Ejemplo 15: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-indazol-4-il]-5-[[ciclopropilcarbonil]amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
usando 2-cloro-6-yodotolueno en vez de 4-yodobenzotri fluoruro, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

20 MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

Ejemplo 16: 3-[[ciclopropilcarbonil]amino]metil}-2,6-difluoro-N-(1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1,
25 usando 3-yodobenzotri fluoruro en vez de 4-

yodobenzotrifluoruro en la etapa 1, y usando ácido 3-
[(ciclopropanocarbonilamino)metil]-2,6-difluorobenzoico en
vez de ácido 2-cloro-5-
[(ciclopropanocarbonilamino)metil]benzoico en la etapa 2 se
5 obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

Ejemplo 17: 2-cloro-5-

{[(trifluoroacetil)amino]metil}-N-{1-[4-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

10 A una suspensión de 1.01 g de ácido 2-cloro-5-
{[(2,2,2-trifluoroacetil)amino]metil}benzoico en 15 ml de
CH₂Cl₂-THF (2:1) se agrega una cantidad catalítica de DMF y
después se agrega lentamente a gotas con agitación bajo
enfriamiento con hielo 907 µl de cloruro de oxalilo. La
15 mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El
disolvente se separa bajo presión reducida y el residuo se
seca bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 5 ml
de THF, y se agrega a gotas bajo enfriamiento con hielo una
solución de 777 mg de 4-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-
20 indazol y 1.46 ml de N,N-diisopropiletilamina en 20 ml de
THF. La mezcla se agita durante 1 hora. A la solución de
reacción se le agrega dicarbonato de sodio acuoso saturado
y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa
orgánica se lava con agua y solución salina saturada, en
25 este orden, y se seca sobre sulfato de magnesio y se

concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para proporcionar 1.2 g del compuesto del título como un polvo blanco.

5 MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

Ejemplo 18: 5-[(acetilamino)metil]-2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Etapa 1: 5-(aminometil)-2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

10 A una solución de 200 mg de 2-cloro-5-
{[(trifluoroacetil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]indazol-4-il}benzamida en 4 ml de MeOH-
1 ml de agua se agregan 256 mg de carbonato de potasio y la
mezcla se agita a 60°C durante 4 horas. Después el disolvente
15 se separa bajo presión reducida, se agrega agua al residuo y
la mezcla se agita por cierto tiempo. El sólido insoluble se
separa por filtración y se seca bajo presión reducida para
proporcionar 156 mg del compuesto del título como un polvo
blanco.

20 MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺

Etapa 2: 5-[(acetilamino)metil]-2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

A una solución de 20 mg de 5-(aminometil)-2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]indazol-4-il}benzamida y 19 µl
25 de N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de THF se agregan 32 µl

de cloruro de acetilo a gotas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agita durante 10 minutos. A la solución de reacción se le agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y solución salina saturada, en este orden, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se solidifica con hexano-acetato de etilo, se separa por filtración y se seca para proporcionar 19 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

10 MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺

Ejemplo 19: 2-cloro-5-[(propanoilamino)metil]-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 18, usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acetilo en la etapa 2, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺

20 Ejemplo 20: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de 3,3-dimetilbutirilo en vez de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

25 MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 21: 2-cloro-5-

{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de metoxiacetilo en lugar de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

Ejemplo 22: 2-cloro-5-

{[(fenilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de benzoilo en vez de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

Ejemplo 23: 2-cloro-5-

{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de ciclopropanosulfonilo en vez de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

Ejemplo 24: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(N,N-dimetilglicil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

A una solución de 64 mg de N,N-dimetilglicina, 26 mg de
5 HBTU y 29 µl de N,N-diisopropiletilamina en 0.5 ml de DMF se agregan
25 mg de 5-(aminometil)-2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-
indazol-4-il}benzamida y la mezcla se agita durante la noche. A la
solución de reacción se le agrega bicarbonato de sodio acuoso
saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa
10 orgánica se lava con agua y solución salina saturada, en este
orden, y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo
presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en
columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para
proporcionar 15 mg de 2-cloro-5-{[(N,N-dimetilglicil)amino]metil}-
15 N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida como un
polvo blanco. A una solución del compuesto resultante en 1 ml de
MeOH se agrega 1 equivalente de ácido clorhídrico 2N acuoso y el
disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo se
solidifica con dietiléter-MeOH para proporcionar 16 mg del
20 compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

Ejemplo 25: 2-cloro-5-({[(1-cianociclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24,

usando ácido 1-cianociclopropanocarboxílico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 538 (M+H)⁺

5 Ejemplo 26: 2-cloro-5-([1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 1-trifluorometilciclopropano-1-carboxílico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺

15 Ejemplo 27: 2-cloro-5-([1-(hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

20 MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

Ejemplo 28: 2-cloro-5-([(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 2,2-dimetil-3-hidroxipropiónico en vez de N,N-

dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

Ejemplo 29: 2-cloro-5-

5 {[(ciclobutilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de ciclobutanocarbonilo en vez de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como
10 un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

Ejemplo 30: 2-cloro-5-

{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

15 De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de ciclopentanocarbonilo en lugar de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

20 Ejemplo 31: 2-cloro-5-

{[(ciclohexilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de ciclohexanocarbonilo en vez de
25 cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como

un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

Ejemplo 32: N-[4-cloro-3-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}carbomoil)bencil]tricilo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-carboxamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 1-adamantanocarboxílico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

10 MS (ESI+) m/z 607 (M+H)⁺

Ejemplo 33: N-[4-cloro-3-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}carbamoil)bencil]-tetrahydrofuran-2-carboxamida

15 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido tetrahydrofuran-2-carboxílico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

20 Ejemplo 34: N-[4-cloro-3-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}carbamoil)bencil]-tetrahydrofuran-3-carboxamida

25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco usando ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico en vez de N,N-dimetilglicina.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 35: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(N,N-dimetil-β-alanil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

5 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 3-dimetilaminopropiónico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

10 Ejemplo 36: 4-{[4-cloro-3-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}carbamoil)bencil]carbamoil}piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido N-(terbutoxicarbonil)isonipecótico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 656 (M+H)⁺

20 Ejemplo 37: 2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-{[(3,3,3-trifluoropropanoil)amino]metil}benzamida

25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 3,3,3-trifluoropropanoico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

Ejemplo 38: 2-cloro-5-

{[(ciclopropilacetil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

5 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido ciclopropilacético en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

Ejemplo 39: 2-cloro-5-({[trans-(4-

10 hidroxiciclohexil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como
15 un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

Ejemplo 40: 2-cloro-5-({[cis-(4-

hidroxiciclohexil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

25 Ejemplo 41: 2-cloro-5-{{(2-etil-2-

hidroxibutanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}-benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 2-etil-2-hidroxibutírico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Ejemplo 42: 5-[(2-butinoilamino)metil]-2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 2-butinoico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺

Ejemplo 43: 5-[(butanoilamino)metil]-2-cloro-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de butirilo en vez de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

Ejemplo 44: 2-cloro-5-[[fenilacetil)amino]metil]-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de fenilacetilo en vez de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo

blanco.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺

Ejemplo 45: N-[4-cloro-3-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}carbamoil)bencil]furan-2-carboxamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 18, usando cloruro de 2-furoilo en vez de cloruro de acetilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

10 MS (ESI+) m/z 539 (M+H)⁺

Ejemplo 46: 2-cloro-5-{[(ciclopentilacetil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]1H-indazol-4-il}benzamida

15 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido ciclopentilacético en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

20 Ejemplo 47: 2-cloro-5-{[(3-metoxipropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 24, usando ácido 3-metoxipropiónico en vez de N,N-dimetilglicina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

25 MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺

Ejemplo 48: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(4-metoxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

Etapa 1: 4-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-indazol

5 De acuerdo con el método descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 4-bromoanisol en vez de 4-yodobenzotrifluoruro, se obtuvo el compuesto del título como un polvo incoloro.

Etapa 2: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(4-metoxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

A una suspensión de 53 mg de ácido 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]benzoico en 2 ml de CH₂Cl₂ se agrega una cantidad catalítica de DMF y después se agregan
15 a gotas bajo enfriamiento con hielo 33 µl de cloruro de oxalilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separa bajo presión reducida y el residuo se seca bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 1 ml de THF, la solución se agregó a gotas a una solución
20 de 32 mg de 4-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-indazol, 144 µl de N,N-diisopropiletilamina y 2 ml de THF bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agita durante 18 horas. A la solución de reacción se le agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa
25 orgánica se lava con agua y solución salina saturada, en este

orden, y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para proporcionar 47 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.13 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.31 (2H, d), 7.12-7.16 (2H, m), 7.37 (1H, dd), 7.42-7.50 (3H, m), 7.53 (1H, d), 7.61-7.65 (2H, m), 7.81 (1H, d), 8.18 (1H, t), 8.51 (1H, s), 10.81 (1H, s).

Ejemplo 49: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(3-metoxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 3-bromoanisol en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

Ejemplo 50: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 48, usando 1-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol en vez de 4-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-indazol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

Ejemplo 51: 2-cloro-5-{\[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno en vez de 4-bromoanisol se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

Ejemplo 52: 2-cloro-5-{\[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 5-bromo-2-metilpirimidina en vez de 4-bromoanisol, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.13 (9H, s), 2.74 (3H, s), 4.31 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.54 (3H, m), 7.70 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.18 (1H, t), 8.68 (1H, s), 9.17 (1H, s), 10.89 (1H, s).

Ejemplo 53: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-indazol-4-il]-5-([2,2-dimetilpropanoil)amino]metil)benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 2-cloro-4-yodotolueno en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

Ejemplo 54: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48,
5 usando 5-bromo-2-metilpiridina en vez de 4-bromoanisol, se
obtienen 17 mg de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benceno como un polvo amarillo claro. El
compuesto resultante se disuelve en 0.5 ml de acetato de
10 etilo, se agregan al mismo 1 equivalente de cloruro de
hidrógeno 4N/acetato de etilo y la mezcla se agita durante 5
minutos. El sólido precipitado se separa por filtración y se
seca para proporcionar 17 mg del compuesto del título como un
polvo amarillo claro.

15 MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

Ejemplo 55: 2-cloro-N-[1-(4-cianofenil)-1H-indazol-4-il]-5-({(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil)benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48,
usando 4-bromobenzonitrilo en vez de 4-bromoanisol se obtuvo
20 el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺

Ejemplo 56: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54,

usando 3-bromo-2-metilpiridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

5 Ejemplo 57: 2-cloro-5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[5-
(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina en vez de 4-
10 bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

Ejemplo 58: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-
15 indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 4-bromo-2-metilpiridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

20 MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

Ejemplo 59: 2-cloro-5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)-
1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48,
25 usando 3-yodo-6-metilpiridazina(sintetizada de acuerdo con el

método descrito en el documento EP2080761) en vez de 4-bromoanisol se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.13 (9H, s), 2.65 (3H, s), 4.31 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, t), 7.79 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.16-8.22 (2H, m), 8.52 (1H, d), 8.71 (1H, s), 10.91 (1H, s).

10 Ejemplo 60: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 3-bromo-5-metilpiridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un
15 polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

Ejemplo 61: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

20 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 3-bromo-5-metoxipiridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Ejemplo 62: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48,
5 usando 4-metoxi-3-(trifluorometil)bromobenceno en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Ejemplo 63: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48,
usando 5-bromo-2-metoxipiridina en vez de 4-bromoanisol se
obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

15 MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Ejemplo 64: clorhidrato de 2-cloro-N-[1-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54,
20 usando 3-bromo-5-ciclopropilpiridina (sintetizada de acuerdo con el método descrito en W02008/091681), se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco en lugar de 5-bromo-2-metilpiridina.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

25 Ejemplo 65: 2-cloro-5-{[(2,2-

dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(4-etoxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 4-bromofenetol en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

Ejemplo 66: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(3-etoxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 3-bromofenetol en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

Ejemplo 67: 2-cloro-N-[1-(3,4-dimetoxifenil)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 4-bromoveratrol en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)⁺

Ejemplo 68: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-[3-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 1-bromo-3-isopropoxibenceno en vez de 4-bromoanisol se obtuvo el compuesto del título como un polvo rosa claro.

MS (ESI+) m/z 519 (M+H)⁺

Ejemplo 69: clorhidrato de 2-cloro-N-[1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

5 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 5-bromo-2-ciclopropilpiridina (sintetizada de acuerdo con el método descrito en W02006/065215), se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco en lugar de 5-bromo-2-metilpiridina.

10 MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

Ejemplo 70: clorhidrato de 2-cloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

15 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 4-bromo-2-ciclopropilpiridina (sintetizada de acuerdo con el método descrito en W02010/125082) se obtuvo el compuesto del título como un polvo amarillo claro en lugar de 5-bromo-2-metilpiridina.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

20 Ejemplo 71: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

25 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo

rosa claro.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

Ejemplo 72: 2-cloro-N-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-5-([(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil)benzamida

5 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 5-bromo-2-cianopiridina en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo rosa claro.

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺

Ejemplo 73: clorhidrato de 2-cloro-5-([(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 4-bromo-2-metoxipiridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un
15 polvo naranja claro.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Ejemplo 74: clorhidrato de 2-cloro-5-([(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(metoximetil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 5-bromo-2-(metoximetil)piridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como polvo naranja claro.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

25 Ejemplo 75: 2-cloro-5-([(2,2-

dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(hidroximetil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 5-bromo-2-hidroximetilpiridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un polvo naranja claro.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Ejemplo 76: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 4-bromo-2,6-dimetilpiridina en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺

Ejemplo 77: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo rosa claro.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

Ejemplo 78: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-

dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[5-(metoximetil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 3-bromo-5-(metoximetil)piridina (sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento US5861423) en vez de 5-bromo-2-metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un polvo amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

Ejemplo 79: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 1-bromo-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Ejemplo 80: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 2-bromotiazol en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.13 (9H, s), 4.30 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.64 (1H, t), 7.73 (1H, d), 7.93 (1H,

d), 8.16 (1H, t), 8.30 (1H, d), 8.66 (1H, s), 10.94 (1H, s).

Ejemplo 81: 2-cloro-N-[1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il]-5-[[2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]benzamida

5 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 3-(difluorometoxi)bromobenceno en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

10 Ejemplo 82: 2-cloro-5-[[2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]-N-{1-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 5-bromo-2-(trifluorometoxi)tolueno en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

20 Ejemplo 83: 2-cloro-5-[[2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 4-bromotiazol en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.10 (9H, s), 4.27 (2H, d), 7.33

(1H, d), 7.49 (3H, m), 7.73 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.12 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.26 (1H, d), 10.80 (1H, s).

Ejemplo 84: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(2-metoxipropan-2-il)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 5-bromo-2-(2-metoxipropan-2-il)piridina (sintetizada de acuerdo con el método descrito en W0 2006/048727) en vez de 5-bromo-2-metilpiridina se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 534 (M+H)⁺

Ejemplo 85: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(2-fluoropropan-2-il)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 5-bromo-2-(2-fluoropropan-2-il)piridina en vez de 4-bromoanisol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺

Ejemplo 86: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(etoximetil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 54, usando 5-bromo-2-(etoximetilpiridina (sintetizada de acuerdo con el método descrito en W02011/051342) en vez de 5-bromo-2-

metilpiridina, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 520(M+H)⁺

Ejemplo 87: clorhidrato de 2-cloro-N-[1-(6-
5 metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-5-
{[(trifluoroacetil)amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, usando 5-bromo-2-metilpiridina en vez de 4-bromoanisol y usando ácido 2-cloro-5-{[(2,2,2-
10 trifluoroacetil)amino]metil}benzoico en vez de ácido 2-cloro-5-{[(2,2,-dimetilpropanoil)amino]metil}benzoico, se obtuvieron 15 mg de 2-cloro-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-5-([trifluoroacetil)amino]benzamida. El compuesto resultante se disuelve en 0.5 ml de acetato de
15 etilo, después se agrega 1 equivalente de cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo y la mezcla se agita durante 5 minutos. El sólido precipitado se separa por filtración y se seca para proporcionar 11 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

20 MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Ejemplo 88: clorhidrato de 5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-
indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48,
25 usando 5-bromo-2-metilpiridina en vez de 4-bromoanisol y

usando ácido 5-[[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]-2-(trifluorometil)benzoico (sintetizado de acuerdo con el método descrito en W02011/048004) en vez de ácido 2-cloro-5-[[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]benzoico, se obtiene 5-[[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]-N-[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida. El compuesto resultante se disuelve en 0.5 ml de acetato de etilo, se agrega al mismo 1 equivalente de cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo y posteriormente la mezcla se agita durante 5 minutos. El sólido que precipita se separa por filtración y se seca para proporcionar el compuesto del título que se obtuvo como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Valor del análisis por elementos: C₂₇H₂₆F₃N₅O₂·HCl

15 Valor calculado (en %) C: 59.40, H: 4.98, N:12.83

Valores medidos(en %) C: 59.28, H: 4.68, N: 12.57

Ejemplo 89: 2-cloro-5-[[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]-N-[1-(3-metoxibencil)-1H-indazol-4-il]benzamida

20 Etapa 1: 1-[(3-metoxifenil)metil]-4-nitro-1H-indazol

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el método descrito en W02011/079076. Una cantidad de 48 mg de 4-nitro-1H-indazol, 69 mg de cloruro de 3-metoxibencilo y 61 mg de carbonato de potasio en DMF se agita a 70°C durante 16

horas. Después la solución de reacción se lleva hasta la temperatura ambiente, se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo/hexano → 20% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 35 mg de 1-[(3-metoxifenil)metil]-4-nitro-1H-indazol a partir de la primera fracción eluida y 28 mg de 2-[(3-metoxifenil)metil]-4-nitro-2H-indazol a partir de la segunda fracción eluida.

1-[(3-metoxifenil)metil]-4-nitro-1H-indazol: RMN ^1H (CDCl_3): δ 3.74 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.79 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.68 (1H, s)

2-[(3-metoxifenil)metil]-4-nitro-2H-indazol: RMN ^1H (CDCl_3): δ 3.79 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.87 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.57 (1H, s).

Etapas 2: 4-amino-1-[(3-metoxifenil)metil]-1H-indazol

Una suspensión de 35 mg de 1-[(3-metoxifenil)metil]-4-nitro-1H-indazol, 65 mg de polvo de zinc, 1 ml de MeOH, 1 ml de THF y 0.5 ml de cloruro de amonio acuoso saturado se agita a 50°C durante 1.5 horas. Después la solución de reacción se lleva a temperatura ambiente, el

material insoluble se separa por filtración y las aguas madres se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 22 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

5 MS (ESI+) m/z 254 (M+H)⁺

Etapla 3: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(3-metoxibencil)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 48, usando 4-amino-1-[(3-metoxifenil)metil]-1H-indazol en vez de 4-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-indazol, se
10 obtiene el compuesto del título como un polvo rosa claro.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 3.69 (3H, s), 4.29 (2H, d), 5.61 (2H, s), 6.73 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.35 (1H, m), 7.50 (3H, m), 7.73 (1H, d),
15 8.18 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.72 (1H, s).

Ejemplo 90: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxibencil)-1H-indazol-4-il]benzamida

20 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando cloruro de 2-metoxibencilo en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo rosa claro.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

25 Ejemplo 91: 2-cloro-5-{[(2,2-

dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2,4,6-trimetilbencil)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando cloruro de 2,4,6-trimetilbencilo en vez de cloruro de 3-metoxibencilo se obtiene el compuesto del título como un polvo rosa claro.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

Ejemplo 92: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, se usó bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo en vez de cloruro de 3-metoxibencilo para proporcionar 65 mg de 1-[4-(trifluorometil)bencil]-4-nitro-1H-indazol y 63 mg de 2-[4-(trifluorometil)bencil]-4-nitro-2H-indazol. De acuerdo con el método descrito en las etapas 2 y 3 en el ejemplo 89, usando 1-[4-(trifluorometil)bencil]-4-nitro-1H-indazol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 93: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometil)bencil]-2H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 92.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 94: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89,
5 usando bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo rosa claro.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 95: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-feniletíl)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89,
usando 2-cloroetilbenceno en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtienen 32 mg de 1-(2-feniletíl)-4-nitro-
15 1H-indazol y 26 mg de 2-(2-feniletíl)-4-nitro-1-(2-feniletíl)-. De acuerdo con el método descrito en las etapas 2 y 3 del ejemplo 89, usando 1-(2-feniletíl)-4-nitro-1H-indazol se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

20 MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

Ejemplo 96: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-feniletíl-2H-indazol-4-il]benzamida

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con
25 el método descrito en el ejemplo 95.

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

Ejemplo 97: 2-cloro-N-(1-ciclopentil-1H-indazol-4-il)-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89,
5 usando bromuro de ciclopentilo en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 1.68 (2H, m), 1.85
10 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.10 (2H, m), 4.28 (2H, d), 5.13 (1H, quin), 7.33 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.17 (1H, t), 8.17 (1H, t), 8.26 (1H, s), 10.68 (1H, s).

Ejemplo 98: 2-cloro-N-(1-ciclohexil-1H-indazol-4-il)-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

15 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando bromuro de ciclohexilo en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 467 (M+H)⁺

20 Ejemplo 99: 2-cloro-N-[1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando bromometilciclobutano en vez de cloruro de 3-metoxibencilo,
25 se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺

Ejemplo 100: 2-cloro-N-[1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89,
5 usando bromometilciclohexano en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.01 (1H, m), 1.12 (9H, s),
10 1.10-1.29 (4H, m), 1.45 (2H, m), 1.53-1.67 (3H, m), 1.87 (1H, m), 4.22 (2H, d), 4.20 (2H, d), 7.34 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.25 (1H, s).

Ejemplo 101: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(3-fenilpropil)-1H-indazol-4-il]benzamida
15

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando (3-bromopropil)benceno en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

20 MS (ESI+) m/z 503 (M+H)⁺

Ejemplo 102: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(propan-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89,
25 usando 2-bromopropano en vez de cloruro de 3-metoxibencilo,

se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 1.46 (6H, d), 2.29 (2H, d), 4.96 (1H, quin.), 7.34 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.17 (1H, t), 8.27 (1H, d).

Ejemplo 103: 4-(4-([(2-cloro-5-([(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}fenil)carbonil]amino}-1H-indazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terbutilo

Etapa 1: 4-(4-nitro-1H-indazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 100 mg de 4-nitro-1H-indazol, 148 mg de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terbutilo y 241 mg de trifenilfosfina en 6 ml de THF se agita bajo enfriamiento con hielo y se agrega a gotas una solución de azodicarboxilato de dietilo 40%/tolueno (p/p, 0.42 ml), después la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separa bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 51 mg del compuesto del título como un polvo amarillo claro.

Etapa 2: 4-(4-amino-1H-indazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 51 mg de 4-(4-nitro-1H-indazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terbutilo en 5 ml de MeOH-5 ml de THF se agregan 20 mg de paladio 5% en carbono y la mezcla

se agita a 0.3 MPa bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 4 h, la solución de reacción se filtra a través de Celite y las aguas madres se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar
5 43 mg del compuesto del título como un polvo amarillo claro.

Etapa 3: 4-(4-{[(2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}fenil)carbonil]amino}-1H-indazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terbutilo

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del
10 ejemplo 48 4-(4-amino-1H-indazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terbutilo en vez de 4-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-indazol, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 568 (M+H)⁺

15 MN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.23 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.29 (2H, d), 4.84 (1H, quin.), 7.35 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.51 (2H, m), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, s), 10.68 (1H, s).

20 Ejemplo 104: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 103, usando tetrahydro-2H-piran-4-ol en vez de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terbutilo, se obtiene el
25 compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 469 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 1.89 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.56 (2H, t), 4.01 (2H, m), 4.30 (2H, d), 4.87 (1H, quin.), 7.36 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.51 (2H, m), 7.71 (1H, d), 8.17 (1H, t), 8.29 (1H, s), 10.69 (1H, s).

Ejemplo 105: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il]benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺

Ejemplo 106: N-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

Etapas 1: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(piperidin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Una solución de 41 mg de 4-(4-{[(2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}fenil)carbonil]amino}-1H-indazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terbutilo en 2 ml de acetato de etilo se agita a temperatura ambiente y se agregan al mismo cloruro e hidrógeno 4N/acetato de etilo (2 ml) y después la mezcla se agita durante 1 hora. Después de separar

el disolvente bajo presión reducida, el residuo se solidifica con dietiléter-MeOH para proporcionar 32 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

5 Etapa 2: N-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

A una solución de 13 mg de clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(piperidin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida en 0.5 ml de THF se agregan 7 µl de
10 piridina y la mezcla se agita bajo enfriamiento con hielo. A esta solución se le agrega a gotas 3 µl de cloruro de acetilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega a la solución de reacción bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo.
15 La capa orgánica se lava con agua y solución salina saturada, en orden, y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 7 mg del compuesto del título como un polvo blanco.

20 MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Ejemplo 107: clorhidrato de 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indazol-4-il}benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo
25 103, usando 2-morfolinoetanol en vez de 4-hidroxipiperidina-

1-carboxilato de terbutilo, se obtienen 33 mg de 2-cloro-5-
{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[2-(morfolin-4-
il)etil]-1H-indazol-4-il}benzamida. El producto se disuelve
en 1 ml de THF, se agrega cloruro de hidrógeno 2N/MeOH (1
5 equivalente), y después el disolvente se separa bajo presión
reducida. El residuo se pulveriza a partir de dietiléter/THF
para proporcionar 29 mg del compuesto del título como un
polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺

10	<u>Ejemplo</u>	108:	2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(4-fenilbutil)-1H-indazol-4-il]benzamida
----	----------------	------	--

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 103, usando 4-fenilbutano-1-ol en vez de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terbutilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

Ejemplo 109: N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-2-cloro-
5-[[ciclopropilcarbonil)amino]metil}benzamida

20 Etapa 1: 1-bencil-4-nitro-1H-indazol

Se obtiene 1-bencil-4-nitro-1H-indazol y 2-bencil-4-nitro-2H-indazol de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando bromuro de bencilo en vez de cloruro de 3-metoxibencilo.

25 Etapa 2: 4-amino-1-bencil-1H-indazol

Se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 89, usando 1-bencil-4-nitro-1H-indazol en vez de 1-[(3-metoxifenil)metil]-4-nitro-1H-indazol.

5 Etapa 3: N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}benzamida

De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, usando 4-amino-1-bencil-1H-indazol en vez de 4-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol, se obtiene el
10 compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

Ejemplo 110: N-(1-bencil-2H-indazol-4-il)-2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título de acuerdo con
15 el método descrito en el ejemplo 109.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

Ejemplo 111: 2-cloro-5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-
il)benzamida

20 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89, usando yodometano en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 399 (M+H)⁺

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 4.01 (3H, s), 4.29 (2H, d), 7.36 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H,

d), 8.16 (1H, t), 8.24 (1H, s), 10.68 (1H, s).

Ejemplo 112: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilcarbonil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-
il)benzamida

5 De acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del
ejemplo 1, usando 4-amino-1-metil-1H-indazol (sintetizado de
acuerdo con el método descrito en W02004/046133) en vez de 4-
amino-1-(4-trifluorometilfenil)-1H-indazol, se obtiene el
compuesto del título como un polvo blanco.

10 MS (ESI+) m/z 383 (M+H)⁺

Ejemplo 113: 2-cloro-5-[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-etil-1H-indazol-4-
il)benzamida

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 89,
15 usando yodoetano en vez de cloruro de 3-metoxibencilo, se
obtiene el compuesto del título como un polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.12 (9H, s), 1.38 (3H, t), 4.29
(2H, d), 4.41 (2H, c), 7.36 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.51 (1H,
20 d), 7.70 (1H, d), 8.16 (1H, t), 8.25 (1H, s), 10.67 (1H, s).

Ejemplo 125: 2-cloro-5-[(3-hidroxi-2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

[Etapa 1] 4-amino-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-
25 indazol

Se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el método descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 usando 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno en vez de 4-yodobenzotrifluoruro.

5 MS (ESI+) m/z 294 (M+H)⁺

[Etapa 2] N-[4-cloro-3-({1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}carbamoil)bencil]carbamato de terbutilo

Una cantidad de 300 mg de ácido 5-
10 [(terbutoxicarbonil)amino]metil-2-clorobenzoico y 323 mg de 4-amino-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol se suspende en 5 ml de acetonitrilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente. A esta suspensión se le agregan 442 mg de hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio y
15 431 mg de 1-metilimidazol y la mezcla se agita durante la noche. La solución de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa, después se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión
20 reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 539 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[Etapa 3] 2-cloro-5-{{[3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-
25

(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se suspenden 530 mg de N-(4-cloro-3-({1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}carbamoil)bencil]carbamato de terbutilo en 5 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente. A esta suspensión se le agregan 5 ml de ácido clorhídrico 4N/acetato de etilo y la mezcla se agita durante 3 horas. El disolvente se separar bajo presión reducida y el residuo se suspende en acetato de etilo. El sólido se separa por filtración y se seca para proporcionar 430 mg de un sólido blanco. Este sólido se disuelve en 8 ml de DMF y se agregan 133 mg de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico, 493 mg de HATU y 0.449 ml de N,N-diisopropiletilamina mientras se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava con agua y solución salina saturada en ese orden, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 451 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺

Ejemplo 276: 5-{{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-

indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

[Etapa 1] 4-amino-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol

El compuesto del título se obtiene de acuerdo con el método descrito en la etapa 1 del ejemplo 1, usando 5-bromo-2-metoxipiridina en vez de 4-yodobenzotrifluoruro.

MS (ESI+) m/z 241 (M+H)⁺

[Etapa 2] 5-([(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil]-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título de acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del ejemplo 125, usando ácido 5-[(2,2-dimetilpropanoilamino)metil]-2-(trifluorometil)benzoico en vez de ácido 5-[(terbutoxicarbonil)amino]metil-2-clorobenzoico y usando 4-amino-[1-(6-(metoxipiridin-3-il)-1H-indazol en vez de 4-amino-1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol.

MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el uso de la misma reacción y tratamiento a lo descrito en el ejemplo 18: o ejemplo 89, usando un material inicial correspondiente.

Ejemplo 114: 2-cloro-5-([(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil]-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-

1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

5 MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Ejemplo 115: 2-cloro-5-
{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

Ejemplo 116: 2-cloro-N-{1-[4-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-[(1-
15 (trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil] benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 597 (M+H)⁺

20 Ejemplo 117: 2-cloro-5-({[(1-
hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[4-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

Ejemplo 118: 2-cloro-5-

{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 533 (M+H)⁺

Ejemplo 119: 2-cloro-5-{[(3-hidroxi-2,2-

10 dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺

Ejemplo 120: 2-cloro-5-

{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 565 (M+H)⁺

Ejemplo 121: 2-cloro-5-{[(3,3-

25 dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-

1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

5 Ejemplo 122: 2-cloro-5-
{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[3-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

Ejemplo 123: 2-cloro-N-{1-[3-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-[(1-
(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 597 (M+H)⁺

20 Ejemplo 124: 2-cloro-5-
{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-
1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

25 MS (ESI+) m/z 533 (M+H)⁺

Ejemplo 126: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[3-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el
5 uso de la reacción y tratamiento como se describe en el
ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 565 (M+H)⁺

Ejemplo 127: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-
1H-indazol-4-il]-5-{[(3,3-
10 dimetilbutanoil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el
uso de la reacción y tratamiento como se describe en el
ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺

Ejemplo 128: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-
1H-indazol-4-il]-5-
15 {[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el
uso de la reacción y tratamiento como se describe en el
20 ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)⁺

Ejemplo 129: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-
1H-indazol-4-il]-5-[(1-
25 (trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino]metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso

de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺

Ejemplo 130: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-
1H-indazol-4-il]-5-({[(1-
5 hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

Ejemplo 131: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-
10 1H-indazol-4-il]-5-({[(metoxiacetil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺

Ejemplo 132: 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-
15 1H-indazol-4-il]-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo
20 18.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

Ejemplo 133: 2-cloro-5-({[(3,3-
dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[3-metil-4-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso

de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Ejemplo 138: 2-cloro-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

Ejemplo 139: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 539 (M+H)⁺

Ejemplo 140: 2-cloro-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso

de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Ejemplo 141: 2-cloro-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

Ejemplo 142: 2-cloro-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-({[(metoxiacetil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

Ejemplo 143: 2-cloro-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-({[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 144: 2-cloro-5-({[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso

de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

Ejemplo 145: 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-([(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

Ejemplo 146: 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-([(ciclopentilcarbonil)amino]metil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺

Ejemplo 147: 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-([(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

Ejemplo 148: 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-([(metoxiacetil)amino]metil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso

de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺

Ejemplo 149: 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

10 MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺

Ejemplo 150: 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-([(ciclopropilsulfonil)amino]metil)benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

Ejemplo 151: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

25 Ejemplo 152: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

Ejemplo 153: 2-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺

Ejemplo 154: 2-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 479 (M+H)⁺

Ejemplo 155: 2-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-([metoxiacetil]amino)metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 467 (M+H)⁺

Ejemplo 156: 2-cloro-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-([3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil]amino)metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso

de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺

	Ejemplo	157:	2-cloro-5-
5	{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]benzamida		

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

10 MS (ESI+) m/z 499 (M+H)⁺

Ejemplo 158: 2,6-dicloro-3-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
15 de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo
18.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

Ejemplo 159: 2-cloro-5-{{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

25	Ejemplo	160:	2-cloro-5-
----	---------	------	------------

{[(ciclopentilcarbonyl)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

Ejemplo 161: 2-cloro-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonyl]amino)metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

Ejemplo 162: 2-cloro-5-[(1-(hidroxiciclopropil)carbonyl]amino)metil)-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Ejemplo 163: 2-cloro-5-{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el

uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

Ejemplo 164: 2-cloro-5-{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺

Ejemplo 165: 2-cloro-5-{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 512 (M+H)⁺

Ejemplo 166: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

Ejemplo 167: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[5-

(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺

Ejemplo 168: 2-cloro-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil]amino)metil]-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 582 (M+H)⁺

Ejemplo 169: 2-cloro-5-([(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

Ejemplo 170: 2-cloro-5-([(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 518 (M+H)⁺

Ejemplo 171: 2-cloro-5-{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 546 (M+H)⁺

Ejemplo 172: 2-cloro-5-{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 550 (M+H)⁺

Ejemplo 173: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

Ejemplo 174: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

25

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺

5 Ejemplo 175: 2-cloro-5-[({[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
10 de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo
18.

MS (ESI+) m/z 582 (M+H)⁺

Ejemplo	176:	2-cloro-5-({[(1-hidrox ciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[6-
15	(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida	

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

20	<u>Ejemplo</u>	<u>177:</u>	<u>2-cloro-5-</u>
	<u>{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-</u>		
	<u>3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida</u>		

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 518 (M+H)⁺

Ejemplo 178: 2-cloro-5-{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 546 (M+H)⁺

Ejemplo 179: 2-cloro-5-10 {[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 550 (M+H)⁺

Ejemplo 180: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(propan-2-il)-1H-indazol-4-il}benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 439 (M+H)⁺

Ejemplo 181: 2-cloro-N-[1-(propan-2-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título por usar la

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

Ejemplo 186: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(propan-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 441 (M+H)⁺

Ejemplo 187: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-triazol-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 482 (M+H)⁺

15 Ejemplo 188: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

20 Ejemplo 189: 2-cloro-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-[({[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamid
25 a

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺

5 Ejemplo 190: 2-cloro-5-({[(1-hidrox ciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

Ejemplo 191: 2-cloro-5-{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 456 (M+H)⁺

20 Ejemplo 192: 2-cloro-5-{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

25 MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

Ejemplo 193: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-
1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
5 de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Ejemplo 194: 5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-
10 (trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Ejemplo 195: 5-{[(2,2-
15 dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-
(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo
20 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Ejemplo 196: 5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-2-(trifluorometil)-N-{1-[6-
(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso

de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 564 (M+H)⁺

Ejemplo 197: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

10 MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺

Ejemplo 198: N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-(trifluorometil)benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

Ejemplo 199: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

25 MS (ESI+) m/z 593 (M+H)⁺

Ejemplo 200: N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-indazol-4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 201: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

Ejemplo 202: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(propan-2-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 461 (M+H)⁺

Ejemplo 203: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺

Ejemplo 204: 2-cloro-5-

{[(ciclopentilcarbonyl)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

5 MS (ESI+) m/z 411 (M+H)⁺

Ejemplo 205: 2-cloro-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5-
[({[(1-
(trifluorometil)ciclopropil]carbonyl}amino)metil]benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 451 (M+H)⁺

Ejemplo 206: 2-cloro-5-({[(1-
hidroxiciclopropil]carbonyl]amino}metil)-N-(1-metil-1H-
indazol-4-il)benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 399 (M+H)⁺

20 Ejemplo 207: 2-cloro-5-
{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-
il)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

25 MS (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺

Ejemplo 208: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la
5 reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 419 (M+H)⁺

Ejemplo 209: 5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-
(trifluorometil)benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título por usar la
reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 433 (M+H)⁺

Ejemplo 210: 2-cloro-5-{[(3,3-
dimetilbutanoil)amino]metil}-N-(1-etil-1H-indazol-4-
15 il)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la
reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

20 Ejemplo 211: 2-cloro-5-
{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-etil-1H-indazol-4-
il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la
reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

25 MS (ESI+) m/z 425 (M+H)⁺

Ejemplo 212: 2-cloro-N-(1-etil-1H-indazol-4-il)-5-
[({[1-
(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la
5 reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 465 (M+H)⁺

Ejemplo 213: 2-cloro-N-(1-etil-1H-indazol-4-il)-5-
({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la
10 reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺

Ejemplo 214: 2-cloro-N-(1-etil-1H-indazol-4-il)-5-
([(metoxiacetil)amino]metil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la
15 reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 401 (M+H)⁺

Ejemplo 215: 2-cloro-N-(1-etil-1H-indazol-4-il)-5-
{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la
20 reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 429 (M+H)⁺

Ejemplo 216: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-(1-etil-1H-indazol-4-
il)benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título por usar la

reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 433 (M+H)⁺

Ejemplo 217: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-etil-1H-indazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 447 (M+H)⁺

Ejemplo 218: 10 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 219: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

Ejemplo 220: 25 2-cloro-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil]amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺

5 Ejemplo 221: 2-cloro-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

10 Ejemplo 222: 2-cloro-5-{{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

Ejemplo 223: 2-cloro-5-{{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

25 Ejemplo 224: 2-cloro-5-{{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

5 Ejemplo 225: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-(trifluorometil)-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺

Ejemplo 226: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 482 (M+H)⁺

20 Ejemplo 227: 2-cloro-5-5-5-[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

Ejemplo 228: 2-cloro-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺

Ejemplo 229: 2-cloro-5-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

Ejemplo 230: 2-cloro-5-[(metoxiacetil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 456 (M+H)⁺

Ejemplo 231: 2-cloro-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

25

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

5 Ejemplo 232: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-
1H-indazol-4-il]benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Ejemplo 233: 5- {[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-
indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

20 Ejemplo 234: 2-cloro-5- {[(3,3-
dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-
indazol-4-il]benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺

Ejemplo 235: 2-cloro-5-

{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Ejemplo 236: 2-cloro-5-

10 {[(metoxiacetil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺

Ejemplo 237: 2-cloro-5-

{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺

Ejemplo 238: 5-{[(2,2-

25 dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

5 Ejemplo 239: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺

Ejemplo 240: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

20 Ejemplo 241: 2-cloro-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil]amino]metil]benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 528 (M+H)⁺

Ejemplo 242: 2-cloro-5-({[(1-hidrox ciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

Ejemplo 243: 2-cloro-5-
10 {[(metoxiacetil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺

Ejemplo 244: 2-cloro-5-
{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
20 de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Ejemplo 245: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida
25

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺

5 Ejemplo 246: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Ejemplo 247: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

20 Ejemplo 248: 2-cloro-5-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

Ejemplo 249: 2-cloro-N-[1-(6-metilpirazin-3-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

Ejemplo 250: 2-cloro-5-([(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

Ejemplo 251: 2-cloro-5-([(metoxiacetil)amino]metil)-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 465 (M+H)⁺

Ejemplo 252: 2-cloro-5-([(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil)-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

25

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

5 Ejemplo 253: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridazin-3-
il)-1H-indazol-4-il]benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺

Ejemplo 254: 2-cloro-5-{[(3,3-
dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[4-metil-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

20 Ejemplo 255: 2-cloro-5-
{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-metil-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

Ejemplo 256: 2-cloro-N-{1-[4-metil-3-

(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-[(1-
(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺

Ejemplo 257: 2-cloro-5-({[(1-

10 hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[4-metil-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Ejemplo 258: 2-cloro-5-

{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[4-metil-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

Ejemplo 259: 2-cloro-5-{{[(3-hidroxi-2,2-

dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-metil-3-
25 (trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

5 Ejemplo 260: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[4-metil-3-
(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺

Ejemplo 261: 2-cloro-5-{[(3,3-
dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[4-metoxi-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

15 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 573 (M+H)⁺

20 Ejemplo 262: 2-cloro-5-
{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[4-metoxi-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

Ejemplo 263: 2-cloro-N-{1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)carbonil]amino)metil]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 611 (M+H)⁺

10 Ejemplo 264: 2-cloro-5-([(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino)metil)-N-{1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

15 MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Ejemplo 265: 2-cloro-5-[(metoxiacetil)amino]metil)-N-{1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

25 Ejemplo 266: 2-cloro-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanolil)amino]metil)-N-{1-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 575 (M+H)⁺

5 Ejemplo 267: 2-cloro-5-
{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[4-metoxi-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

10 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

15 Ejemplo 268: 5-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-metoxi-3-
(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-
(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 593 (M+H)⁺

20 Ejemplo 269: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-
[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

25 MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

Ejemplo 270: 2-cloro-5-
{[(ciclopentilcarbonyl)amino]metil}-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
5 de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

Ejemplo 271: 2-cloro-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-
1H-indazol-4-il]-5-[(1-
10 (trifluorometil)ciclopropil)carbonyl]amino)metil]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

15 Ejemplo 272: 2-cloro-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonyl]amino}metil)-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

20 MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Ejemplo 273: 2-cloro-5-
{[(metoxiacetil)amino]metil}-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso
25 de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

Ejemplo 274: 2-cloro-5-{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺

Ejemplo 275: 2-cloro-5-{[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 512 (M+H)⁺

15 Ejemplo 277: 2-cloro-5-{[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

20 MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

Ejemplo 278: 2-cloro-5-{[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

Ejemplo 279: 2-cloro-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺

Ejemplo 280: 2-cloro-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(metoxiacetil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 478 (M+H)⁺

15 Ejemplo 281: 2-cloro-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

20 MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

Ejemplo 282: 2-cloro-5-[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

25 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Ejemplo 283: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)benzamida

5 Se obtiene el compuesto del título mediante el uso de la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 18.

MS (ESI+) m/z 524 (M+H)⁺

Ejemplo 284: 2-cloro-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-ciclopropil-1H-indazol-4-il)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

MS (ESI+) m/z 425 (M+H)⁺

15 Ejemplo 285: 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-ciclopropil-1H-indazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzamida

Se obtiene el compuesto del título por usar la reacción y tratamiento como se describe en el ejemplo 89.

20 MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

Los compuestos enumerados en lo siguiente como 1-55 se pueden preparar de acuerdo con cualquier método descrito en el ejemplo 1, ejemplo 48, ejemplo 88 o ejemplo 89.

25 1. 2,6-dicloro-3-{[(2,2-

- dimetilpropanolil)amino]metil}-N-{1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
2. 2-cloro-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
- 5 3. 2,6-dicloro-3-{{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
4. 2-cloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-indazol-4-il]-5-{{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida
- 10 5. 2,6-dicloro-N-[1-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-indazol-4-il]-3-{{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida
- 15 6. 2-cloro-N-{1-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-{{[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino}metil]benzamida
7. 2-cloro-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
- 20 8. 2,6-dicloro-3-{{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
9. 2,6-dicloro-N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-3-{{[(2,2-
- 25

dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

10. 2-cloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-il]-
5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)benzamida

11. 2,6-dicloro-N-[1-(4-clorofenil)-1H-indazol-4-
5 il]-3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

12. 2,6-dicloro-3-[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metoxipiridin-4-il)-
1H-indazol-4-il]benzamida

13. 2,6-dicloro-3-[(2,2-
10 dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[5-
(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

14. 2,6-dicloro-3-[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[6-
(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-indazol-4-il}benzamida

15. 2,6-dicloro-3-[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(propan-2-il)-1H-
indazol-4-il]benzamida

16. 2,6-dicloro-3-[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-4-il)-1H-
20 indazol-4-il]benzamida

17. 5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-
(trifluorometil)-N-{1-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-
indazol-4-il}benzamida

18. 5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-
25 (4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-

(trifluorometil)benzamida

19. N-{1-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-[[2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-(trifluorometil)benzamida

5 20. 2-cloro-5-[[3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)benzamida

21. 2,6-dicloro-3-[[2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-metil-1H-indazol-4-il)benzamida

10 22. 2,6-dicloro-3-[[2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-(1-etil-1H-indazol-4-il)benzamida

23. 2,6-dicloro-3-[[2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

15 24. 2-cloro-5-[[3,3-dimetilbutanoil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

20 25. 2-cloro-5-[[ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

26. 2-cloro-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil)amino]metil]benzamida

25

27. 2-cloro-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
28. 2-cloro-5-({[(metoxiacetil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
29. 2-cloro-5-({[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
30. 2-cloro-5-({[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida
31. 2,6-dicloro-3-({[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-benzamida
32. 5-({[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-(trifluorometil)benzamida
33. 2,6-dicloro-3-({[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-4-il]benzamida
34. 2-cloro-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-({[(1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida
35. 2-cloro-5-({[(1-

hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)-N-[1-(2-
metilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

36. 2-cloro-5-{[(3-hidroxi-2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-
5 1H-indazol-4-il]benzamida

37. 2,6-dicloro-3-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2-metilpiridin-4-il)-
1H-indazol-4-il]benzamida

38. 2,6-dicloro-3-{[(2,2-
10 dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(5-metilpiridin-3-il)-
1H-indazol-4-il]benzamida

39. 2,6-dicloro-3-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metilpiridazin-3-il)-
1H-indazol-4-il]benzamida

15 40. 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-
(6-metilpiridazin-3-il)-1H-indazol-4-il]-2-
(trifluorometil)benzamida

41. (2,6-dicloro-3-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-metil-3-
20 (trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

42. 5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-
[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-
(trifluorometil)benzamida

43. 2,6-dicloro-3-{[(2,2-
25 dimetilpropanoil)amino]metil}-N-{1-[4-metoxi-3-

(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-4-il}benzamida

44. 2,6-dicloro-3-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

5 45. 2-cloro-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino)}metil)benzamida

46. 2,6-dicloro-3-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-N-[1-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

47. 2-cloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-({[(3,3-dimetilbutanoil)amino]metil})benzamida

48. 2-cloro-5-
15 {[(ciclopentilcarbonil)amino]metil}-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]benzamida

49. 2-cloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-([1-(trifluorometil)ciclopropil]carbonil}amino)metil]benzamida

20 50. 2-cloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-({[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]amino}metil)benzamida

51. 2-cloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-([(metoxiacetil)amino]metil)benzamida

25 52. 2-cloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-

indazol-4-il]-5-{[(3-hidroxi-2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

53. 2-cloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-
indazol-4-il]-5-

5 {[(ciclopropilsulfonil)amino]metil}benzamida

54. 2,6-dicloro-N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-
1H-indazol-4-il]-3-{[(2,2-
dimetilpropanoil)amino]metil}benzamida

55. N-[1-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1H-indazol-
10 4-il]-5-{[(2,2-dimetilpropanoil)amino]metil}-2-
(trifluorometil)benzamida

Las fórmulas estructurales para los ejemplos 1 a
285 se muestran en las 1 a 24.

15

20

25

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

Tabla 3

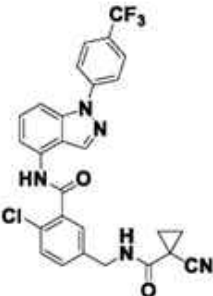
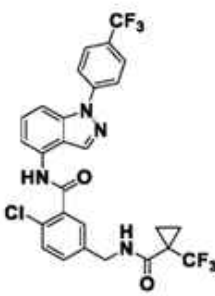
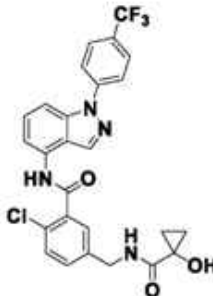
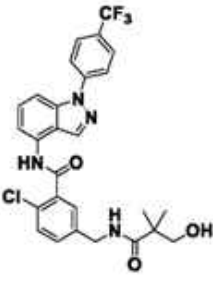
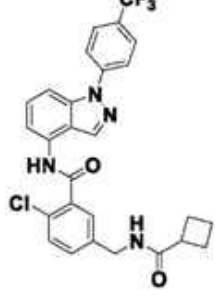
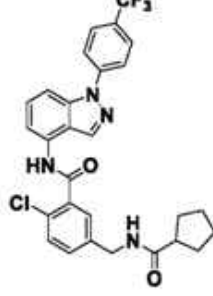
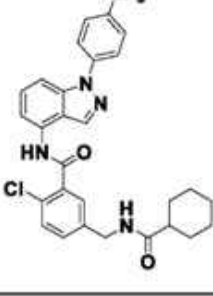
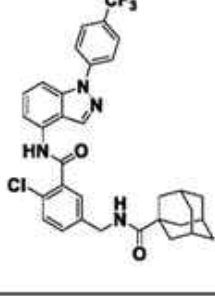
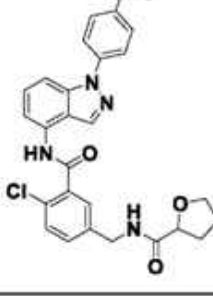
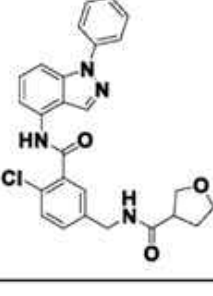
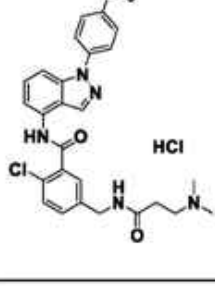
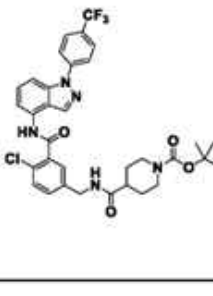
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	

Tabla 6

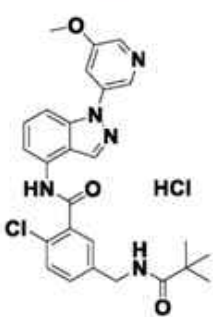
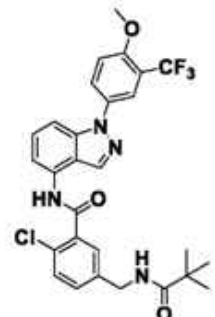
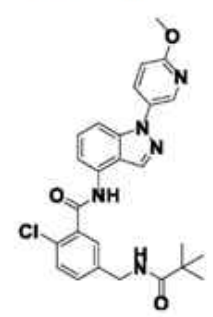
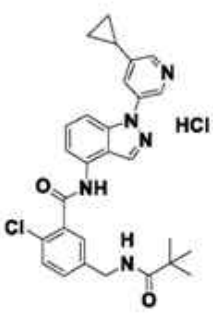
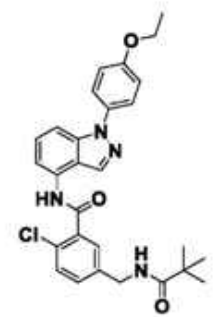
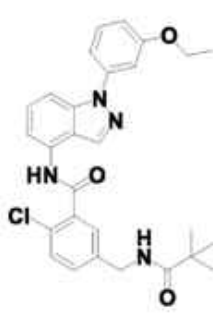
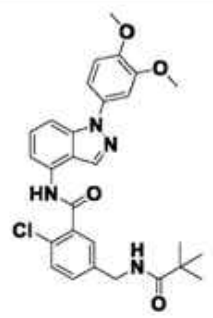
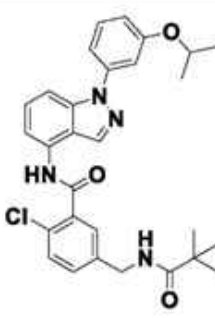
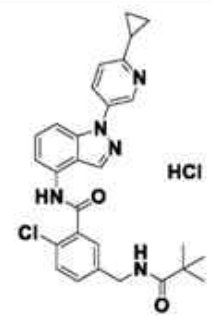
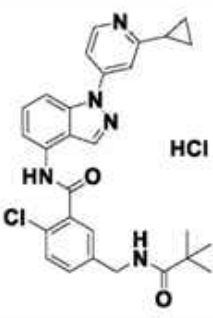
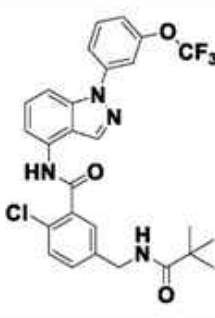
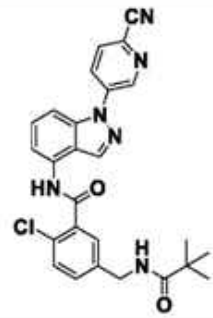
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

Tabla 7

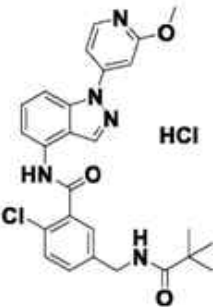
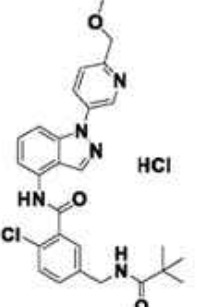
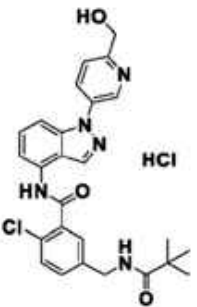
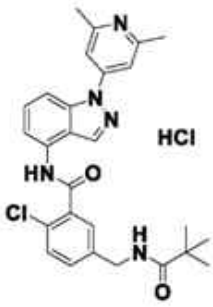
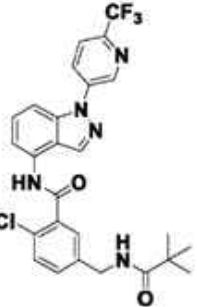
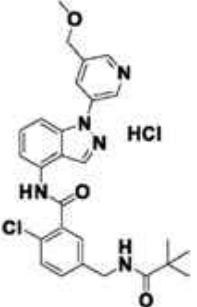
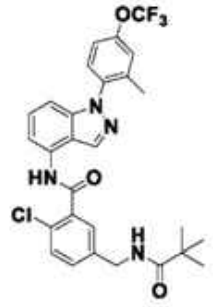
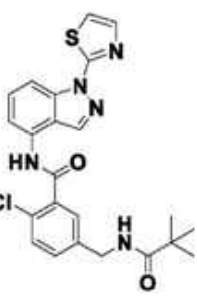
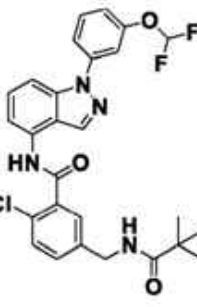
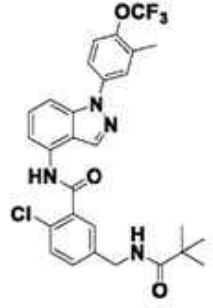
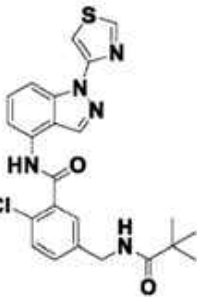
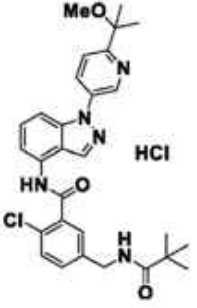
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

Tabla 8

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

Tabla 9

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	

Tabla 10

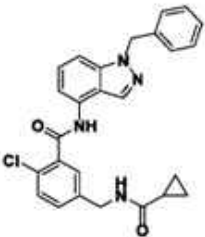
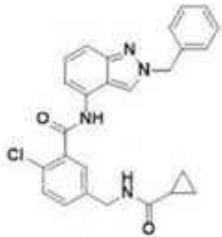
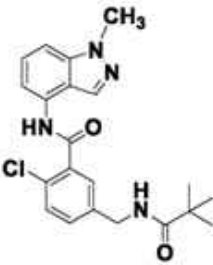
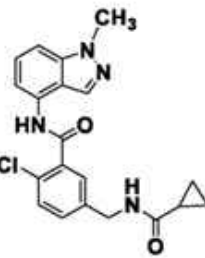
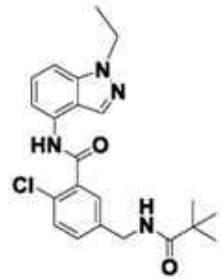
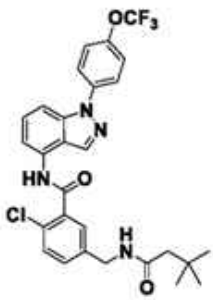
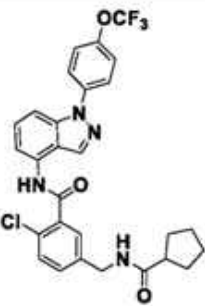
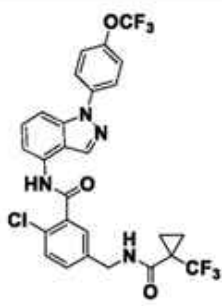
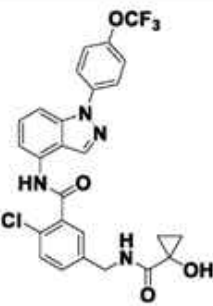
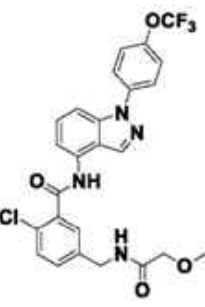
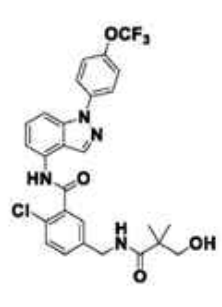
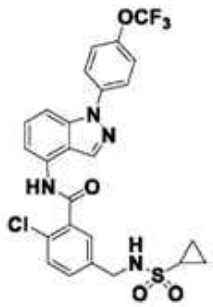
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	

Tabla 11

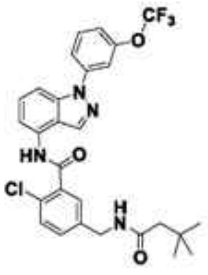
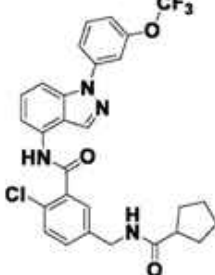
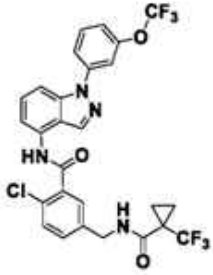
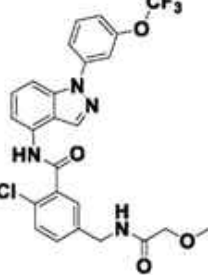
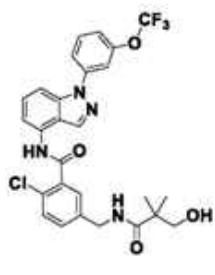
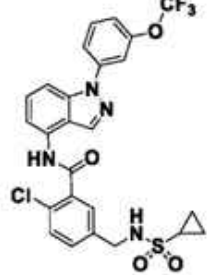
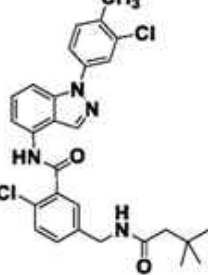
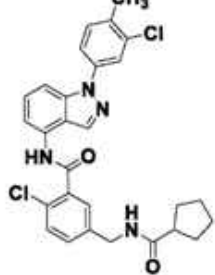
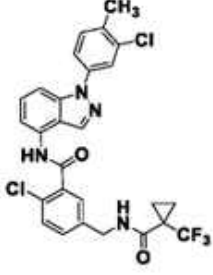
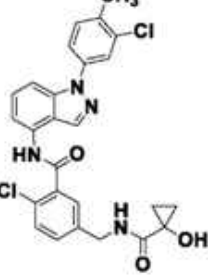
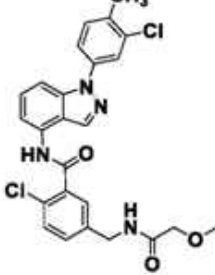
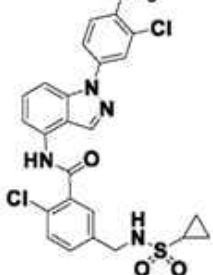
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	

Tabla 12

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	

Tabla 13

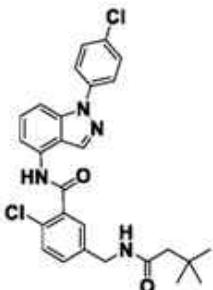
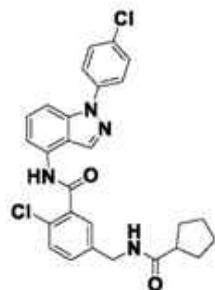
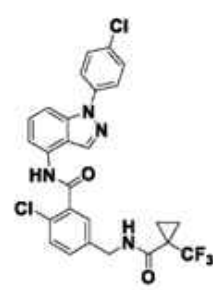
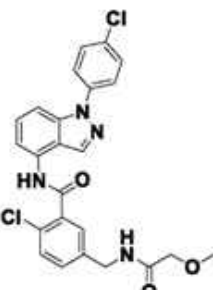
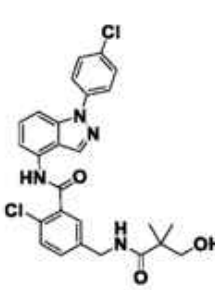
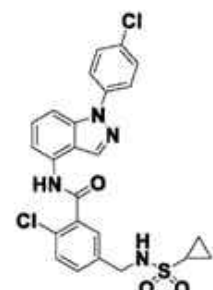
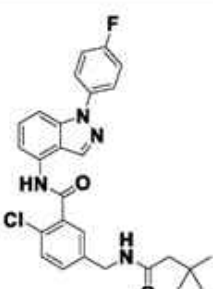
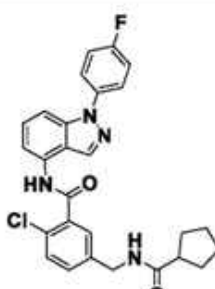
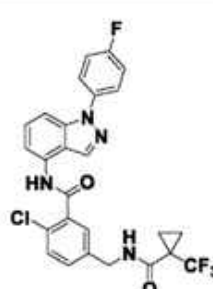
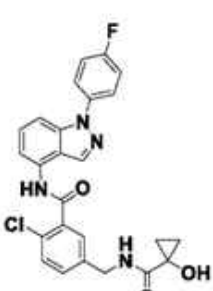
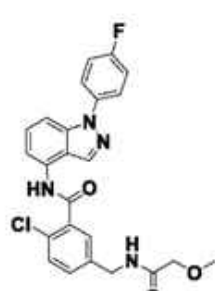
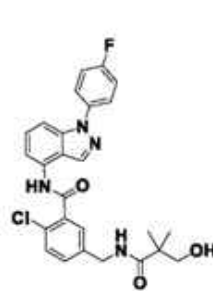
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	

Tabla 14

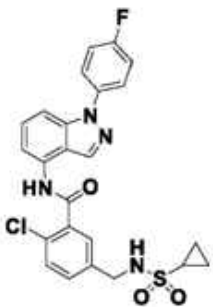
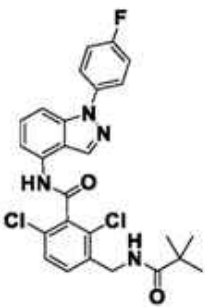
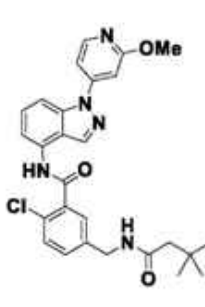
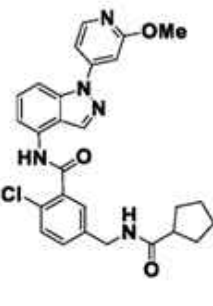
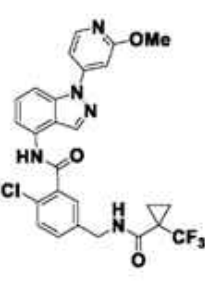
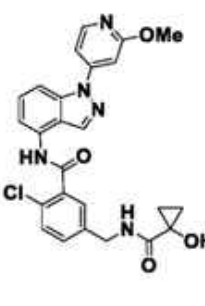
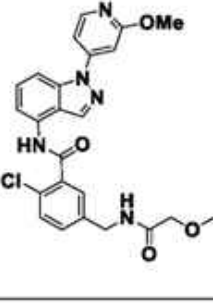
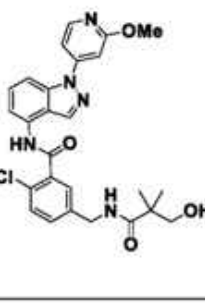
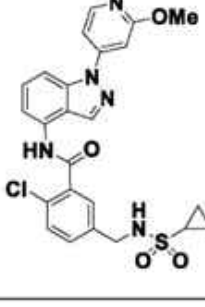
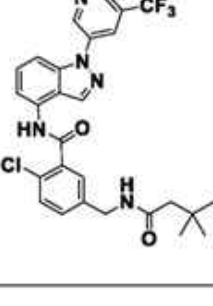
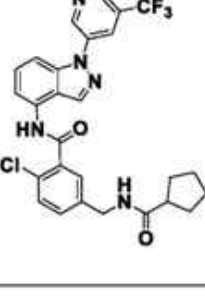
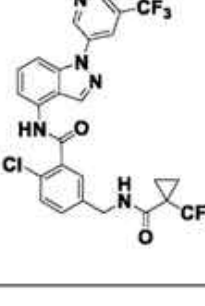
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	

Tabla 15

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	

Tabla 16

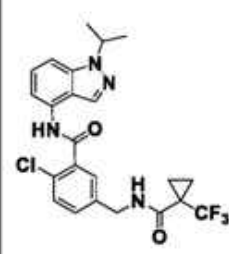
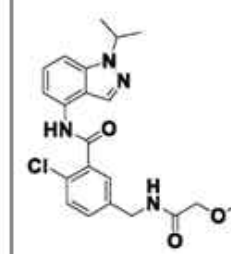
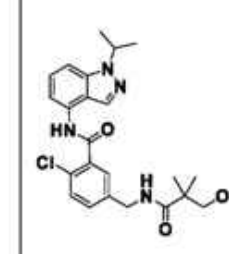
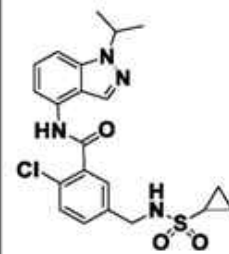
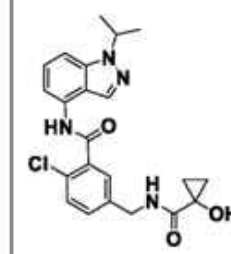
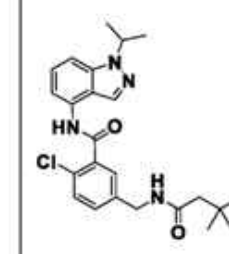
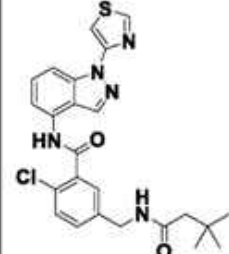
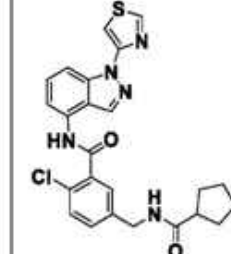
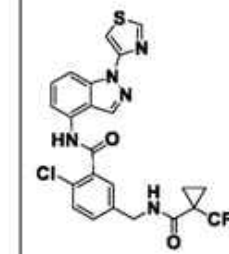
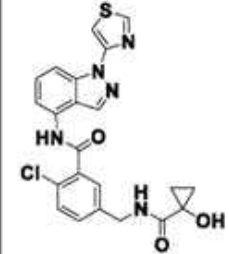
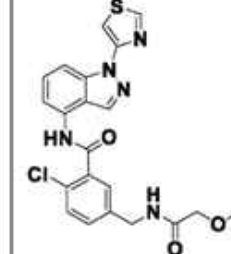
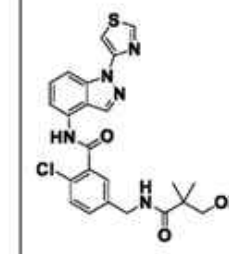
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
181		182		183	
184		185		186	
187		188		189	
190		191		192	

Tabla 17

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	

Tabla 18

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	

Tabla 19

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
217		218		219	
220		221		222	
223		224		225	
226		227		228	

Tabla 20

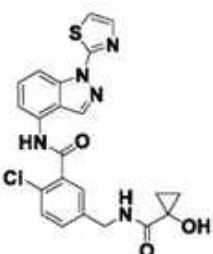
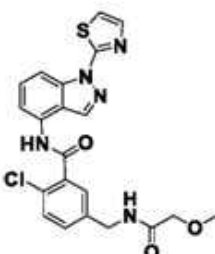
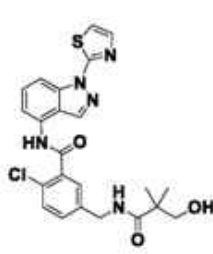
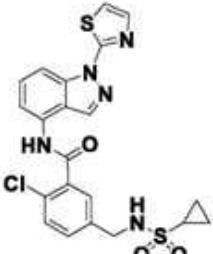
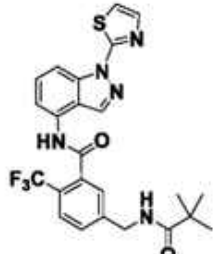
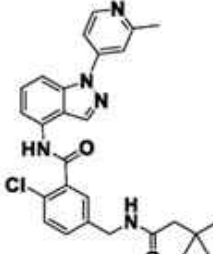
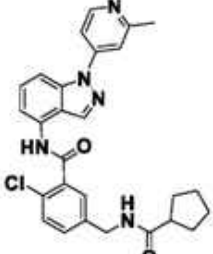
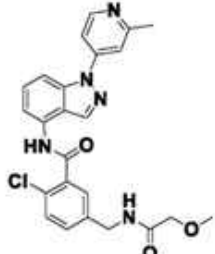
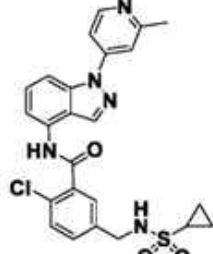
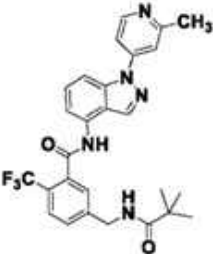
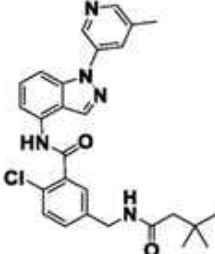
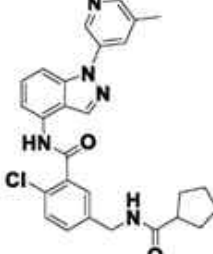
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
229		230		231	
232		233		234	
235		236		237	
238		239		240	

Tabla 21

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
241		242		243	
244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	

Tabla 22

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	
262		263		264	

Tabla 23

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	

Tabla 24

5

10

15

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
277		278		279	
280		281		282	
283		284		285	

20 Ejemplo de prueba 1: Prueba de actividad inhibidora de mPGES-1

Se prepararon especímenes microsomales de mPGES-1 mediante transfección transitoria de células CHO-K1 (DS Pharma Biomedical Co. Ltd) con un plásmido que codifica para ADnc para mPGES-1-humana usando FuGENE 6 Transfection Reagent (Promega). Los especímenes de

25

microsoma de mPGES-1 preparados se diluyen en amortiguador de fosfato de potasio de pH 7.4 que comprende glutatión reducido 2.5 mM (Sigma Aldrich), solución de DMSO de un compuesto de prueba o se agrega DMSO a una concentración final de 1% de DMSO y después se incuba a 4°C durante 20 minutos. La reacción enzimática después se inicial al agregar una solución de sustrato PGH2 (Cayman chemical) de una concentración final 1 μ M y se incuba a 4°C durante 60 segundos. La reacción finaliza al agregar una solución de cloruro férrico (STREM CHEMICALS) y una sal de ácido cítrico (Wako Pure Chemical Industries) a una concentración final de 5 mg/ml y 250 mM, respectivamente. La PGE2 formada se cuantifica usando el kit HTRF (Cisbio International). Soluciones sin el compuesto de ensayo se usaron como controles positivos, y soluciones sin el compuesto de prueba y especímenes microsómicos se usaron como controles negativos. Se definió 100% de actividad como la producción de PGE2 en el control positivo menos la obtenida en el control negativo. El porcentaje de inhibición de la producción de PGE2 en concentraciones finales de 10 nM y 100 nM del compuesto de prueba se calcularon después o se determinaron los valores CI_{50} usando métodos convencionales.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de inhibición de producción de PGE2 y PGF2 α usando células A549 humanas

Un volumen de 100 μ l de medio RPMI (Sigma) que comprende FBS 10% y células A549 humanas se siembran en una placa de 96 pozos a 2 x 10⁴ células por pozo, y se incuban durante la noche. El medio después se separa y se lava con solución salina amortiguada con fosfato y se agrega a una solución de DMSO del compuesto de prueba o del medio RPMI que comprende FBS 3% con DMSO a una concentración final de DMSO 0.1%. Después de la incubación durante 60 minutos se agregó a la solución IL-1 β (5 ng/pozo, BioLegend). Después de la incubación a 37°C durante 24 horas, se cuantificó PGE2 en el medio usando el kit HTRF (Cisbio International) y también se cuantificó PGF2 α usando el kit EIA (Cayman chemical). Las soluciones sin el compuesto de prueba se usaron como controles positivos y las soluciones sin el compuesto de ensayo e IL-1 β se usaron como controles negativos. Se definió 100% de actividad como la producción de PGE2 y PGF2 α en el control positivo menos aquellos en el control negativo. Posteriormente se determinaron los valores CI₅₀ usando métodos estándar.

Los resultados de los ejemplos de prueba 1 y 2 se muestran en las tablas 25 a 31 ("-" en las tablas indica que no es aplicable).

Tabla 25

	ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de mPGES-1 (nM)	CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)	ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de mPGES-1 (nM)	CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)
5	1	1.5	4.5	31	1.6	5.5
	2	0.2	6.3	32	23.0	12.1
	3	1.2	0.7	33	18.0	41.4
	4	18.8	-	34	31.0	20.7
10	5	9.6	688	35	116	933
	6	1.3	0.6	36	1.4	1.7
	7	1.8	1.6	37	8.9	2.5
	8	3.9	11.3	38	5.7	7.5
	9	2.2	4.1	39	7.50	5.1
	10	10.0	31.2	40	19.1	60.2
15	11	2.9	3.4	41	1.0	13.7
	12	2.7	1.1	42	391	-
	13	2.0	505	43	2.3	13.5
	14	1.1	0.4	44	7.2	151
	15	5.6	7.8	45	1.2	37.6
	16	6.3	9.7	46	3.0	14.3
	17	17.0	1.6	47	8.0	8.5
20	18	84.7	52.4	48	3.3	4.0
	19	6.1	1.0	49	9.9	0.9
	20	<1.0	2.8	50	14.7	3.5
	21	3.8	68.0	51	5.0	112
	22	3.3	12.8	52	3.6	20.9
	23	5.2	1.5	53	2.6	1.8
25	24	57.1	46.4	54	9.5	6.2

25	3.9	8.6	55	1.3	1.8
26	1.6	2.3	56	23.6	183
27	10.0	4.4	57	19.8	5.7
28	1.9	5.8	58	5.9	5.9
29	4.5	6.7	59	34.2	24.4
30	5.5	2.6	60	6.7	10.4

5

Tabla 26

ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de mPGES-1 (nM)	CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)	ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de mPGES-1 (nM)	CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)
61	3.5	2.9	91	<1.0	5.1
62	2.4	3.6	92	5.4	4.2
63	1.0	13.7	94	10.0	9.2
64	1.4	1.9	95	1.2	2.7
65	2.2	3.6	97	0.7	5.3
66	0.2	4.0	98	9.0	1.6
67	3.7	5.1	99	1.3	4.1
68	6.7	2.0	100	1.0	1.9
69	3.8	2.1	101	4.7	8.1
70	4.3	1.0	102	3.1	20.7
71	0.1	0.6	103	2.7	4.0
72	6.2	11.5	104	99.9	80.6
73	1.2	3.3	105	1.3	11.1
74	1.3	15.6	106	175	884
75	71.1	260	107	10	399
76	2.4	5.2	108	11.1	20.6
77	1.1	1.0	109	2.04	119
78	10.4	9.8	111	5.5	40.6

10

15

20

25

5

79	1.0	3.4	112	12.9	91.1
80	1.1	5.2	113	1.2	20.2
81	14.9	0.3			
82	10.0	0.3			
83	1.5	5.3			
84	0.8	4.9			
85	8.6	6.0			
86	15.7	101			
87	4.7	72.0			
88	1.5	68.2			
89	3.5	20.7			
90	2.2	17.7			

10

Tabla 27

15

20

25

ejemplo	inhibición de mPGES-1 (%)		CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)
	10 nM	100 nM	
114	87	-	1.9
115	61	-	1.2
116	68	100	0.6
121	48	-	10.0
122	100	-	2.9
123	98	-	5.1
125	62	-	3.5
126	100	-	9.8
127	64	-	4.7
129	67	-	1.2
132	86	-	1.5
138	61	100	6.0
141	54	100	59.4
143	92	100	17.4
144	73	100	1.8

5	145	92	-	6.3
	147	85	-	0.9
	148	70	100	4.2
	149	94	-	3.2
	150	72	-	5.9
	151	100	-	14.3

Tabla 28

	ejemplo	inhibición de mPGES-1 (%)		CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)
		10 nM	100 nM	
10	152	58	-	7.6
	153	100	-	1.0
	154	58	89	17.6
	155	100	-	5.9
	156	63	86	7.1
15	157	100	-	14.6
	158	49	100	1.6
	159	55	100	9.1
	164	69	100	28.4
	165	80	96	8.6
20	167	60	85	1.0
	168	53	92	1.2
	171	-	100	9.6
	172	100		5.6
	173	54	86	6.7
25	174	85	86	1.9
	179	59	95	4.4
	180	75	-	40.6

188	68	-	102
189	80	-	23.6
192	70	90	31.4

Tabla 29

5	ejemplo	inhibición de mPGES-1 (%)		CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)
		10 nM	100 nM	
10	193	71	-	33.0
	194	62	83	0.7
	195	65	84	0.8
	196	60	78	2.0
	200	69	103	0.9
	201	85	97	20.1
	202	59	79	20.2
15	204	57	85	43.6
	207	59	-	303
	208	63	68	799
	209	76	90	38.4
	210	64	-	379
	211	84	-	65.8
	212	71	-	17.3
20	217	79	80	14.7
	219	74	93	1.0
	220	74	90	<1.0
	221	65	100	2.6
	222	61	-	3.3
	223	78	-	0.6
	224	83	-	<1.00

Tabla 30

	ejemplo	inhibición de mPGES-1 (%)		CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)
		10 nM	100 nM	
5	227	81	-	10.0
	228	77	-	12.9
	235	53	88	6.1
	246	78	89	3.5
	253	67	75	299
10	254	100	99	0.7
	256	88	98	0.3
	257	94	96	4.3
	258	84	100	3.2
	259	92	92	0.5
15	260	89	101	1.0
	261	95	100	1.4
	262	99	94	2.0
	263	89	85	0.3
	264	94	97	5.1
20	265	95	100	2.7
	270	64	88	3.5
	271	50	90	3.0
	275	66	91	3.9
	276	68	94	3.0
25	278	72	90	3.1

Tabla 31

ejemplo	inhibición de mPGES-1 (%)		CI ₅₀ de inhibición de la producción de PGE2 en células A549 (nM)
	10 nM	100 nM	
283	72	96	1.9
284	79	-	9.6
285	75	-	7.7

Ejemplo de prueba 3: Prueba de inhibición de producción de PGE2 usando sangre completa humana

Se llevó a cabo un ensayo con sangre completa humana de acuerdo con Brideau *et al.* (Inflamm. Res., vol. 45, p. 68, 1996). Se extrajo sangre venosa recién recolectada de voluntarios a tubos llenados con heparina. Estos sujetos no presentaban apariencia de síntomas inflamatorios externos y no habían ingerido algún NSAID durante por lo menos 7 días antes de la recolección de sangre. Se agregó una solución de DMSO del compuesto de prueba o DMSO (ambos con 0.25% de DMSO como concentración final) a la sangre y se incubó a 37°C durante 2 minutos. Posteriormente se agregó LPS bacteriana (*E. coli* serotipo 0111:B4 diluida en solución salina amortiguada con fosfato) a una concentración final de 100 µg/ml y se incubó a 37°C durante 24 h. Después de incubación durante 24 h la sangre se centrifugó a 2000 rpm durante 5 min a 4°C y PGE2 en el sobrenadante se cuantificó usando el kit HTRF (Cisbio International, producto de

catálogo #62P2APEC). Las soluciones sin el compuesto de prueba se usaron como controles positivos y las soluciones sin el compuesto de ensayo y LPS se usaron como controles negativos. Se definió 100% de actividad como la producción de PGE2 en el control positivo menos la producción de PGE2 en el control negativo. Después se determinaron valores CI_{50} usando métodos convencionales. El compuesto de la presente invención también inhibe la producción de PGE2 en sangre completa humana.

10 Ejemplo de prueba 4: Estudio farmacocinético en ratas

El compuesto de prueba se suspendió en una solución de metilcelulosa 0.5% para preparar una solución de dosis de 10 mg/5 ml. A ratas SD hembras, bajo condiciones de ayuno, se les administró por vía oral 10 mg/kg del compuesto de prueba y se recolectó sangre de la vena yugular a 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración. La sangre se centrifugó para separar el plasma y se determinó por HPLC la concentración en plasma del compuesto de prueba después de que el plasma fue desproteínizado.

20 Ejemplo de prueba 5: Evaluación del efecto de la supresión del gasto urinario en un modelo en cobayo de poliuria cargado con agua

El modelo de poliuria cargado con agua, usado habitualmente como un modelo para poliuria, se usó para

evaluar el efecto inhibidor de los compuestos de prueba sobre el gasto urinario de la siguiente manera. Se aclimataron cobayos Hartley hembra (Japan SLC Co., Ltd.) en jaulas metabólicas (Natsume Seisakusho Co., Ltd.) en una condición en ayuno desde la tarde de un día antes de la prueba. Al día siguiente, se administraron oralmente 20 ml/kg de agua destilada como una carga de agua, y posteriormente se colocaron a los cobayos de regreso en la jaula metabólica y se descargó en una computadora personal el gasto urinario total hasta 3 horas después de la carga de agua, por medio de una balanza electrónica (GX-200, A&D Corporation) y un sistema de recolección y análisis de datos (PowerLab^{MR}, ADInstruments), y se analizaron usando el programa de análisis (LabChart^{MR}, ADInstruments). Los compuestos de prueba se disolvieron en una solución de metilcelulosa 0.5% (vehículo) o vehículo solamente se administró por vía oral inmediatamente antes de la carga de agua, dependiendo de la cinética del compuesto. Con base en el gasto urinario total a las 3 horas después de la administración de los grupos de compuesto de prueba y de vehículo, se calculó el porcentaje de inhibición del gasto urinario del grupo de compuesto de prueba (%) en relación al gasto urinario del grupo con vehículo.

Tabla 32

ejemplo	supresión (%)
ejemplo 59	21.2
ejemplo 88	34.5
ejemplo 69	57.8
ejemplo 70	25.1
ejemplo 125	58.0
ejemplo 276	35.1

5

Ejemplo de prueba 6: Evaluación del efecto de la supresión de volumen urinario en un modelo de poliuria cargado con agua en mono

El efecto de supresión de volumen urinario de los
10 compuestos de prueba se evaluó en un modelo de poliuria
cargado con agua usando monos, cuya función urinaria se
considera que es más similar a la de los humanos. Se
sometieron a ayuno macacos hembra desde la tarde un día antes
de la prueba. Después de administración oral de 50 ml/kg de
15 agua destilada como carga de agua al día siguiente como
aclimatación, los monos se colocaron en jaulas metabólicas y
el gasto urinario total a las 6 horas después de la carga de
agua se descargó en el sistema de computadora para
adquisición de datos por medio de una balanza electrónica
20 (GX-6100R, A&D Corporation) y se analizó (programa: Data
Sciences International, programa de análisis: NOTOCORD
SYSTEMS). La aclimatación se llevó a cabo tres veces en
total. La evaluación de los compuestos de prueba se llevó a
cabo de la misma manera que para la aclimatación, y los
25 compuestos de prueba se disolvieron en solución de

metilcelulosa 0.5% (vehículo) o vehículo solamente se administró por vía oral ya sea 2 horas antes o inmediatamente antes de la carga de agua, dependiendo de la cinética de los compuestos.

5 Ejemplo de prueba 7: Evaluación de concentración de sodio en plasma en modelo de poliuria cargado con agua en ratas

Se usó el modelo poliuria cargado con agua de rata para evaluar el efecto de los compuestos de prueba para
10 disminuir las concentraciones de sodio en plasma. Se sometieron a ayuno ratas SD hembra (Japan SLC Co., Ltd.) desde la tarde un día antes de la prueba. A las 2 o 3 horas después de la administración oral de 25 ml/kg de agua destilada como carga de agua, se recolectó sangre usando una
15 jeringa heparinizada. Se obtuvo plasma por centrifugación de la sangre resultante a 4°C durante 10 minutos a 1000 rpm. La concentración de sodio en plasma se midió usando un analizador de electrolitos completamente automatizado (PVA-EXII, A&T). Los compuestos de prueba se disolvieron en
20 solución de metilcelulosa 0.5% (vehículo) o se administró solamente vehículo por vía oral ya sea a las 2 horas antes o inmediatamente antes de la carga de agua, dependiendo de la cinética de los compuestos.

Desmopresina, un medicamento existente para el
25 tratamiento de poliuria nocturna se sabe que provoca

hiponatremia como un efecto secundario. En este estudio, examinamos el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la concentración de sodio en plasma y encontramos que los compuestos no tienen efecto sobre la
5 concentración de sodio en plasma incluso cuando se exponen a cuatro veces la dosis eficaz de medicamento.

Formulación 1: tableta de 80 mg para administración oral

	Compuesto del ejemplo 1	5.0 mg
	Almidón de maíz	46.6 mg
10	Celulosa, cristalina	24.0 mg
	Metilcelulosa	4.0 mg
	Estearato de magnesio	0.4 mg

El polvo mezclado en esta relación se comprime en tabletas para formar una tableta para administración oral por
15 el método habitual.

Aplicabilidad Industrial

Los compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que presentan actividad inhibidora de mPGES-1 y son aplicables en la
20 elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades que involucran mPGES-1.