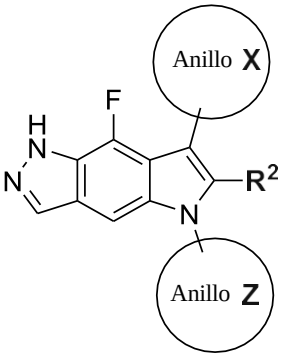


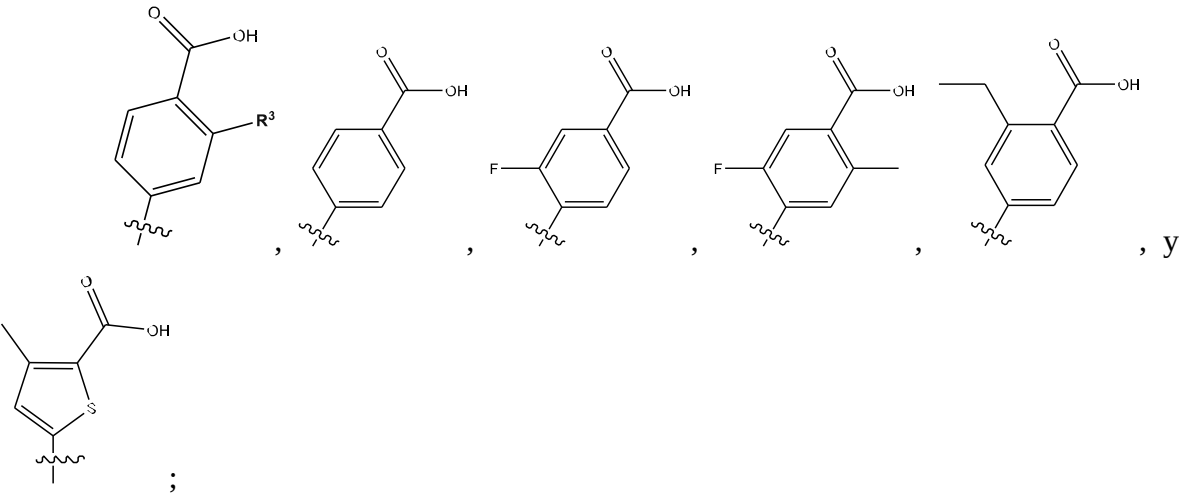
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un compuesto de Fórmula I:

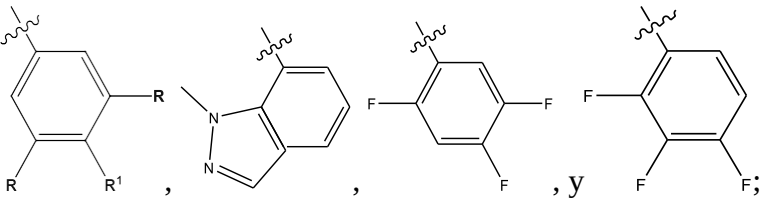


(I)

un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, tautómero o derivado deuterado, en donde: el **Anillo X** se selecciona de:



el **Anillo Z** se selecciona de:

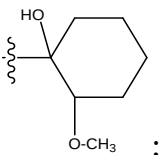
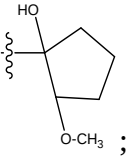
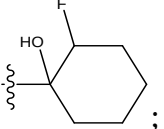
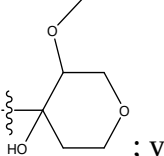
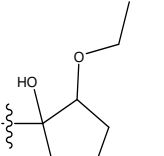


cada **R** se selecciona independientemente de: F, H, Cl, -CH₃, -OCH₃, y -OCD₃;

R¹ es H o F;

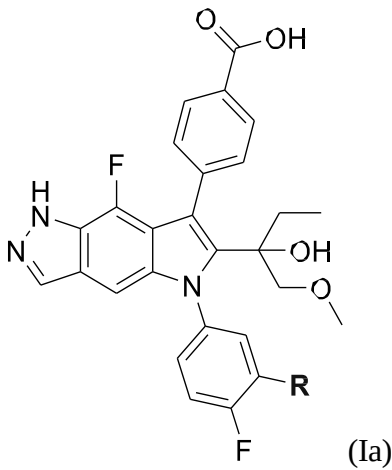
R² se selecciona de:

- , en donde
 - o uno de X, Y y Z es -OH;
 - o uno de X, Y y Z se elige de -CH₂CH₃ y ciclopropilo; y
 - o uno de X, Y y Z se elige de -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O-ciclopropilo, y -CH₂O-isopropilo;

-  ;
-  ;
-  ;
-  ; y
-  ; y

R³ se elige entre H y -CH₃.

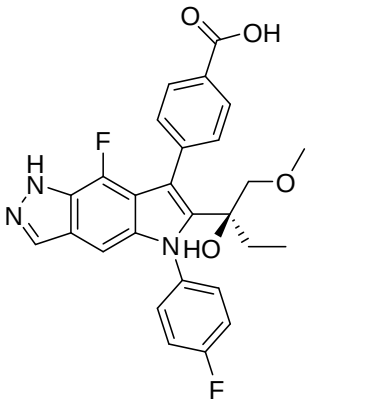
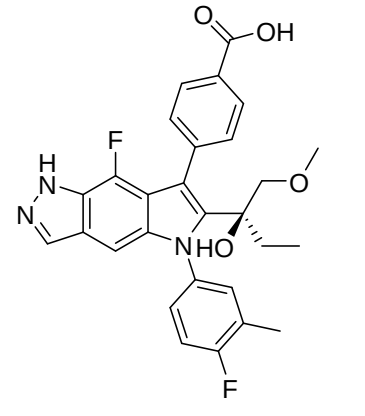
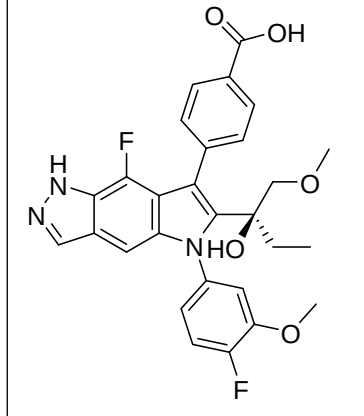
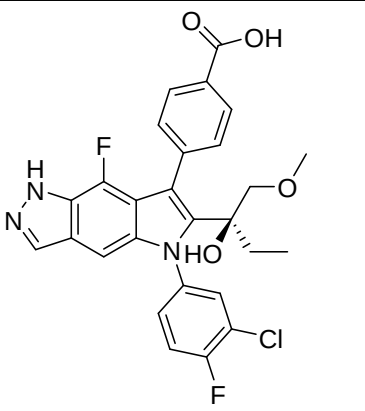
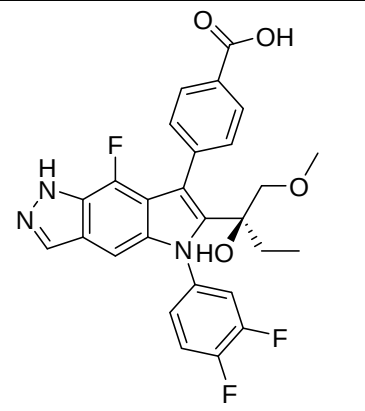
2. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula I se selecciona de compuestos de la Fórmula Ia:



tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, tautómeros y derivados deuterados anteriores, en donde **R** se selecciona de F, H, Cl, -CH₃ y -OCH₃.

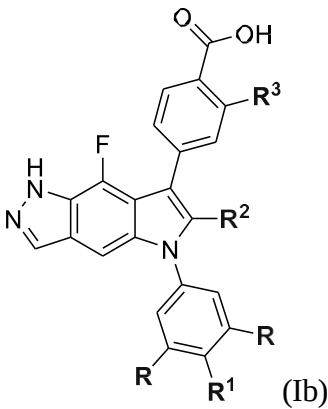
3. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula Ia se selecciona de:

Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
-------------	-------------	-------------

		
Compuesto 4	Compuesto 5	
		

tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

4. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula I se selecciona de compuestos de la Fórmula Ib:



tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, tautómeros y derivados deuterados anteriores, en donde:

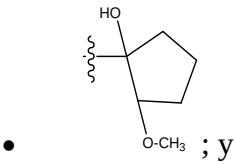
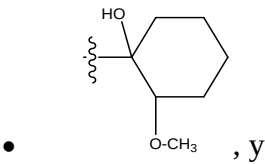
cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, OCH₃ y OCD₃;

R¹ es H o F;

R² se selecciona de

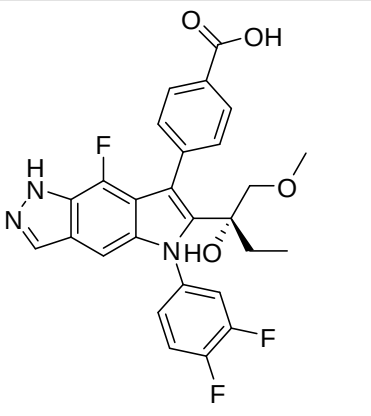
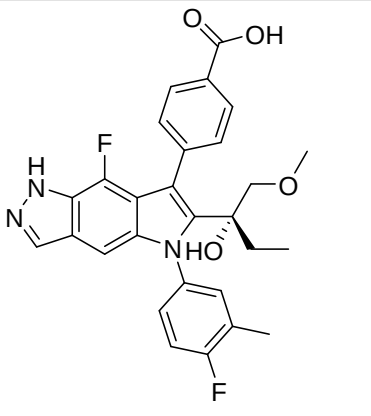
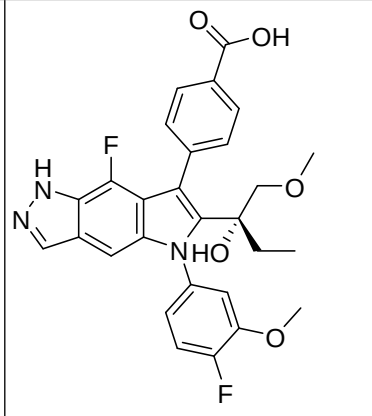
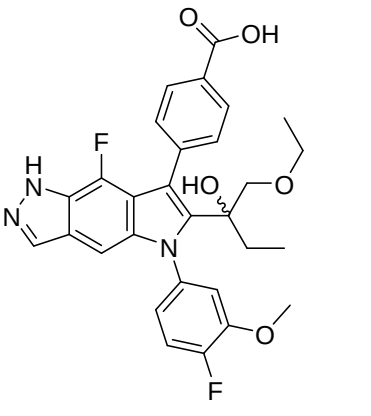
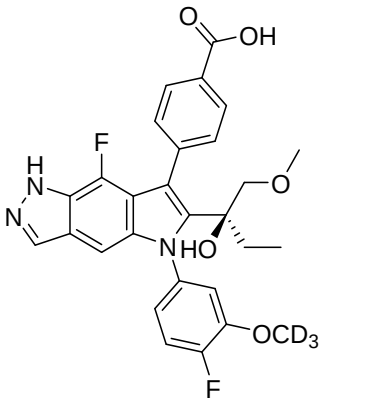
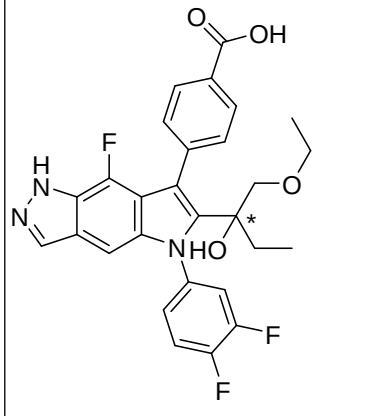
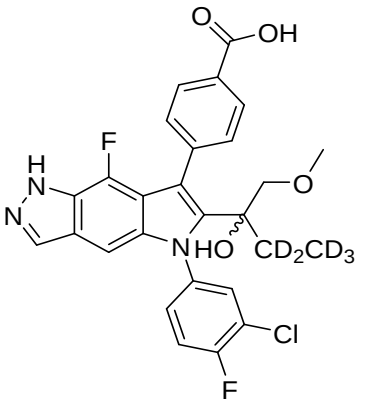
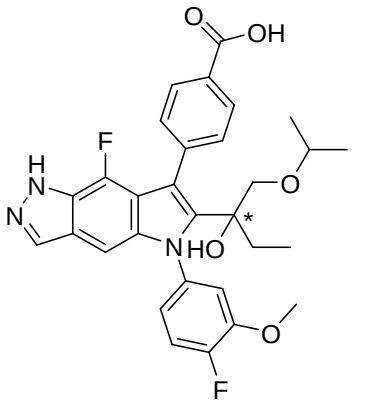
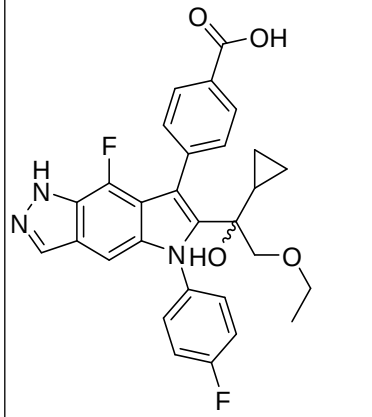
-  , en donde
 - uno de X, Y y Z es -OH;

- uno de X, Y y Z se elige de CH₂CH₃ y ciclopropilo;
- y uno de X, Y y Z se elige de -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O- ciclopropilo, y -CH₂O-isopropilo; y

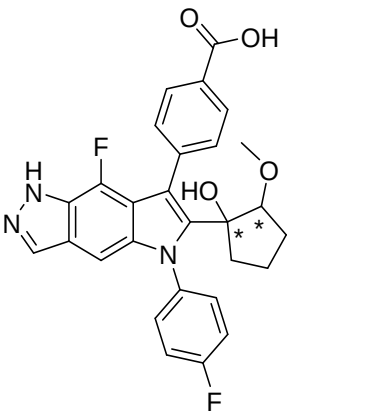
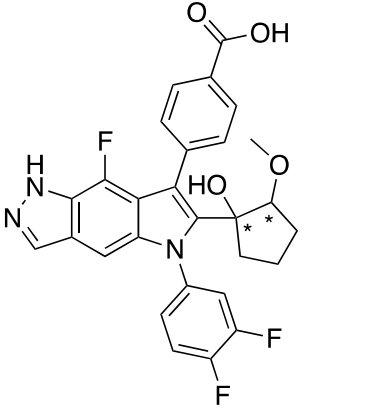
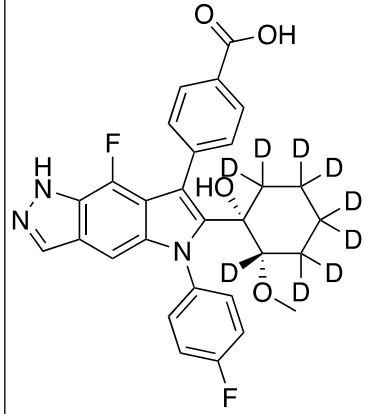
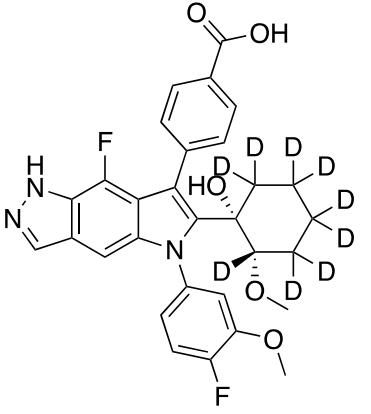
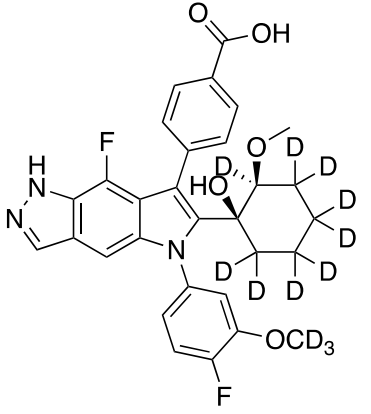
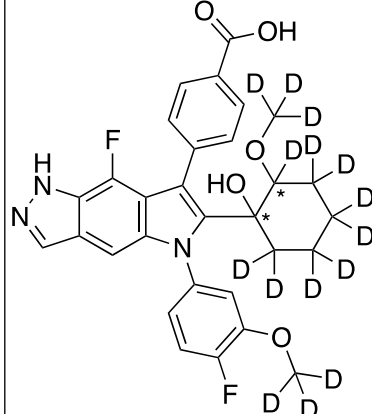
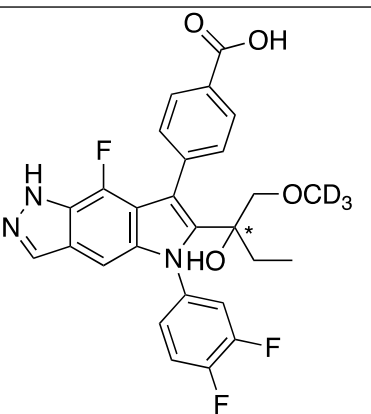
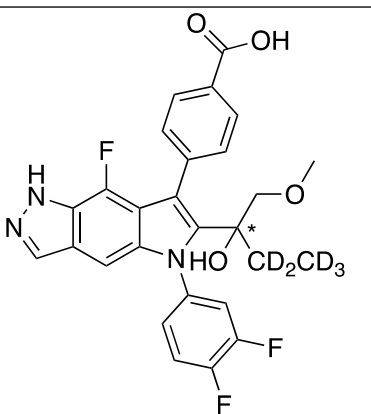
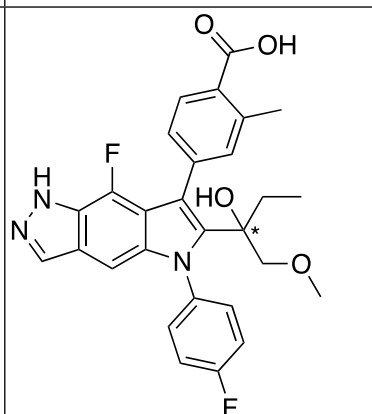
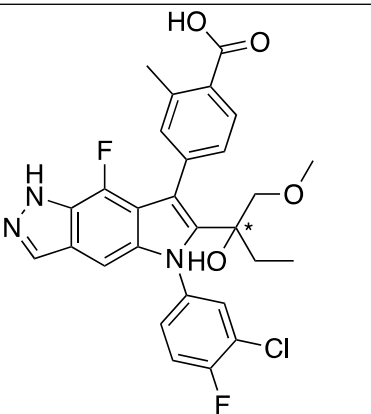
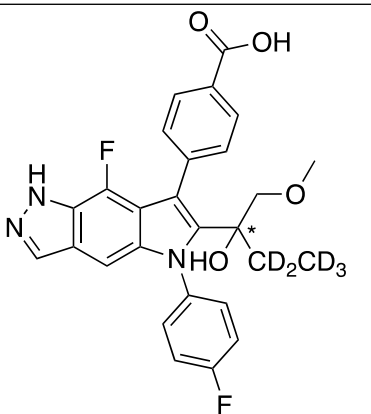
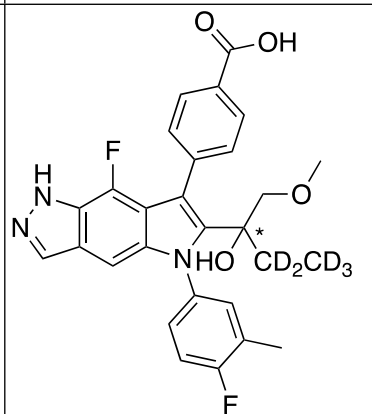


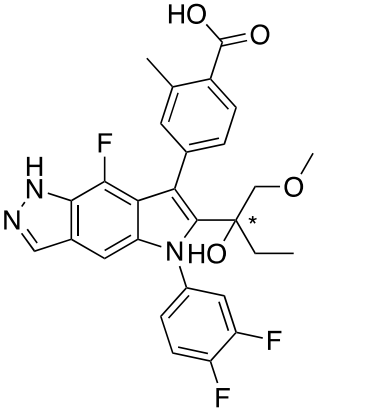
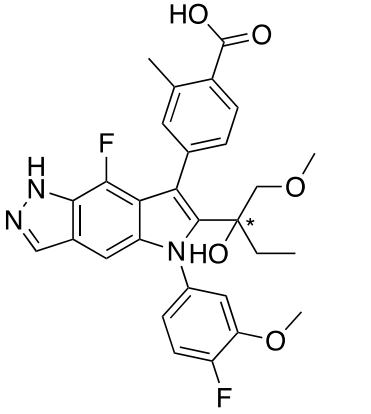
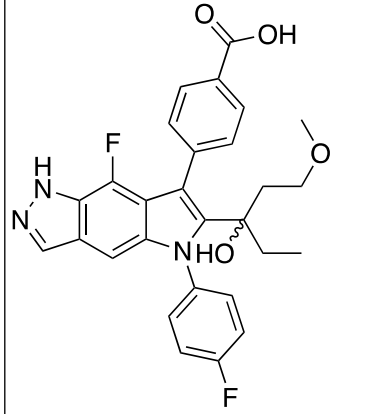
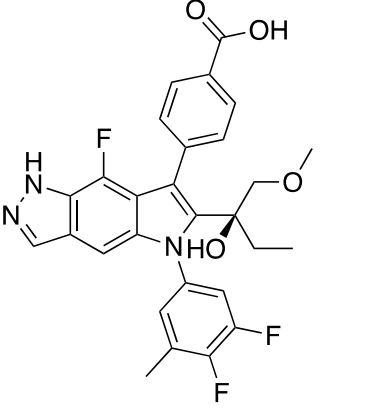
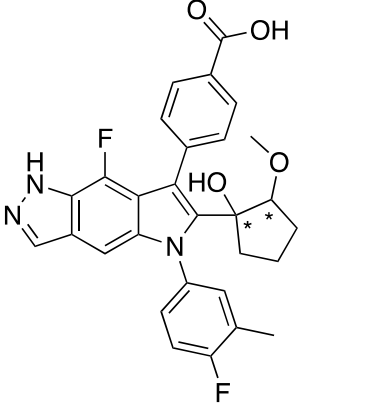
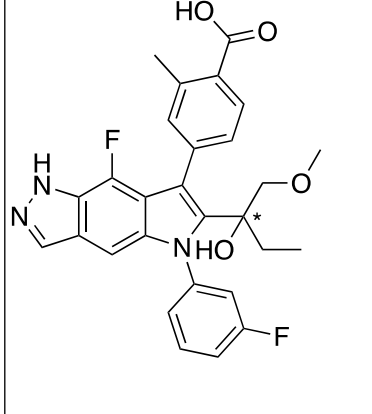
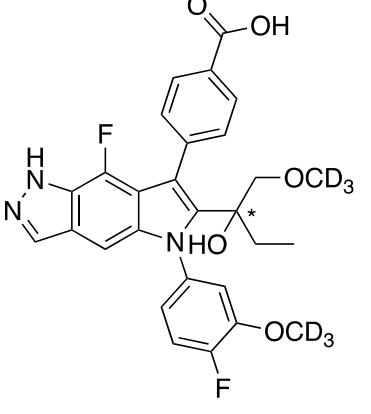
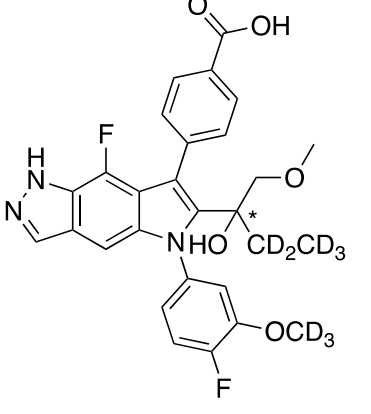
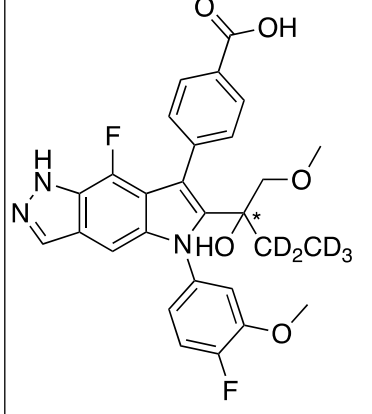
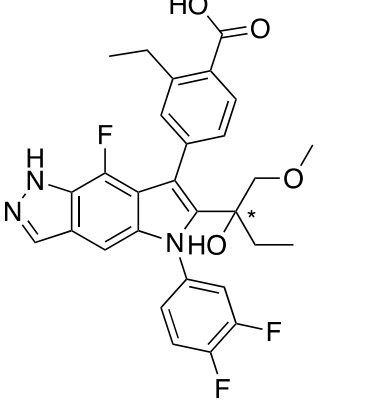
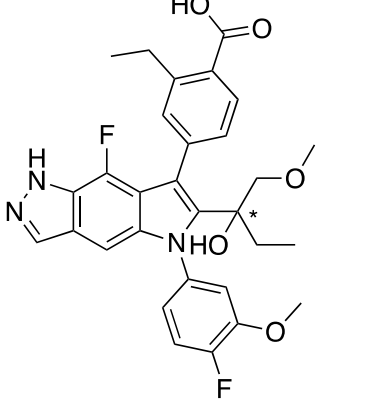
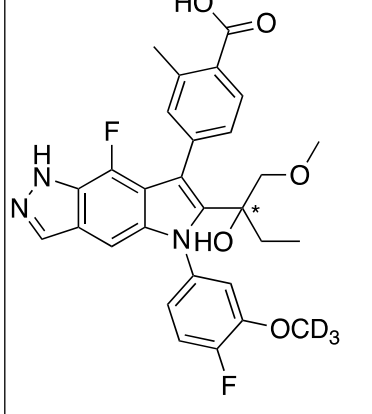
R³ se elige entre H y CH₃.

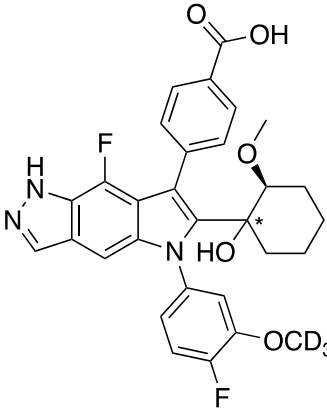
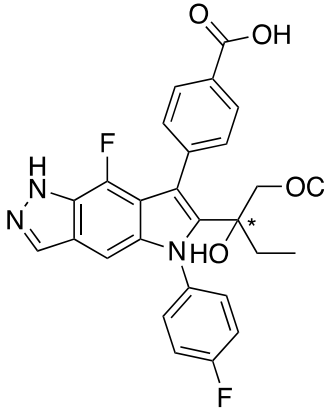
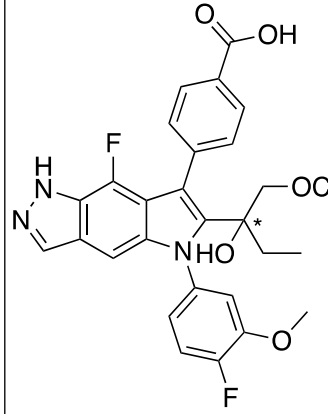
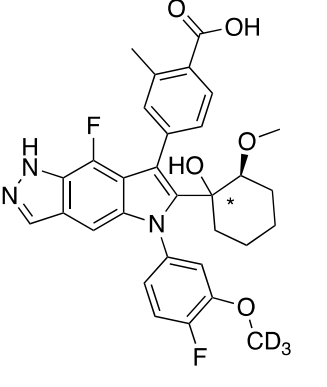
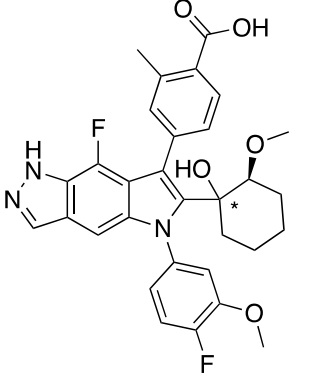
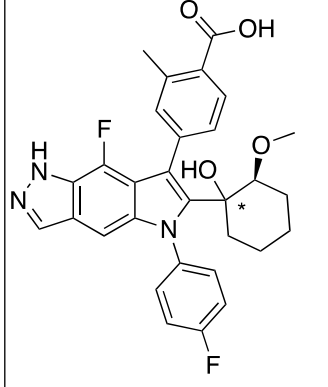
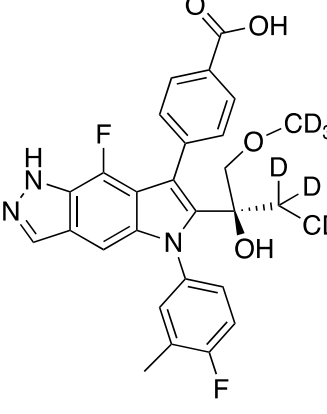
5. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el compuesto de la Fórmula Ib se selecciona de:

Compuesto 6	Compuesto 7	Compuesto 8
		
Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11
		
Compuesto 12	Compuesto 13	Compuesto 14
		

Compuesto 15	Compuesto 16	Compuesto 17
Compuesto 18	Compuesto 19	Compuesto 20
Compuesto 21	Compuesto 22	Compuesto 23
Compuesto 24	Compuesto 25	Compuesto 26

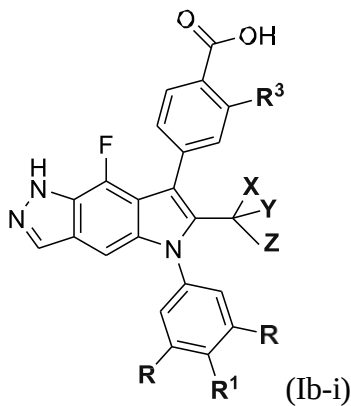
Compuesto 27	Compuesto 28	Compuesto 29
		
Compuesto 30	Compuesto 31	Compuesto 32
		
Compuesto 33	Compuesto 34	Compuesto 35
		
Compuesto 36	Compuesto 37	Compuesto 38
		

Compuesto 39	Compuesto 40	Compuesto 41
		
Compuesto 42	Compuesto 43	Compuesto 44
		
Compuesto 45	Compuesto 46	Compuesto 47
		
Compuesto 48	Compuesto 49	Compuesto 50
		

Compuesto 51	Compuesto 52	Compuesto 53
		
Compuesto 54	Compuesto 55	Compuesto 56
		
Compuesto 57		
		

tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

6. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el compuesto de la Fórmula Ib se selecciona de compuestos de la Fórmula Ib-i:



y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados, en donde:

cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, OCH₃ y OCD₃;

R¹ es H o F;

X, Y y Z se definen de la siguiente manera:

- uno de X, Y y Z es -OH;
- uno de X, Y y Z se elige de CH₂CH₃ y ciclopropilo;
- uno de X, Y y Z se elige de -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -

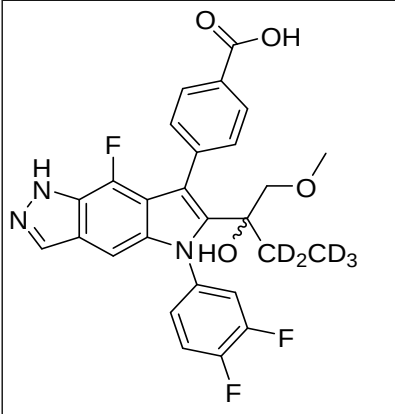
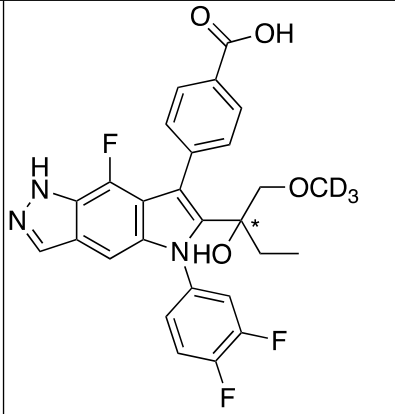
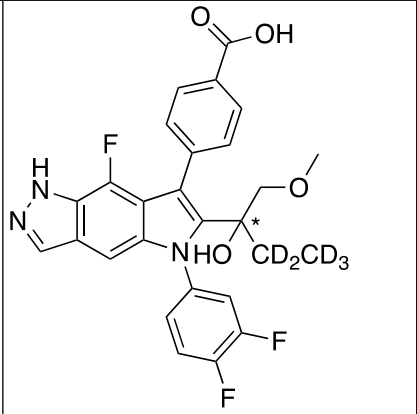
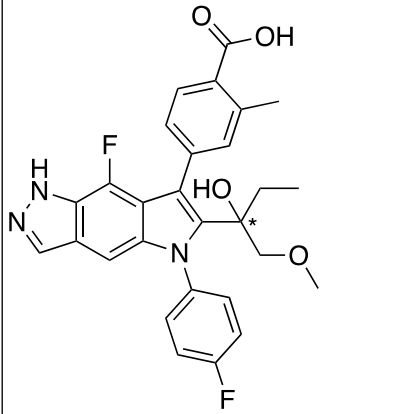
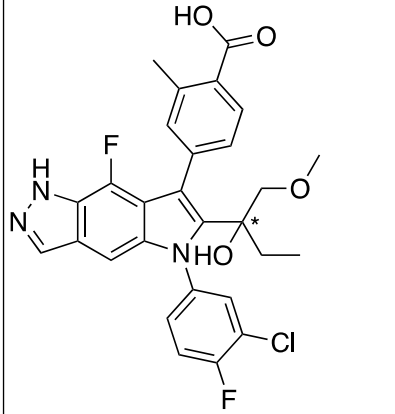
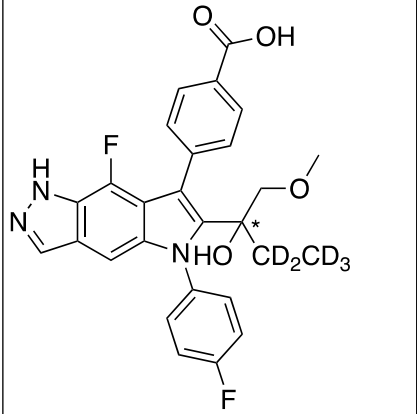
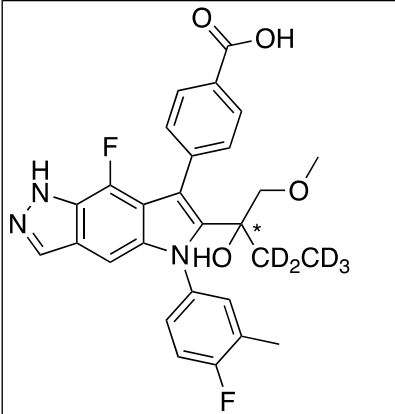
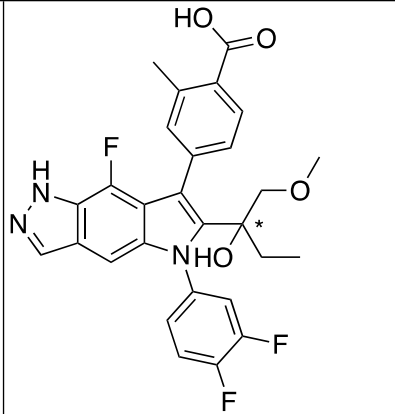
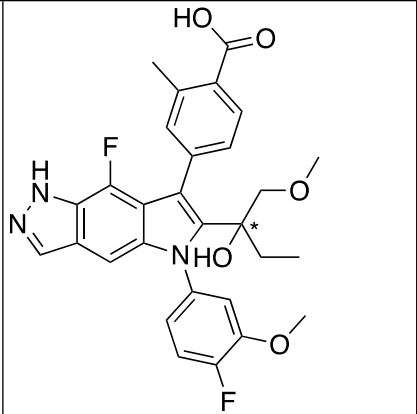
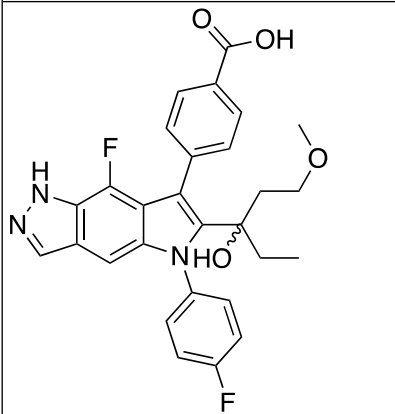
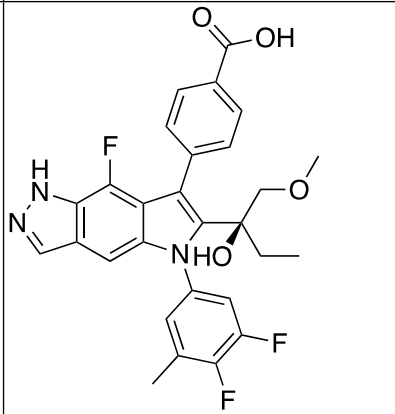
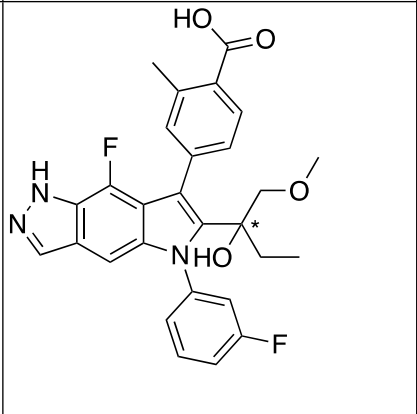
CH₂O-ciclopropilo, y -CH₂O-isopropilo; y

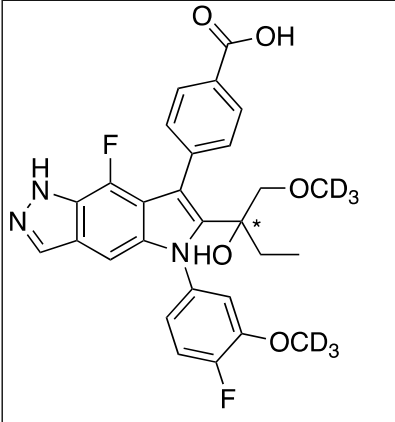
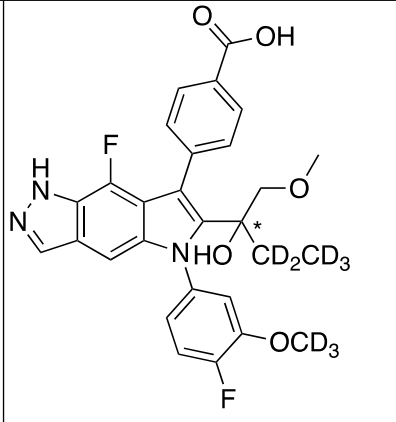
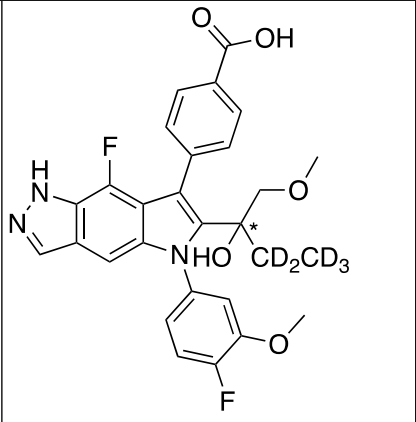
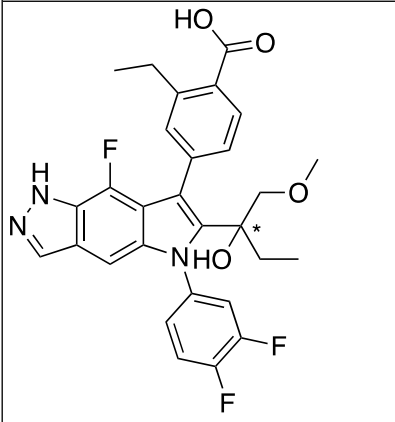
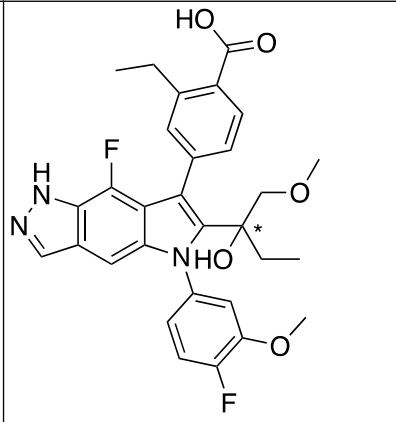
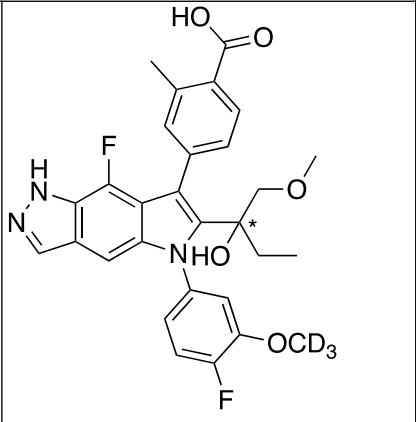
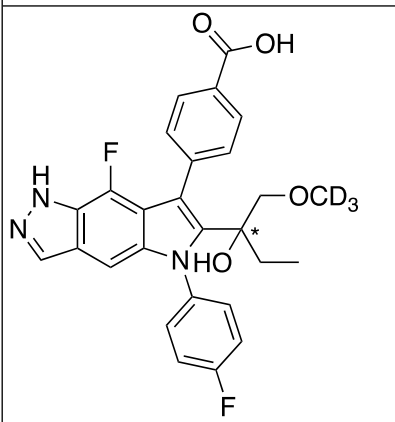
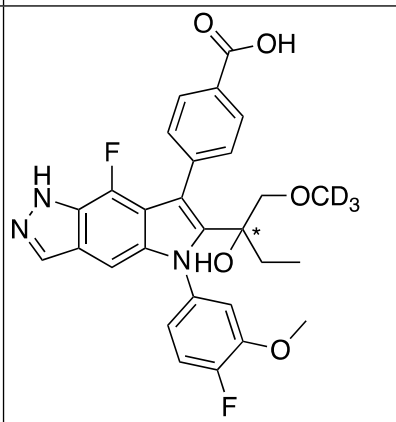
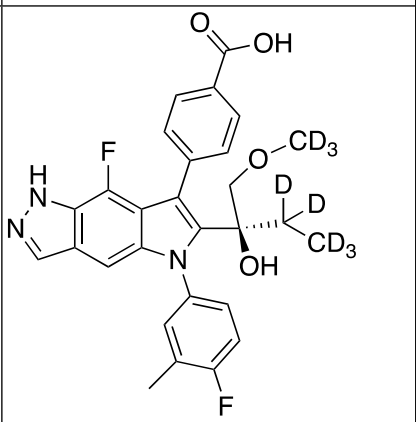
R³ se elige entre H y -CH₃.

7. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde el compuesto de la Fórmula Ib-i se selecciona de:

Compuesto 6	Compuesto 7	Compuesto 8
Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11

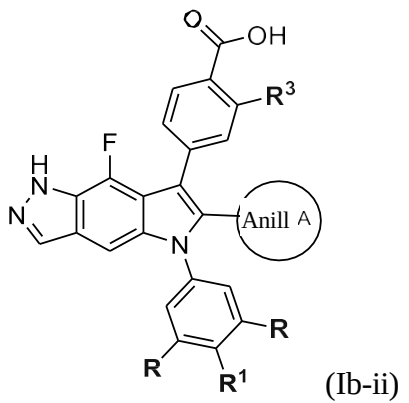
Compuesto 12	Compuesto 13	Compuesto 14
Compuesto 15	Compuesto 16	Compuesto 17
Compuesto 18	Compuesto 19	Compuesto 20
Compuesto 21	Compuesto 22	Compuesto 23

Compuesto 21	Compuesto 33	Compuesto 34
		
Compuesto 35	Compuesto 36	Compuesto 37
		
Compuesto 38	Compuesto 39	Compuesto 40
		
Compuesto 41	Compuesto 42	Compuesto 44
		

Compuesto 45	Compuesto 46	Compuesto 47
		
Compuesto 48	Compuesto 49	Compuesto 50
		
Compuesto 52	Compuesto 53	Compuesto 57
		

tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

8. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el compuesto de la Fórmula Ib se selecciona de compuestos de la Fórmula Ib-ii:

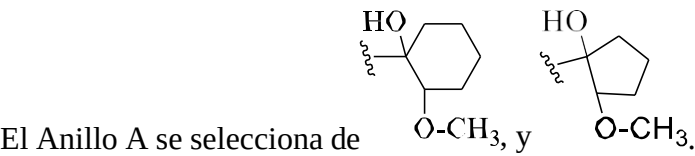


y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados, en donde:

cada **R** se selecciona independientemente de F, H, Cl, CH₃, OCH₃ y OCD₃;

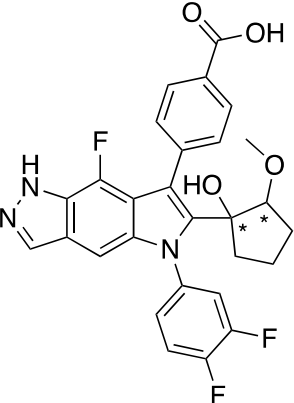
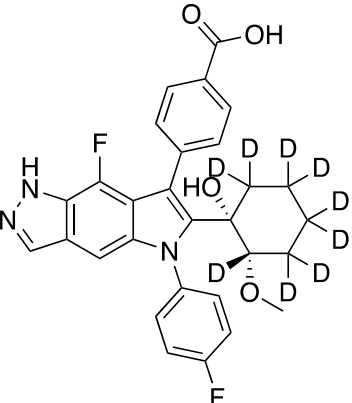
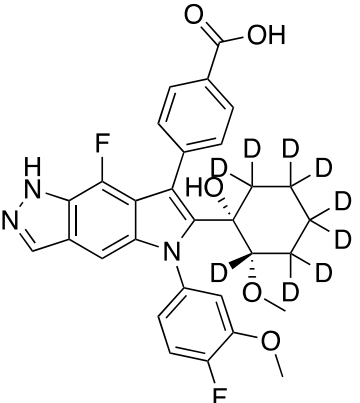
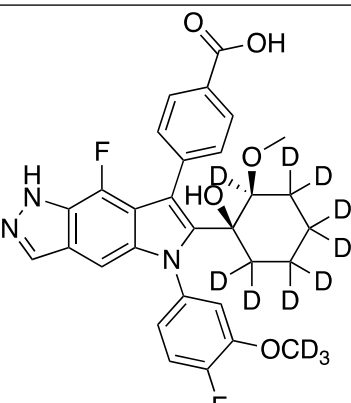
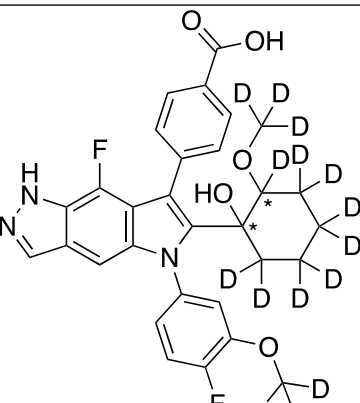
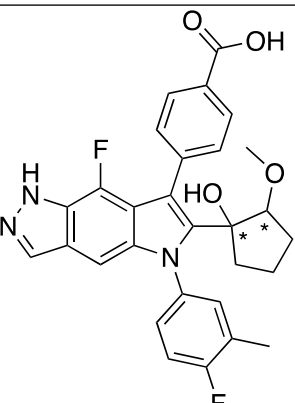
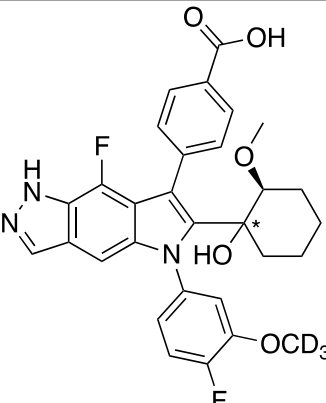
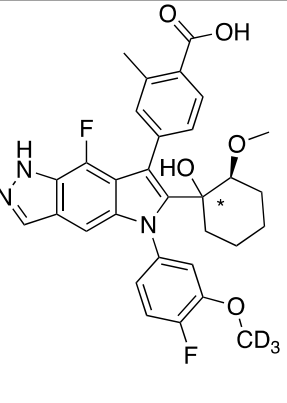
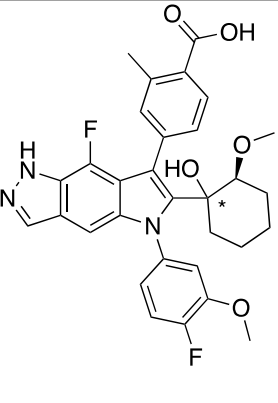
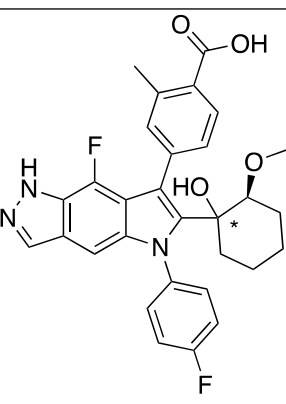
R¹ es H o F;

R³ se elige de H y CH₃; y



9. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde el compuesto de la Fórmula Ib-ii:

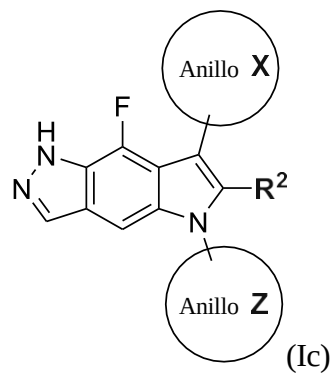
Compuesto 22	Compuesto 23	Compuesto 24
Compuesto 25	Compuesto 26	Compuesto 27

Compuesto 28	Compuesto 29	Compuesto 30
		
Compuesto 31	Compuesto 32	Compuesto 43
		
Compuesto 51	Compuesto 54	Compuesto 55
		
Compuesto 56		
		

tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

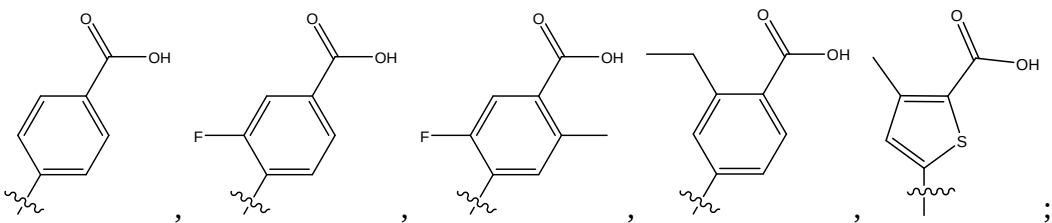
10. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el compuesto de la Fórmula I se selecciona de

compuestos de la Fórmula Ic:

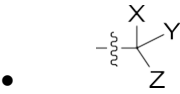
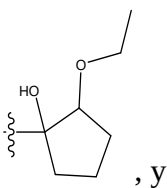
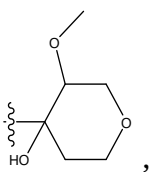
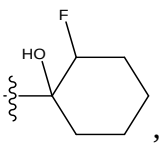


y tautómeros de estos, derivados deuterados de aquellos compuestos o tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, tautómeros y derivados deuterados anteriores, en donde:

El **Anillo X** se selecciona de:

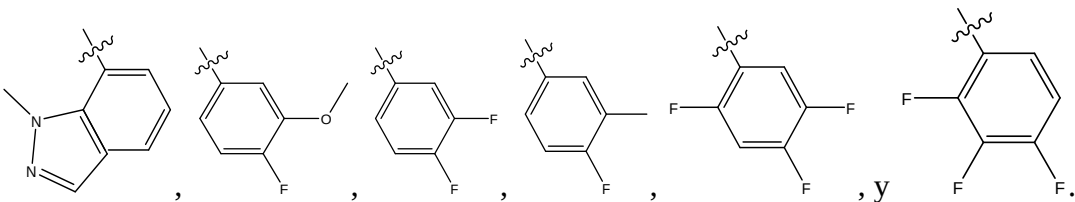


R² se selecciona de;



- **Z**, en donde
 - uno de X, Y y Z es -OH;
 - uno de X, Y y Z es -CH₂CH₃; y
 - y uno de X, Y y Z se elige de -CH₂OCH₃, y -CH₂OCH₂CH₃; y

el **Anillo Z** se selecciona de:



11. El compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable

de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde los compuestos de la Fórmula Ic se seleccionan de:

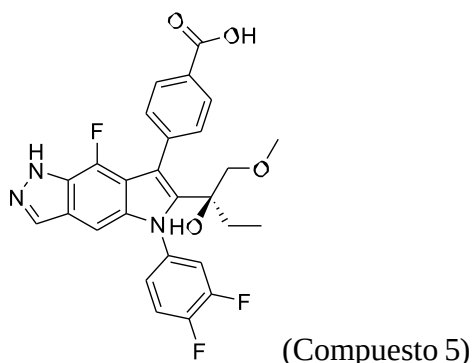
Compuesto 58	Compuesto 59	Compuesto 60
Compuesto 61	Compuesto 62	Compuesto 63
Compuesto 64	Compuesto 65	Compuesto 66
Compuesto 67		

tautómeros de aquellos compuestos, derivados deuterados de aquellos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos, tautómeros y derivados deuterados.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, tautómero,

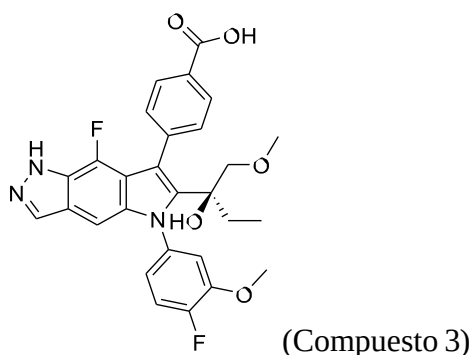
derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Una forma sustancialmente cristalina del compuesto 5



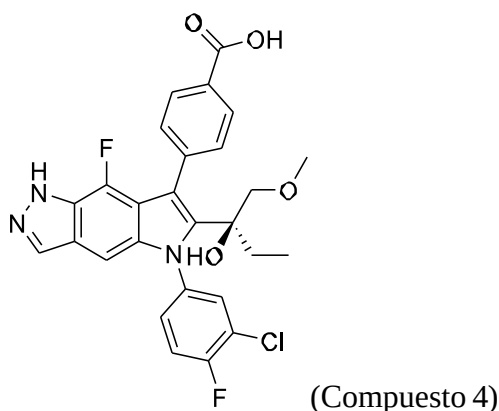
seleccionada de la forma A de monohidrato en forma libre del compuesto 5, la forma A en forma libre del compuesto 5, la forma B en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato de NPA en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato de EtOH en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato hidrato MeOH en forma libre del compuesto 5, la forma A de solvato DCM en forma libre del compuesto 5 y la forma A de solvato heptano EtOAc en forma libre del compuesto 5.

14. Una forma sustancialmente cristalina del compuesto 3



seleccionada de la forma A en forma libre del compuesto 3, la forma B en forma libre del compuesto 3, la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 3, la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 3, la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 3 y la forma A de solvato MTBE en forma libre del compuesto 3.

15. Una forma sustancialmente cristalina del compuesto 4

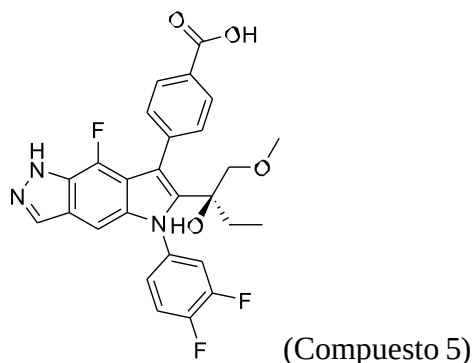


seleccionada de la forma A en forma libre del compuesto 4, la forma B en forma libre del compuesto 4, la forma C en forma libre del compuesto 4, la forma D en forma libre del

compuesto 4, la forma A de hidrato en forma libre del compuesto 4, la forma B de hidrato en forma libre del compuesto 4 y la forma C de hidrato en forma libre del compuesto 4.

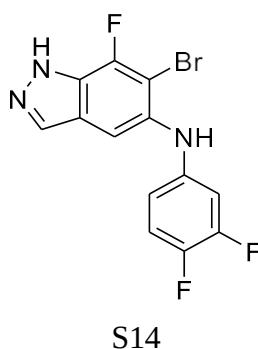
16. Una composición farmacéutica que comprende la forma sustancialmente cristalina de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15, y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un proceso para preparar ácido (S)-4-(5-(3,4-difluorofenil)-8-fluoro-6-(2-hidroxi-1-met-oxibutan-2-il)-1,5-dihidropirrolo[2,3-f]indazol-7-il)benzoico (Compuesto 5)

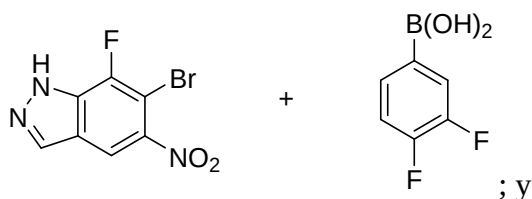


en donde el proceso comprende las etapas de

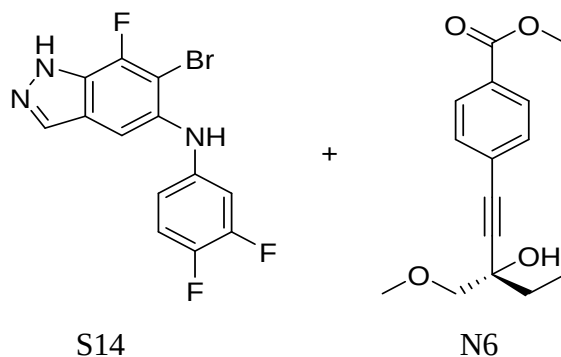
(a) preparación del intermedio S14



mediante acoplamiento reductivo de

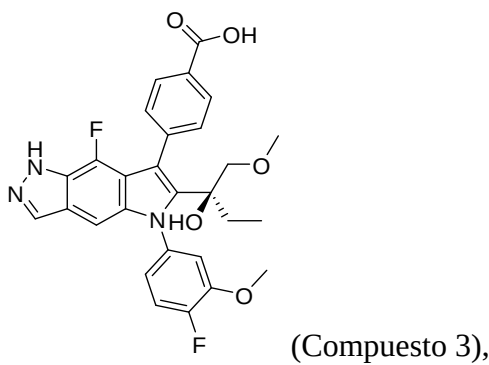


(b) reacción del intermedio S14 con el reactivo N6



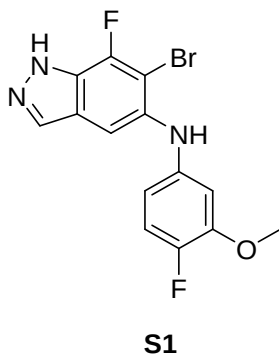
a través de anillación de Larock para proporcionar el Compuesto 5.

18. Un proceso para la preparación del Compuesto 3

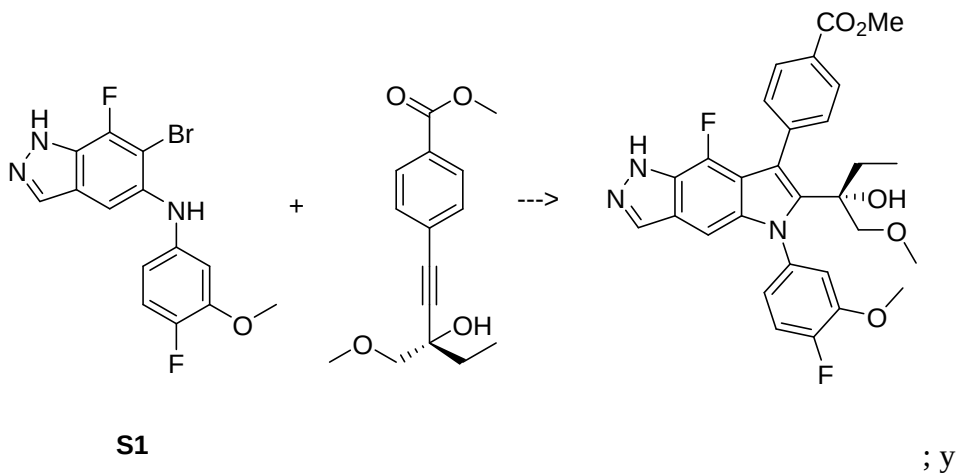


que comprende las etapas de

(a) reaccionar 6-bromo-7-fluoro-5-yodo-1*H*-indazol con 4-fluoro-3-metoxianilina mediante acoplamiento de Buchwald para producir el intermedio S1



(b) reaccionar el intermedio S1 con el reactivo mediante anillación de Larock para producir ((*S*)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5- dihidropirrol-2-il)indazol-7-il)benzoato de metilo:



(c) someter ((*S*)-4-(8-fluoro-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-6-(2-hidroxi-1-metoxibutan-2-il)-1,5- dihidropirrol-2-il)indazol-7-il)benzoato de metilo a hidrólisis de éster para producir el Compuesto 3.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminan las Reivindicaciones 13 a 15 y 20 a 22;
- las nuevas Reivindicaciones 13 a 18, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 16 a 19, 23 y 24, respectivamente;
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.