

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 830**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 5/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07821145 .5**
96 Fecha de presentación: **10.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2081910**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54 Título: **Nuevos compuestos**

30 Prioridad:
13.10.2006 GB 0620385

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

73 Titular/es:
**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY
AVENUE
GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:
**BIGGADIKE, Keith;
COOPER, Anthony William James;
HOUSE, David;
MACDONALD, Simon John Fawcett;
SKONE, Philip Alan y
WEINGARTEN, Gordon Gad**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 830 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos

La presente invención se refiere a compuestos no esteroides y a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y la preparación de dichas composiciones, a productos intermedios y al uso de los compuestos para la preparación de un medicamento para tratamiento terapéutico, en particular para el tratamiento de la inflamación y/o de enfermedades alérgicas.

Los receptores nucleares son una clase de proteínas relacionadas estructuralmente, involucradas en la regulación de la expresión génica. Los receptores de hormonas esteroides son un subconjunto de esta familia, cuyos ligandos naturales comprenden típicamente esteroides endógenos, tales como el estradiol (el receptor de estrógeno), la progesterona (el receptor de progesterona) y el cortisol (el receptor de glucocorticoides). Los ligandos sintéticos para estos receptores tienen un papel importante en la salud humana, en particular el uso de agonistas de glucocorticoides para tratar una amplia gama de enfermedades inflamatorias.

Los glucocorticoides ejercen sus acciones en el receptor de glucocorticoides (GR) a través de al menos dos mecanismos intracelulares, la transactivación y la transrepresión (véase: Schacke, H., Docke, W-D. & Asadullah, K. (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**:23-43; Ray, A., Siegel, M.D., Prefontaine, K.E. & Ray, P. (1995) *Chest* **107**:139S; y König, H., Ponta, H., Rahmsdorf, H.J. & Herrlich, P. (1992) *EMBO J* **11**:2241-2246). La transactivación implica la unión directa del receptor de glucocorticoides a distintos elementos de respuesta (GREs) de ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de los promotores de genes, generalmente, pero no siempre, aumentando la transcripción del producto génico aguas abajo. Recientemente, se ha mostrado que el GR también puede regular la expresión génica a través de una vía adicional (transrepresión) en la que el GR no se une directamente al ADN. Este mecanismo implica la interacción del GR con otros factores de transcripción, en particular NFκB y AP1, lo que lleva a la inhibición de su actividad pro-transcripcional (Schacke, H., Docke, W-D. & Asadullah, K. (2002) *Pharmacol and Therapeutics* **96**:23-43; y Ray, A., Siegel, M.D., Prefontaine, K.E. & Ray, P. (1995) *Chest* **107**:139S). Muchos de los genes implicados en la respuesta inflamatoria se activan a través de la transcripción mediante las rutas de NFκB y de AP1 y, por lo tanto, la inhibición de esta ruta a través de los glucocorticoides puede explicar su efecto antiinflamatorio (véase: Barnes, P.J. & Adcock, I. (1993) *Trend Pharmacol Sci* **14**: 436-441; Cato, A.C. & Wade, E. (1996) *Bioessays* **18**: 371-378).

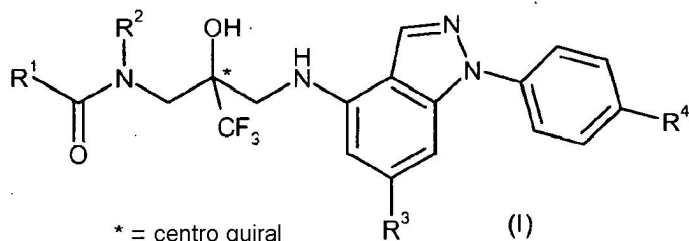
A pesar de la eficacia de los glucocorticoides en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, una cantidad de efectos secundarios están asociados con incrementos patológicos en cortisol endógeno o el uso de glucocorticoides exógenos, y en particular administrados de forma sistémica. Estos incluyen la disminución de la densidad mineral ósea (Wong, C.A., Walsh, L.J., Smith, C.J. y col. (2000) *Lancet* **355**:1399-1403), la ralentización del crecimiento (Allen, D.B. (2000) *Allergy* **55**: supl 62, 15-18), cardenales en la piel (Pauwels, R.A., Lofdahl, C.G., Latinen, L.A. y col. (1999) *N Engl J Med* **340**:1948-1953), desarrollo de cataratas (Cumming, R.G., Mitchell, P. & Leeder, S.R. (1997) *N Engl J Med* **337**:8-14) y la desregulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa (Faul, J.L., Tormey, W., Tormey, V. & Burke, C. (1998) *BMJ* **317**:1491; y Andrews, R.C. & Walker, B.R. (1999) *Clin Sci* **96**:513-523). Los efectos secundarios son suficientemente graves a menudo para limitar la dosis de glucocorticoides que se puede utilizar para tratar la patología subyacente, lo que conduce a una eficacia reducida del tratamiento.

Actuales glucocorticoides conocidos han mostrado ser útiles en el tratamiento de la inflamación, el rechazo de tejidos, la autoinmunidad, enfermedades malignas, tales como leucemias y linfomas, síndrome de Cushing, fiebre reumática, poliarteritis nudosa, poliarteritis granulomatosa, la inhibición de líneas de células mieloides, la proliferación inmune/apoptosis, la supresión y la regulación del eje HPA, la hipercortisolemia, la modulación del equilibrio de las citocinas Th1/Th2, la enfermedad renal crónica, el accidente cerebrovascular y la lesión de la médula espinal, la hipercalcemia, la hiperglucemia, la insuficiencia suprarrenal aguda, la insuficiencia suprarrenal primaria crónica, la insuficiencia suprarrenal secundaria, la hiperplasia suprarrenal congénita, el edema cerebral, la trombocitopenia y el síndrome de Little.

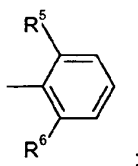
Los glucocorticoides son especialmente útiles en estados patológicos que implican una inflamación sistémica, tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener, la arteritis de células gigantes, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la rinitis estacional, la rinitis alérgica, la rinitis vasomotora, la urticaria, el edema angioneurótico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la tendinitis, la bursitis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la hepatitis crónica activa autoinmune, el trasplante de órganos, la hepatitis y la cirrosis. Los glucocorticoides también se han utilizado como inmunostimulantes y represores y como agentes para parar restañar heridas y para la reparación de tejidos.

Los glucocorticoides también han encontrado uso en el tratamiento de enfermedades tales como alopecia inflamatoria del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, lupus eritematoso discoide, quistes inflamados, dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, herpes gestacional, fascitis eosinofílica, policondritis recidivante, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangiomas capilares, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, liquen plano, dermatitis exfoliativa, eritema nudoso, acné, hirsutismo, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y linfoma cutáneo de linfocitos T.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en donde R¹ es tienilo o



- 5 R² es etilo o n-propilo; R³ es hidrógeno o metilo; R⁴ es hidrógeno o flúor; R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, flúor, cloro o trifluorometilo; y sus sales (en lo sucesivo "compuestos de la invención").

Los compuestos de la invención pueden proporcionar agonismo del receptor de glucocorticoides.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) contienen cada uno un centro quiral y hay dos estereoisómeros posibles (enantiómeros) de cada compuesto de fórmula (I). Además, al menos uno de los posibles enantiómeros de cada compuesto de fórmula (I) modula el receptor de glucocorticoides.

Los términos Enantiómero 1 y Enantiómero 2 se utilizan en esta memoria para referirse a los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I), basándose en el orden de su elución utilizando la metodología de cromatografía quiral descrita en esta memoria. Enantiómero 1 se refiere al primer enantiómero que eluye, y Enantiómero 2 se refiere al segundo enantiómero que eluye.

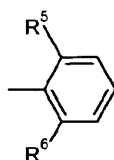
- 15 Los expertos en la técnica apreciarán que, aunque el tiempo de retención absoluto en la cromatografía puede ser variable, el orden de elución sigue siendo el mismo cuando se emplean la misma columna y las mismas condiciones. Sin embargo, el uso de una columna de cromatografía y enfermedades diferentes puede alterar el orden de elución.

- 20 Además, los expertos en la técnica apreciarán que al menos un isómero (por ejemplo, un enantiómero del racemato) tiene la actividad descrita. Los otros isómeros pueden tener una actividad similar, una actividad menor, no tener actividad o pueden tener alguna actividad antagonista en un ensayo funcional.

- 25 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es una mezcla de enantiómeros, tales como una mezcla racémica. Así, en una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es la mezcla racémica (el racemato). En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es un enantiómero aislado. Así, en una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es el Enantiómero 1. En una realización adicional de la invención, el compuesto de fórmula (I) es el Enantiómero 2.

- 30 Los expertos en la técnica apreciarán que la rotación del enlace aril-carbonilo se vuelve menos fácil debido a la sustitución orto sobre el anillo aromático, el atropisomerismo se puede observar creando así la posibilidad de cuatro isómeros Enantiómero 1, Atropisómero 1; Enantiómero 1, Atropisómero 2; Enantiómero 2, Atropisómero 1; y Enantiómero 2, Atropisómero 2. Cuando las atropisómeros están separados sin separación de los enantiómeros en el centro quiral fijo, éstos se denominan atropisómeros 1 y 2 racémicos. Cualquier comentario relativo a la actividad biológica de un isómero o estereoisómero debe incluir estos atropisómeros. Los expertos en la técnica apreciarán que cuando existe una relación de no equilibrio de atropisómeros, esta relación se puede desplazar hacia la relación de equilibrio.

En una realización, R¹ es 2-tienilo o 3-tienilo, por ejemplo, 2-tienilo. En una realización adicional, R¹ es



En una realización, R² es etilo. En una realización adicional, R² es n-propilo.

En una realización, R³ es hidrógeno. En una realización adicional, R³ es metilo;

En una realización, R⁴ es hidrógeno. En una realización adicional, R⁴ es flúor.

5 En una realización, R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno, ambos metilo, ambos flúor o ambos cloro; R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo, flúor o cloro; R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo o flúor; R⁵ es metilo y R⁶ es cloro; o R⁵ es flúor y R⁶ es cloro o trifluorometilo.

En otra realización, R⁵ y R⁶ son ambos flúor o ambos cloro; o R⁵ es hidrógeno y R⁶ es flúor o cloro.

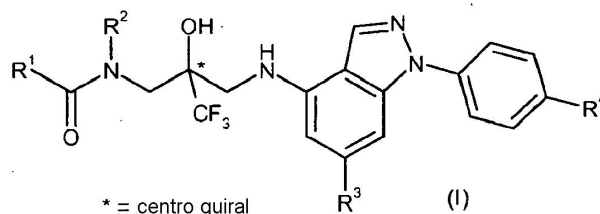
En otra realización, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo.

En otra realización, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es flúor.

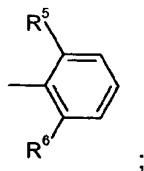
10 En una realización adicional, R⁵ y R⁶ son ambos cloro.

Se entiende que la presente invención abarca todas las combinaciones de los grupos sustituyentes descritos anteriormente.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



15 en donde R¹ es



R² es etilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es flúor; R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es flúor, o R⁵ y R⁶ son ambos cloro; y sus sales.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:

20 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;

N-etil-2-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;

N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;

N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida Enantiómero 1;

N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida Enantiómero 2;

25 2-cloro-N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;

N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxi)propil]benzamida;

N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxi)propil]benzamida;

N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxi)propil]benzamida Enantiómero 1;

30 N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxi)propil]benzamida Enantiómero 2;

N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxi)propil]benzamida;

- N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantió-
mero 1;
- N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantió-
mero 2;
- 5 2-cloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
2-metil-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
2-fluoro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
N-etil-2-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
- 10 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]-3-tiofencarboxamida;
2-metil-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
2-fluoro-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
- 15 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
2-cloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-3-tiofencarboxamida;
N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
- 20 2-metil-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
2-fluoro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
2-cloro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-
tiofencarboxamida;
- 25 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-3-
tiofencarboxamida;
N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
2-cloro-N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]-2-tiofencarboxamida;
- 30 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]-3-tiofencarboxamida;
N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
2-metil-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
2-fluoro-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
2-cloro-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]benzamida;
- 35 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]-2-tiofencarboxamida;
N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil})propil]-3-tiofencarboxamida;
N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-3-tiofencarboxamida; .

- N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]-3-tiofencarboxamida;
 5 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil]-2-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil]benzamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil]-2-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil]-3-tiofencarboxamida;
 N-etil-2,6-dimetil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 10 N-etil-2,6-dimetil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 15 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 2;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 20 2-cloro-N-etil-6-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-6-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 25 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida Atropisómero 1;
 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida Atropisómero 2;
 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida;
 30 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida Atropisómero 1;
 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida Atropisómero 2;
 35 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]-6-(trifluorometil)benzamida;
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il}amino)metil]-2-hidroxiopropil]-6-(trifluorometil)benzamida; o
 una sal de los mismos.
 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
 40 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil]benzamida;
 N-etil-2-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil]benzamida;

- N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 2-cloro-N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 5 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 2-metil-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 2-fluoro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 10 N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)-3-tiofencarboxamida;
 2-metil-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 2-fluoro-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 15 N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
 N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]-3-tiofencarboxamida;
 20 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 2-metil-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 2-fluoro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]benzamida;
 25 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-idroxiopropil]-3-tiofencarboxamida;
 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 2-cloro-N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 30 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)-2-tiofencarboxamida;
 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)-3-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 2-metil-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 2-fluoro-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 35 2-cloro-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)-2-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil)propil)-3-tiofencarboxamida;

- N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
 N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-3-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 5 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-3-tiofencarboxamida;
 N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil}propil)-2-tiofencarboxamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil}propil)benzamida;
 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil}propil)-2-tiofencarboxamida;
 10 N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil}propil)-3-tiofencarboxamida;
 N-etil-2,6-dimetil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2,6-dimetil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-
 15 hidroxiopropil]benzamida;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-6-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-6-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-
 20 hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-6-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-
 hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-6-
 25 (trifluorometil)benzamida;
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-6-
 (trifluorometil)benzamida; o
 una sal de los mismos.
 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:
 30 N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil}propil)benzamida;
 N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil}propil)benzamida Enantiómero 1;
 N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantióme-
 ro 1;
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 35 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantió-
 mero 1;
 2-cloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino}metil}propil)benzamida;
 N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 40 N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;

- N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida;
 2-metil-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
- 5 2-fluoro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino}metil})propil]benzamida;
 N-etil-2,6-dimetil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
- 10 N-etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
- 15 2-cloro-N-etil-6-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 2-cloro-N-etil-6-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida;
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-6-(trifluorometil)benzamida;
- 20 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-6-(trifluorometil)benzamida; o
 una sal de los mismos.
 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:
- 25 N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1;
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1;
 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1; o
- 30 una sal de los mismos.
 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:
 N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1; o
 una sal de los mismos.
- 35 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es:
 N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1; o
 una sal de los mismos.
 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es:
- 40 2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1; o

una sal de los mismos.

También se describen todos los solvatos (incluyendo los hidratos), complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales.

5 Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. En cuanto a los compuestos de la invención que se encuentran en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los cuales se incorporan moléculas de disolvente dentro de la red cristalina, durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina, se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos y también composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

15 El especialista en la técnica apreciará, además, que algunos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los distintos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como la forma, la densidad, la dureza, la deformabilidad, la estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, la presión o el disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

25 Una realización de la invención incluye los compuestos de fórmula (I) y sus sales. Otra realización de la invención abarca compuestos de fórmula (I) y sus solvatos. Una realización adicional de la invención abarca compuestos de fórmula (I) como la base libre.

30 Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contra-ión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y los solvatos que tienen contra-iones o disolventes asociados que no son farmacéuticamente aceptables, están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención son las formadas con bases. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos, tales como las de sodio y potasio. Otras sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen litio, calcio, magnesio, aluminio y sales de zinc; y carbonatos y bicarbonatos de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc.

40 De los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se espera que tengan efectos antiinflamatorios o antialérgicos potencialmente beneficiosos, en particular tras la administración tópica, mostrados, por ejemplo, por su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides y para obtener una respuesta a través de ese receptor. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser de utilidad en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

45 Ejemplos de estados patológicos en los que de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se espera que tengan utilidad, incluyen enfermedades de la piel, tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y reacciones de hipersensibilidad; estados inflamatorios de la nariz, garganta o pulmones, tal como el asma (incluyendo las reacciones asmáticas inducidas por un alérgeno), rinitis (incluyendo la fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis; afecciones inflamatorias del intestino, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide.

50 El término "rinitis" se utiliza en esta memoria para hacer referencia a todos los tipos de rinitis, incluyendo la rinitis alérgica, tal como rinitis estacional (por ejemplo, fiebre del heno) o rinitis perenne y rinitis no alérgica o rinitis vasomotora.

Los expertos en la técnica apreciarán que la referencia en esta memoria al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de enfermedades establecidas.

55 Como se mencionó anteriormente, de los compuestos de fórmula (I) y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se espera que sean de utilidad en la medicina humana o veterinaria, en particular como agentes antiinflamatorios y/o antialérgicos.

Se proporciona de este modo, como un aspecto adicional de la invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la medicina humana o veterinaria, en particular en el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis.

- 5 Se proporciona así como un aspecto adicional de la invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de pacientes con rinitis.

Además se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de pacientes con enfermedades de la piel, tales como eczema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, prurito y/o reacciones de hipersensibilidad.

- 10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis.

- 15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con rinitis.

De acuerdo con todavía otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades de la piel, tales como eczema, psoriasis, alérgica dermatitis, neurodermatitis, prurito y/o reacciones de hipersensibilidad.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden formular para la administración de cualquier modo conveniente y, por lo tanto, la invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con, si es deseable, incorporado por mezcla, uno o varios diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

- 25 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas que comprenden mezclar los ingredientes. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede preparar, por ejemplo, incorporando por mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica.

- 30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser adecuadas para la administración tópica (que incluye la administración epicutánea, inhalada, intranasal u ocular), la administración enteral (que incluye la administración oral o rectal) o la administración parenteral (como por ejemplo, mediante inyección o infusión). Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local rectal u otra administración local.

- 35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma, por ejemplo, de soluciones o suspensiones (acuosas o no acuosas), comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, lociones, cremas, ungüentos, geles, espumas, polvos reconstituibles o supositorios, según sea requerido por la vía de administración.

- 40 En general, las composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99%, tal como desde aproximadamente 10 a aproximadamente 60%, en peso basado en el peso total de la composición, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependiendo de la vía de administración. La dosis del compuesto empleado en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, variará de manera habitual, dependiendo de la gravedad de los trastornos, del peso del paciente y de otros factores similares. Sin embargo, como guía general, la unidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg, por ejemplo, desde
- 45 aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia se puede extender durante varias semanas o meses.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local rectal u otra administración local.

- 50 La administración local, tal y como se usa en esta memoria, incluye la administración por insuflación y la inhalación. Ejemplos de diferentes tipos de preparación para la administración local incluyen pomadas, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para la entrega mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizaciones, aerosoles, cápsulas o cartuchos para uso en un inhalador o insuflador o gotas (por ejemplo, gotas oculares o nasales), soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, pesarios, enemas de retención y comprimidos masticables o para chupar o gránulos (por ejemplo, para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones de liposomas o de microencapsulación.
- 55

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las composiciones locales de acuerdo con la invención, depende del tipo preciso de composición que se va a preparar y de la vía de administración, pero generalmente estará dentro del intervalo de 0,001 a 10% en peso, basado en el peso total de la composición. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0,005 a 1%, por ejemplo, desde 0,01 a 1%, tal como 0,01 a 0,5% en peso basado en el peso total de la composición. Sin embargo, en los polvos para inhalación o insuflación la proporción utilizada normalmente estará dentro del intervalo de 0,1 a 5% en peso basado en el peso total de la composición.

En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser adecuadas para la administración tópica, por ejemplo, para la administración intranasal o inhalada. La administración inhalada implica la administración tópica en el pulmón, tal como mediante un aerosol o mediante una composición de polvo seco.

En general, las composiciones adecuadas para la administración intranasal o inhalada se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos, opcionalmente con uno o varios diluyentes y/o vehículos fisiológicamente aceptables, tales como vehículos acuosos o no acuosos, agentes espesantes, agentes de ajuste de la isotonicidad, antioxidantes y/o conservantes.

Para composiciones adecuadas para la administración intranasal o por inhalación, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar en forma de partículas de tamaño reducido preparadas, por ejemplo, mediante micronización y molienda. Generalmente, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se puede definir por un valor D_{50} de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micras (por ejemplo, como cuando se mide utilizando difracción láser).

En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son adecuadas para la administración intranasal. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden formular para uso intranasal en el ser humano, ya sea como una composición de solución o una composición en suspensión, por ejemplo, como una composición de solución, tal como una composición de solución acuosa.

Un régimen de dosificación adecuado para una composición intranasal puede ser para el paciente inhalar lentamente a través de la nariz, después de haber limpiado la cavidad nasal. Durante la inhalación, la composición se puede administrar en un orificio nasal, mientras que el otro se comprime manualmente. Este procedimiento se puede repetir para el otro orificio nasal. En general, una o dos pulverizaciones por fosa nasal se pueden administrar a través del procedimiento anterior, hasta dos o tres veces al día. En una realización, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuadas para la administración una vez al día. Típicamente, cada pulverización en el orificio nasal puede entregar desde aproximadamente 25 a aproximadamente 100 μL de composición intranasal. Además, en general, cada pulverización en el orificio nasal puede entregar desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μg , por ejemplo, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μg , del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden permitir que el compuesto se entregue a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y, además, puede permitir que el compuesto permanezca en contacto con el tejido diana durante períodos de tiempo más largos. Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuadas para la administración intranasal, pueden contener opcionalmente uno o varios agentes de suspensión, uno o varios agentes conservantes, uno o varios agentes humectantes y/o uno o varios agentes de ajuste de la isotonicidad, según se desee. Las composiciones adecuadas para la administración intranasal pueden contener opcionalmente, además otros excipientes, tales como agentes antioxidantes (por ejemplo, metabisulfito de sodio), agentes enmascaradores del sabor (por ejemplo, mentol) y agentes edulcorantes (por ejemplo, dextrosa, glicerol, sacarina y/o sorbitol). Los excipientes que se pueden emplear en las composiciones intranasales incluyen, por ejemplo, xilitol, sorbato de potasio, EDTA, citrato sódico, ácido cítrico, polisorbato 80 y Avicel CL611.

El agente de suspensión, si se incluye, estará presente típicamente en la composición intranasal en una cantidad entre aproximadamente 0,1 y 5%, tal como entre aproximadamente 1,5 y 2,4%, en peso basado en el peso total de la composición. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen Avicel, carboximetilcelulosa, Veegum, tragacanto, bentonita, glicoles de polietileno y metilcelulosa, p. ej., celulosa microcristalina o sodio carboximetilcelulosa. Los agentes de suspensión también se pueden incluir, por ejemplo, en composiciones adecuadas para la administración inhalada, oral y ocular, según proceda.

Para fines de estabilidad, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden proteger de la contaminación y el crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de un agente conservante. Ejemplos de agentes o conservantes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables pueden incluir compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida y cloruro de cetilpiridinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres de ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes, tales

5 como edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos, tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tales como sorbato de potasio) y polimixina. Ejemplos de agentes o conservantes antifúngicos farmacéuticamente aceptables pueden incluir benzoato de sodio. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que está exento de cloruro de benzalconio. El agente conservante, si se incluye, puede estar presente en una cantidad entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1%, tal como aproximadamente 0,015%, en peso basado en el peso total de la composición. Los conservantes se pueden incluir en la composición adecuada para otras vías de administración, según proceda.

10 Las composiciones que contienen un medicamento suspendido pueden incluir un agente humectante farmacéuticamente aceptable que actúa humedeciendo las partículas del medicamento, para facilitar su dispersión en la fase acuosa de la composición. Típicamente, la cantidad de agente humectante usado no causará la formación de espuma de la dispersión durante la mezcla.

15 Ejemplos de agentes humectantes incluyen alcoholes grasos, ésteres y éteres, tales como polioxietileno (20) monooleato de sorbitán (polisorbato 80). El agente humectante puede estar presente en la composición en una cantidad entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1%, por ejemplo, entre aproximadamente 0,005% y aproximadamente 1%, en peso basado en el peso total de la composición. Los agentes humectantes se pueden incluir en composiciones adecuadas para otras vías de administración, por ejemplo, para administración inhalada u ocular, según proceda.

20 Un agente de ajuste de la isotonicidad se puede incluir para lograr una isotonicidad con fluidos corporales, por ejemplo, fluidos de la cavidad nasal, dando lugar a niveles reducidos de irritación. Ejemplos de agentes de ajuste de la isotonicidad incluyen cloruro de sodio, dextrosa, xilitol y cloruro de calcio. Un agente de isotonicidad puede estar incluido en la composición en una cantidad entre aproximadamente 0,1 y 10%, tal como aproximadamente 4,5% en peso basado en el peso total de la composición. Los agentes de ajuste de la isotonicidad también se pueden incluir, por ejemplo, en composiciones adecuadas para formas de administración por inhalación, oculares, orales y parenterales, según proceda.

25 Además, las composiciones intranasales pueden estar amortiguadas por la adición de agentes tamponadores adecuados, tales como citrato sódico, ácido cítrico, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y formas anhidras) o fosfato de sodio y mezclas de los mismos. Los agentes tamponadores también se pueden incluir en composiciones adecuadas para otras vías de administración, según proceda.

30 Las composiciones para administración tópica en la nariz, por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis, incluyen composiciones en aerosol presurizado y composiciones acuosas administradas en la nariz mediante una bomba a presión. En una realización, la presente invención incluye composiciones que no están presurizadas y están adaptadas para ser administradas por vía tópica en la cavidad nasal. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito. Las composiciones acuosas para la administración en los pulmones o la nariz pueden estar provistas de excipientes convencionales, tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas se pueden administrar también en la nariz mediante nebulización.

35 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como una composición fluida para la entrega desde un dispensador de fluido, por ejemplo, un dispensador de fluido que tiene una boquilla dispensadora o un orificio de dispensación a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición fluida después de la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario sobre un mecanismo de bombeo del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluido se proporcionan generalmente con un depósito de múltiples dosis medidas de la composición fluida, pudiéndose dispensar las dosis tras actuaciones secuenciales de bombeo. La boquilla o el orificio dispensador pueden estar configurados para inserción en los orificios nasales del usuario para una dispensación pulverizada de la composición fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe y se ilustra en el documento WO05/044354, cuyo contenido completo se incorpora en esta memoria como referencia. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener composiciones fluidas. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable con los dedos, que se puede mover hacia el interior con respecto a la carcasa, para elevar el recipiente hacia arriba en la carcasa para hacer que la bomba se comprima y bombee una dosis medida de la composición fuera del tallo de la bomba a través de la boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO05/044354.

40 Las composiciones de pulverización se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador dosificador, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un propulsor adecuado, tal como un fluorocarbono o un clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. La composición en aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico,

lecitina o un ácido oligoláctico o un derivado tal como los descritos en el documento WO94/21229 y WO98/34596 y codisolventes, por ejemplo, etanol.

5 Se proporciona por tanto, como un aspecto adicional de la invención, una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y como propulsor un fluorocarburo o un clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica en aerosol en la que el propulsor se selecciona entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de la invención pueden estar tamponadas con la adición de agentes tamponadores adecuados.

10 Las composiciones en aerosol se pueden presentar en cantidades individuales o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede adoptar la forma de un cartucho o un relleno para uso con un dispositivo de atomización o inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado herméticamente puede ser un dispositivo de dispensación unitaria, tal como un inhalador nasal de dosis individual o un dispensador de aerosol, equipado con una válvula dosificadora (inhalador de dosis dosificada) que se desecha una vez que se ha terminado el contenido del recipiente.

15 Las cápsulas y los cartuchos para uso en un inhalador o insuflador, por ejemplo, de gelatina se pueden formular de forma que contengan una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener en general de 20 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden presentarse sin excipientes tales como lactosa.

20 Opcionalmente, en particular para las composiciones de polvo seco inhalables, una composición adecuada para la administración inhalada se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, que contienen la composición seca en polvo), montada longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente se puede abrir de golpe o abrir mediante separación por rasgado, según la demanda y la dosis, por ejemplo, de la composición en polvo seco se puede administrar por inhalación a través de un dispositivo, tal como el dispositivo DISKUS[®], comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación de DISKUS[®] se describe, por ejemplo, en el documento GB2242134A, y en tal dispositivo, por lo menos un recipiente para la composición en forma de polvo (siendo el recipiente o los recipientes preferiblemente una pluralidad de recipientes de dosis sellados, montados longitudinalmente en una tira o cinta) se define entre dos miembros que se pueden separar por rasgado, fijados entre sí; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para separar los miembros entre sí mediante rasgado en la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través de la cual un usuario puede inhalar la composición en forma de polvo desde el recipiente abierto.

25 La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones locales de acuerdo con la invención, depende del tipo preciso de formulación que se va a preparar, pero generalmente estará dentro del intervalo de 0,001 a 10% en peso. Generalmente, para la mayoría de preparaciones, la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0,005 a 1%, por ejemplo, de 0,01 a 0,5%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación, la proporción utilizada estará normalmente dentro del intervalo de 0,1 a 5%.

30 Las formulaciones en aerosol están dispuestas preferiblemente de manera que cada dosis medida o "descarga" del aerosol contiene de 20 µg a 10 mg, preferiblemente de 20 µg a 2000 µg, más preferiblemente de 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, aplicando, por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferiblemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida entregada a través de cápsulas y cartuchos en un inhalador o un insuflador, generalmente será el doble de la que se suministra con las formulaciones en aerosol.

35 En el caso de formulaciones de aerosoles en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco en partículas (por ejemplo, micronizadas) debe ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones, tras la administración de la formulación en aerosol y, por tanto, será menor de 100 micras, deseablemente menos de 20 micras, y en particular en el intervalo de 1 a 10 micras, por ejemplo de 1 a 5 micras, más preferiblemente de 2 a 3 micras.

40 Las formulaciones de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar por dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con ayuda de un tratamiento con ultrasonidos o con un mezclador de alta cizalladura. El proceso se lleva a cabo deseablemente en condiciones de humedad controladas.

45 La estabilidad química y física, y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol según la invención, pueden determinarse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Así, por ejemplo, la estabilidad

química de los componentes se puede determinar mediante un ensayo de HPLC, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Los datos físicos de la estabilidad se pueden adquirir a partir de otras técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, la prueba de fugas, el ensayo de la válvula de salida (pesos promedio por accionamiento), el ensayo de uniformidad de la dosis (ingrediente activo por accionamiento) y el análisis de distribución de la pulverización.

La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión según la invención se puede medir por técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución del tamaño de floculación usando un instrumento de dispersión de luz de fondo o midiendo la distribución del tamaño de las partículas mediante el procedimiento analítico de impacto en cascada o el "impactador en dos etapas". Tal y como se usa en esta memoria, la referencia al ensayo "impactador en dos etapas" significa "La determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones a presión usando el aparato A", tal y como se define en la British Pharmacopoeia 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Tales técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un método usado para calcular la "fracción respirable" es haciendo referencia a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de ingrediente activo recogido en la cámara de impactación más baja por accionamiento, expresada como un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo liberada por accionamiento, empleando el método de impactador en dos etapas, descrito anteriormente.

La expresión "inhalador dosificador" o MDI significa una unidad que comprende un bote, una tapa de protección fija que cubre el bote y una válvula dosificadora de la formulación situada en la tapa. El sistema MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de la válvula y un conducto cilíndrico o cónico, a través del cual se puede entregar el medicamento desde el bote lleno a través de la válvula dosificadora en la nariz o la boca de un paciente, tales como un accionador de boquilla.

Los botes de MDI comprenden generalmente un recipiente capaz de soportar la presión de vapor del propulsor utilizado, tal como una botella de plástico o de vidrio recubierto de plástico o preferiblemente un bote de metal, por ejemplo, aluminio o una aleación del mismo, que puede estar opcionalmente anodizado, recubierto con laca y/o plástico (por ejemplo, en esta memoria se incorpora por referencia el documento WO96/32099, en donde parte o todas las superficies internas están recubiertas con uno o varios polímeros fluorocarbonados, opcionalmente en combinación con uno o varios polímeros no fluorocarbonados), dicho recipiente se cierra con una válvula dosificadora. La tapa puede fijarse al bote a través de una soldadura ultrasónica, atomilladura o compresión. Los MDIs descritos en esta memoria se pueden preparar por métodos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, más arriba y el documento WO96/32099). Preferiblemente, el recipiente está equipado con un conjunto de tapa, en el que una válvula dosificadora del fármaco está situada en la tapa, y dicha tapa se fija por compresión en su lugar.

En una realización de la invención, la superficie metálica interna del bote está revestida con un polímero fluorado, lo más preferiblemente mezclado con un polímero no fluorado. En otra realización de la invención, la superficie metálica interna del bote está revestida con una mezcla de polímeros de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En una realización adicional de la invención, la totalidad de la superficie metálica interna del bote está revestida con una mezcla de polímeros de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para entregar una cantidad dosificada de la formulación por cada accionamiento e incorporan una junta para evitar la fuga del propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, bromobutilo, EPDM, cauchos de butadieno-acrilonitrilo negros y blancos, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles comercialmente por fabricantes bien conocidos en la industria de aerosoles, por ejemplo, Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, GB (p. ej., BK300, BK357) y 3M[®] Neotech Ltd, GB (p. ej., Spraymiser[®]).

En diversas realizaciones, los MDIs también se pueden utilizar junto con otras estructuras tales como, sin limitación, envases envueltos para almacenamiento y que contienen los MDIs, incluyendo los descritos en los documentos de Patentes de EE.UU. núms. 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; y 6.679.374, así como unidades de recuento de la dosis tales como, pero no limitadas a las mismas, las descritas en los documentos de Patentes de EE.UU. núms. 6.360.739 y 6.431.168.

Los métodos convencionales de preparación a granel y la maquinaria, bien conocidos por los expertos en la técnica de preparación de aerosoles farmacéuticos, se pueden emplear para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de envases rellenos. Así, por ejemplo, en un método de preparación a granel para la preparación de formulaciones de aerosol en suspensión, una válvula dosificadora se comprime sobre un bote de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento en partículas se añade a un recipiente de carga y propulsor licuado, junto con los excipientes opcionales, se introduce a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de preparación. La suspensión del fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y una parte alícuota de la suspensión del fármaco se llena a continuación a través de la válvula dosificadora en el recipiente. En un ejemplo del método de preparación a granel para la preparación de formulaciones de solución en aerosol, una válvula dosificadora se comprime sobre un bote de aluminio para formar un bote vacío. El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto, se introducen a presión a través del recipiente de carga en un re-

cipiente de preparación.

En un procedimiento alternativo, una parte alícuota de la formulación licuada se añade a un recipiente abierto en condiciones que son lo suficientemente frías para asegurar que la formulación no se vaporice y, a continuación una válvula dosificadora se engarza sobre el recipiente.

- 5 Típicamente, en los lotes preparados para uso farmacéutico, en cada envase lleno se comprueba el peso, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para el almacenamiento antes de la prueba de liberación.

Las preparaciones tópicas se pueden administrar a través de una o varias aplicaciones diarias en la zona afectada; los apósitos oclusivos se pueden utilizar ventajosamente sobre áreas de la piel. La entrega continua o prolongada puede conseguirse mediante un sistema de depósito adhesivo.

- 10 Los ungüentos, las cremas (por ejemplo, una composición de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, tal como una emulsión) y los geles, se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes. Así, por ejemplo, tales bases incluyen, p. ej., agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que pueden ser utilizados de acuerdo con la naturaleza de la base,
15 incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos. Las preparaciones tópicas pueden contener también opcionalmente uno o varios agentes solubilizantes y/o agentes para mejorar la penetración en la piel y/o tensioactivos y/o fragancias y/o conservantes y/o agentes emulsionantes.

- 20 Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Los polvos para aplicación externa se pueden formar con ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o varios agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

- 25 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es adecuada para la administración ocular. Tales composiciones pueden contener opcionalmente uno o varios agentes de suspensión, uno o varios conservantes, uno o varios agentes humectantes/lubricantes y/o uno o varios agentes de ajuste de la isotonicidad. Ejemplos de agentes de humectación/lubricantes oftálmicos pueden incluir derivados de celulosa, dextrano 70, gelatina, polioles líquidos, alcohol polivinílico y povidona, tal como derivados de celulosa y polioles.

- 30 Para la administración interna, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden formular, por ejemplo, de manera convencional para la administración oral, nasal, parenteral o rectal. Las formulaciones para la administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, granulados, comprimidos y cápsulas que contienen típicamente excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, conservantes, sales tamponadoras, aromatizantes, colorantes y/o agentes edulcorantes, según proceda. Se pueden preferir formas de dosificación unitaria, tal y como se describen a continuación.
35

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en general mediante administración interna, en casos en los que está indicada una terapia sistémica agonista de receptores de glucocorticoides.

- 40 Las formulaciones de liberación lenta o con recubrimiento entérico pueden ser ventajosas, particularmente para el tratamiento de trastornos inflamatorios del intestino.

- Formas fluidas de dosificación unitaria para la administración por vía parenteral, se pueden preparar utilizando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril que puede ser acuoso o con base de aceite. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de las soluciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden disolver para inyección y esterilizarse por filtración antes de la carga en un vial o una ampolla adecuada y el sellado. Opcionalmente, adyuvantes tales como un anestésico local, agentes conservantes y tamponadores se puede disolver en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y eliminar el agua a vacío. La composición parenteral liofilizada se puede reconstituir con un disolvente adecuado, justo antes de la administración. Las suspensiones parenterales se pueden preparar sustancialmente de la misma manera, con la excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede realizar por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Se puede incluir en la composición un tensioactivo o un agente humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.
45
50
55

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se

11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoiico, ésteres de beclometasona (por ejemplo el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), acetónido de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[*(R)*-ciclohexilmetil]bis(oxi)]-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. En una realización, los corticoides incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoiico, éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoiico, éster S-cianometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoiico y éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoiico. En una realización el corticoide es éster S-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoiico.

Ejemplos de corticoides pueden incluir los descritos en los documentos WO02/088167, WO02/100879, WO02/12265, WO02/12266, WO05/005451, WO05/005452, WO06/072599 y WO06/072600.

Los compuestos no esteroides agonistas de glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión con respecto a la transactivación y que pueden ser útiles en una terapia combinada, comprenden los incluidos en las siguientes publicaciones de solicitudes de patentes y patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277, WO06/000401, WO06/000398, WO06/015870, WO06/108699, WO07/000334 y WO07/054294.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

Ejemplos de AINEs incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de iNOS, triptasa e inhibidores de elastasa, antagonistas de la beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocina (por ejemplo, antagonistas de quimiocina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor v de la óxido nítrico sintasa) es preferiblemente para administración oral. Ejemplos de inhibidores de iNOS incluyen los descritos en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los descritos en el documento WO02/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para la inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención, puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que sea sólo inhibidor de la PDE4, no un compuesto que inhibe otros miembros de la familia de PDE, tal como PDE3 y PDE5, además de inhibir PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Además, el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describen en el documento de patente de EE.UU. 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que describe se incorporan en esta memoria en su totalidad como referencia.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15^o EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edinburgo) 1998, Res. p. 98; referencia CAS n^o 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de la benzodiazepina PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787), y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Génova) 1998] 1998, 12 (Supl. 28: Res. P2393); roflumilast (referencia CAS n^o 162401-32-3) y una fitalazina (documento WO99/47505, cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y ha sido publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina que se está desarrollando en Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1):162), y T2585.

Otros compuestos se describen en los documentos de solicitud de patente internacional publicados WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd).

Son ejemplos de agentes anticolinérgicos los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de los re-

5 ceptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares para administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre Spiriva). También son de interés los revatropatos (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273, que se describe en el documento WO01/04118. Los compuestos ejemplares para la administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro vendido con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, vendido con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 para el succinato, también conocido como YM-905 y vendido con el nombre Vesicare).

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981 incluyendo, por ejemplo:

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

15 bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

4-metilbencenosulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etetil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etetil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

20 Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009 incluyendo, por ejemplo:

yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;

(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

25 ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;

N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

30 yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;

35 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;

[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o

40 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano.

Otros compuestos incluyen:

yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o

- 5 bromuro de (*endo*)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antagonista de H1. Ejemplos de antagonistas de H1 incluyen, sin limitación, amlexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En una realización adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antagonista de H3 (y/o agonista inverso). Ejemplos de antagonistas de H3 incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO2004/035556 y WO2006/045416. Otros antagonistas del receptor de la histamina que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen los antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos descritos en Jablonowski y col., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003).

- 10
15
20 También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4.

También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

- 25 También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticoide.

También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agonista de GR no esteroide.

También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

- 30 También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antihistamínico.

También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

- 35 También se describe una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

- 40 Las combinaciones indicadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una composición farmacéutica y, de esta manera, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente, junto con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable, constituyen un aspecto adicional de la invención.

- 45 También se describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéuticamente activo.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agonista de receptor β_2 -adrenérgico.

- 50 También se describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula

(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un corticoide.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agonista de GR no esteroide.

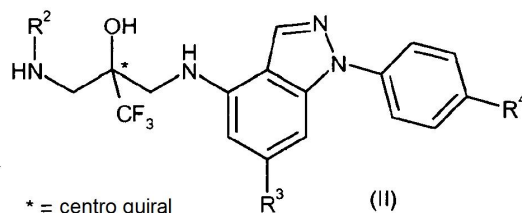
- 5 También se describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un anticolinérgico.

También se describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antihistamínico.

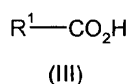
También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista de receptor β_2 -adrenérgico.

- 10 También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

También se describe un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) que comprende la acilación de una amina de fórmula (II).



- 15 en donde los grupos R^2 , R^3 and R^4 se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), con un ácido carboxílico de fórmula (III) o un derivado activado del mismo



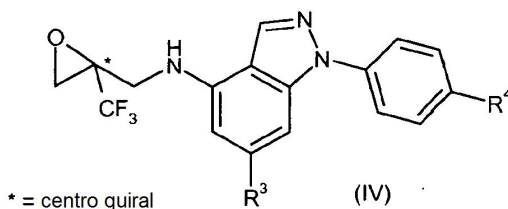
en donde R^1 es como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos y están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich.

- 20 Se pueden realizar acilaciones utilizando un ácido carboxílico de fórmula (III) en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un agente de acoplamiento tal como los descritos en *Tetrahedron* 2005, 61, 10827, por ejemplo, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), y una base, por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -10°C hasta 100°C , por ejemplo a temperatura ambiente.

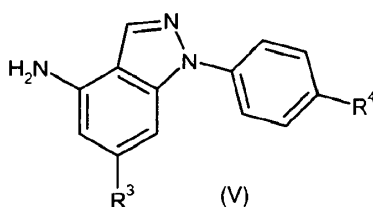
- 25 Alternativamente, los ácidos carboxílicos de fórmula (III) se pueden activar, por ejemplo como sus cloruros de ácido que entonces se pueden hacer reaccionar con una amina de fórmula (II) en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -10°C hasta 100°C , por ejemplo a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un epóxido de fórmula (IV)

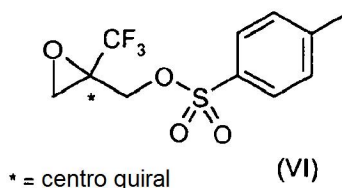


- 30 en donde los grupos R^3 y R^4 se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), ya sea con etilamina o *n*-propilamina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo, acetonitrilo o tetrahidrofurano, a una temperatura de -10°C hasta 100°C , por ejemplo, a temperatura ambiente.

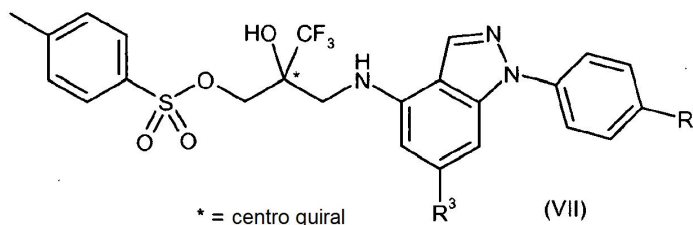
Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un 4-amino-1-arilindazol de fórmula (V)



en donde los grupos R^3 and R^4 se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), con el tosilato epoxídico de fórmula (VI)



- 5 La reacción de (V) con (VI) puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de cloruro de bismuto o triflato de iterbio en diclorometano o acetonitrilo y proporciona, inicialmente, el tosilato intermedio (VII), que puede aislarse si se requiere

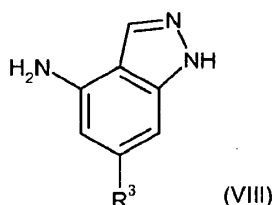


en donde los grupos R^3 y R^4 se definen como antes para los compuestos de fórmula (I).

- 10 La adición de tetrahidrofurano y la resina de carbonato sostenida por el polímero da como resultado la ciclación del tosilato (VII) para proporcionar el epóxido (IV).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener por reacción del tosilato intermedio (VII) con etilamina de n-propilamina en diclorometano.

Los aminoindazoles de fórmula (V) se pueden preparar por reacción de un 1H-indazol-4-amina de fórmula (VIII):



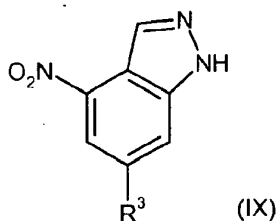
15

en donde R^3 es hidrógeno o metilo, con yodobenceno o 1-fluoro-4-yodobenceno.

Esta reacción de N-arilación se puede realizar en presencia de un catalizador de cobre (I), tal como yoduro de cobre (I) y una base débil, tal como carbonato potásico o fosfato de potasio y un ligando de amina, tal como L-prolina, ciclohexanodiamina, *N,N*-dimetilciclohexanodiamina o *N,N*'-dimetiletilendiamina en una variedad de disolventes incluyendo tolueno, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido, a una temperatura en el intervalo de 60-160°C, lo más típicamente 110°C. Procedimientos representativos están descritos en la bibliografía: *Synthesis* 2005, 3, 496-499, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 5578-5587 y *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 7727-7729.

20

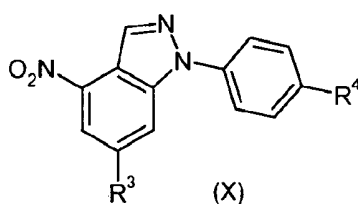
Alternativamente los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante una reacción similar de un 4-nitro-1H-indazol de fórmula (IX)



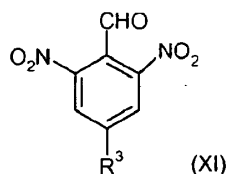
en donde R^3 es hidrógeno o metilo, con yodobenceno o 1-fluoro-4-yodobenceno, seguido por reducción del grupo nitró, por ejemplo, mediante hidrogenación con paladio sobre carbono.

5 El amino y nitro indazoles de fórmulas (VIII) y (IX) se han descrito en la bibliografía: *Journal of the Chemical Society*, 1955, 2412-2423 y las referencias allí citadas.

Alternativamente, los productos intermedios de 4-nitro-1-arylindazoles de fórmula (X)

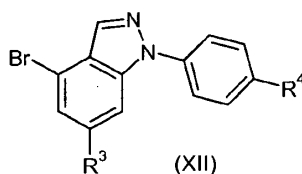


en donde los grupos R^3 y R^4 se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes 2,6-dinitro benzaldehídos de fórmula (XI)



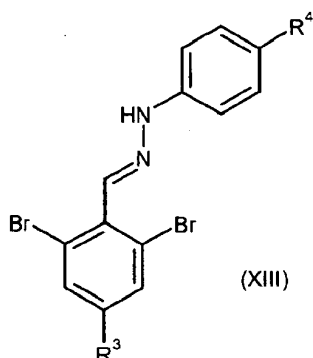
10 en donde el grupo R^3 es hidrógeno o metilo, con fenilhidrazina o 4-fluorofenilhidrazina seguido por ciclación catalizada con bases de las fenilhidrazonas intermedias, utilizando la metodología descrita en la bibliografía: *Berichte*, 1925, 58B, 1369-1375.

15 Alternativamente los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de 4-bromo de fórmula (XII)



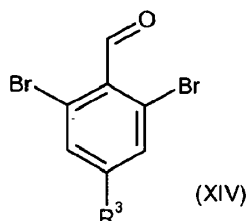
en donde los grupos en donde los grupos R^3 y R^4 se definen como antes para los compuestos de fórmula (I), mediante aminación catalizada con paladio, con benzofenona imina seguido por hidrólisis ácida de los iminas intermedias, utilizando la metodología descrita por Wolfe en *Tetrahedron Letters*, 38, 6367-6370.

20 Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar por ciclación de hidrazonas de fórmula (XIII)



5 en donde los grupos R^3 y R^4 se definen como antes para los compuestos de fórmula (I). Esta N-arilación intramolecular puede llevarse a cabo utilizando catálisis sobre paladio del tipo descrito por Buchwald en *Topics in Current Chemistry*, 2002, 219, 131-209. Por ejemplo, la ciclación se puede efectuar utilizando tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), BINAP racémica (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y fosfato tripotásico en tolueno o 1,4-dioxano a temperatura de reflujo.

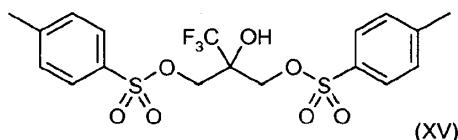
Hidrazonas de fórmula (XIII) se pueden preparar por reacción de un aldehído de fórmula (XIV)



10 en donde R^3 es hidrógeno o metilo, con fenil hidrazina o 4-fluorofenilhidrazina. Aldehídos de fórmula (XII) son conocidos y se pueden preparar tal y como describen Lulinski y Serwatowski en *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 5384-5387.

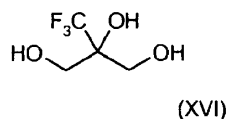
La fenil hidrazina y la 4-fluorofenilhidrazina están disponibles comercialmente a partir de, por ejemplo, de Aldrich.

El producto intermedio tosionato epoxídico (VI) se puede preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula (XV)



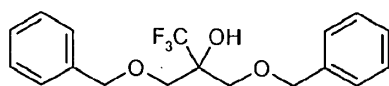
15 con una resina de carbonato sostenida con un polímero. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo, diclorometano y se puede realizar utilizando un procedimiento por lotes o un procedimiento continuo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -10°C a 100°C , por ejemplo, a temperatura ambiente durante un procedimiento por lotes) o a aproximadamente 50°C durante un procedimiento continuo.

El compuesto (XV) se puede preparar por tratamiento del triol (XVI)



20 con cloruro de 4-metilbenzosulfonilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo, piridina. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -10°C hasta 100°C , por ejemplo a temperatura ambiente. Alternativamente, cuando se utiliza un procedimiento continuo, el compuesto de fórmula (XVI) se puede tratar con cloruro de 4-metilsulfonilo en presencia de una base orgánica, por ejemplo, *N,N,N',N'*-tetrametil-1,6-hexanodiamina, en diclorometano a temperatura ambiente.

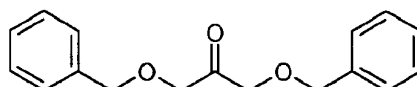
25 Un compuesto de fórmula (XVI) se puede preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

5 con un catalizador de metal de transición, por ejemplo, paladio 5% sobre carbono, en presencia de una atmósfera de hidrógeno. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo, etanol y se puede realizar utilizando un procedimiento por lotes o un procedimiento continuo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo, a temperatura ambiente durante un procedimiento por lotes a aproximadamente 80°C durante un procedimiento continuo.

Un compuesto de fórmula (XVII) se puede preparar tratando un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII)

10 con trimetil(trifluorometil)silano y fluoruro de tetra-*n*-butilamonio. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico convencional, por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano y se puede realizar utilizando un procedimiento por lotes o un procedimiento continuo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de -10°C a 100°C, por ejemplo a 0°C incrementándola hasta la temperatura ambiente.

15 Un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar por oxidación de 1,3-dibencilglicerol. En una realización, la oxidación puede llevarse a cabo utilizando tamices moleculares 3A, *N*-óxido de *N*-metilmorfolina y perrutenato de tetrapropilamonio en diclorometano a 0°C a reflujo, por ejemplo, a temperatura ambiente. En otra realización, la oxidación puede llevarse a cabo utilizando hipoclorito de sodio acuoso, solución saturada de bicarbonato sódico y radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi en tolueno de 0°C a 50°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. En una realización adicional, la oxidación puede llevarse a cabo utilizando un complejo de trióxido de azufre-piridina en presencia de una base tal como trietilamina en dimetilsulfóxido a 10°C hasta 50°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Esta oxidación puede llevarse a cabo utilizando ya sea procedimientos por lotes o continuo.

Ciertos compuestos de fórmulas (II), (IV), (V), (VI), (VII), (X), (XIII), (XV) y (XVII) pueden ser nuevos y formar un aspecto de la presente invención.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma de mezclas de enantiómeros cuando se emplean mezclas de isómeros como productos intermedios en la síntesis. Por ejemplo, el uso de un compuesto de fórmula (II) como una mezcla racémica de enantiómeros dará lugar a una mezcla de enantiómeros en el producto final. Estos isómeros, si se desea, se pueden separar por métodos convencionales (por ejemplo, mediante HPLC en una columna quiral).

30 Alternativamente, la separación de los isómeros se puede llevar a cabo previamente en la síntesis, por ejemplo, isómeros individuales de los compuestos de fórmula (II), (IV), (VI) o (VII) se pueden emplear, lo que puede obviar la necesidad de realizar una separación de isómeros como una etapa final en la síntesis. El procedimiento posterior es, en teoría, más eficaz y por lo tanto se prefiere.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

Generalidades

35 Abreviaturas

CDCl ₃	Deuterocloroformo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
40 DCM	Diclorometano
MeOH	Metanol
HCl	Ácido clorhídrico

	EtOAc	Acetato de etilo
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	LCMS	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
5	KOH	Hidróxido de potasio
	MeCN	Acetonitrilo
	BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
	SPE	Extracción en fase sólida
	TFA	Ácido trifluoroacético
10	THF	Tetrahidrofurano
	RT	Temperatura ambiente
	TLC	Cromatografía en capa fina

Purificación cromatográfica

La purificación cromatográfica se realizó empleando cartuchos de gel de sílice envasados previamente. Flashmaster II es un sistema automático multiusuario de cromatografía rápida, disponible en Argonaut Technologies Ltd, que utiliza cartuchos de SPE, desechables, de fase normal (2 g a 100 g). Proporciona una mezcla cuaternaria de disolventes en línea para permitir aplicar métodos de gradiente. Las muestras se disponen en cola usando el programa informático multifuncional de acceso abierto, que controla los disolventes, los caudales, el perfil del gradiente y las condiciones de recogida. El sistema está equipado con un detector de UV de longitud de onda variable de Knauer y dos colectores de fracciones de Gilson FC204 que permiten el corte, la recogida y el seguimiento automático de los picos.

HPLC autopreparativa dirigida por la masa:

Sistema A:

Series de Agilent 1100 programa LC/MSD, utilizando el modo de electroaspersión positivo (ES+ve) que ejecuta el programa de ChemStation 32 para purificación. Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18 prep HT (dimensiones 212 x 100 mm, relleno de 5 µm), velocidad del disolvente 20 ml/min. Disolvente acuoso = agua + 0,1% de TFA Disolvente orgánico = MeCN + 0,1% de TFA

Gradientes específicos utilizados:

Gradiente 1 (recogidas con UV /desencadenante de ion masa)

1 min 70% de agua (0,1% de TFA) : 30% de MeCN (0,1% de TFA) que se incrementa a lo largo de 9 min hasta 5% de agua (0,1% de TFA): 95% de MeCN (0,1% de TFA) para eluir los compuestos.

Gradiente 2 (recogidas solo con UV)

1 min 70% de agua (0,1% de TFA) : 30% de MeCN (0,1% de TFA) que se incrementa a lo largo de 9 min hasta 5% de agua (0,1% de TFA): 95% de MeCN (0,1% de TFA) para eluir los compuestos.

Sistema B:

Realizado empleando una plataforma Micromass ZQ. La columna era una de 100 mm x 20 mm de Supelco LCABZ++ con un tamaño de partículas en fase estacionaria de 5 µm. Disolventes:

A: agua + 0,1% de ácido fórmico

B: MeCN:agua 95:5 + 0,05% de ácido fórmico

Gradiente 50-90% de B durante 10 minutos Caudal 20 ml/min

40 LCMS

El sistema de LCMS utilizado fue el siguiente:

- Columna: 3,3 cm x 4,6 mm ID, 3 µm ABZ+PLUS de Supelco

- Caudal: 3 ml/min
- Volumen de inyección: 5 μ l
- Temperatura: TR
- Intervalo de detección UV: 215 a 330 nm

5 Disolventes:

A: ácido fórmico al 0,1 % + acetato de amonio 10 mMolar.

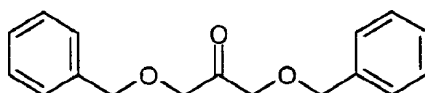
B: acetonitrilo al 95% + ácido fórmico al 0,05%

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
	0,00	100	0
	0,70	100	0
	4,20	0	100
	5,30	0	100
	5,50	100	0

RMN

10 Los espectros de ^1H RMN se registraron en CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$ en un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX o Varian Unity 400, funcionando todos a 400 MHz. El patrón interno utilizado fue tetrametilsilano o el disolvente residual protonado a 7,25 ppm para CDCl_3 o 2,50 ppm para $\text{DMSO}-d_6$.

Producto intermedio 1: 1,3-Bis[(fenilmetil)oxil]-2-propanona



15 El polvo del tamiz molecular 3A (50 g) se secó a 100°C en un horno de vacío. Los tamices y el N-óxido de N-metilmorfolina (35,1 g, 300 mmol) se suspendieron en diclorometano seco (700 ml) antes de añadir 1,3-dibenciloxi-2-propanol (41 ml, 165 mmol) en diclorometano (100 ml) a la suspensión agitada. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos antes de añadir perrutenato de tetrapropilamonio (3 g, 8,53 mmol). (La reacción fue suficientemente exotérmica para hacer que el diclorometano hirviera y por lo tanto, se ajustó un condensador de reflujo.) La reacción se agitó a 21°C durante 23 horas antes de ser filtrada a través de celita. A continuación se lavó con ácido clorhídrico 2 M (400 ml) y salmuera saturada (500 ml). Los lavados acuosos combinados se filtraron a través de celita y se extrajeron de nuevo con diclorometano (500 ml) y luego éste se lavó con salmuera saturada (200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite oscuro (43,6 g). Se añadió éter dietílico (aproximadamente 200 ml) y el sólido negro resultante se separó por filtración. El material filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (42 g) como un sólido blanco grisáceo.

25 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,31 - 7,40 (m, 10H) 4,59 (s, 4H) 4,26 (s, 4H).
Tiempo de Retención en LC-MS 3,27min, MNH_4^+ 288.

Preparación alternativa A del producto intermedio 1

30 Una mezcla de hipoclorito de sodio (100 ml, 13% de p/v) y bicarbonato de sodio saturado (25 ml) se añadió en una carga a una solución agitada de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (10 g) y radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, (TEMPO) (0,3 g) en tolueno (40 ml). La mezcla bifásica se agitó a $20-25^\circ\text{C}$ durante 15 minutos cuando el análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se agitó durante un total de 25 minutos a 23°C . La mezcla de reacción se separó y el extracto orgánico se lavó con una solución al 5% de p/v de tiosulfato de sodio (40 ml) y se separó. El extracto orgánico se lavó con una solución al 1% de p/v de cloruro sódico (2 x 25 ml). El extracto orgánico se concentró a continuación a vacío para dar un aceite que cristalizó en reposo para proporcionar 35 8,8 g de 1,3-dibenciloxi-2-propanona con 88,7% de rendimiento. El espectro de RMN del producto era concordante con una muestra de referencia.

Preparación alternativa B del producto intermedio 1

Una mezcla de complejo de trióxido de azufre/piridina (2,33 g, 4 equivalentes) en DMSO (3 ml) y trietilamina (2,05 ml, 4 equivalentes) se agitó para dar una solución de color amarillo pálido. A esto se añadió una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (1 g) en DMSO (1 ml) durante 2 minutos. (La mezcla de reacción se mantuvo en un baño de agua). La temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 30°C. Después de 10 minutos, el baño de agua se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 20 - 25°C) durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml), se agitó y el extracto orgánico se separó. El extracto orgánico se lavó con cloruro de sodio al 5% de p/v (2 x 10 ml) y agua (10 ml). El extracto orgánico separado se concentró en vacío para dar un aceite que solidificó para proporcionar 0,75 g de 1,3-dibenciloxi-2-propanona con un rendimiento del 75,8%. Un espectro de RMN del producto era concordante con una muestra de referencia.

Preparación alternativa C del producto intermedio 1

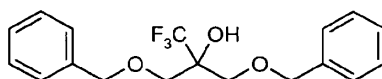
El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento "continuo" utilizando los siguientes materiales de partida y disolventes. El compuesto del título se preparó a través de un sistema de CPC Cytos Lab, compuesto por un reactor de bloque de 47 ml con dos bombas de HPLC de Jasco PU - 2080Plus. La temperatura del reactor se mantuvo a 60°C a través de una unidad de Huber Unistat 360.

Se prepararon dos soluciones. Solución A - 1,3-dibenciloxi-2-propanol (120 g, 440 mmol) en acetonitrilo (489 ml). Solución B - perrutenato de tetrapropilamonio (7,72 g, 22 mmol, 5% mol) y N-óxido de N-metilmorfolina (87,5 g, 748 mmol) en acetonitrilo (611 ml).

Las soluciones A y B se bombearon a través del sistema de Cytos Lab en la proporción de solución A a solución B de 1:1,25 con un caudal total de 7,8 ml/min y un tiempo de residencia de 6 minutos. Esto dio un tiempo de reacción total de 2 horas 21 minutos. La solución total que había reaccionado se dividió en 2 lotes iguales y cada uno se concentró a vacío. El éter dietílico (250 ml) se añadió antes de lavar con sulfito de sodio, sulfato cúprico y salmuera y luego se filtró a través de celita, se secó y se evaporó. Los lotes se recombinaron para dar después de la evaporación a vacío, el compuesto del título (71,64 g).

Preparación alternativa D del producto intermedio 1

Una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (500 g, 1,84 mol, 1,0 eq.), TEMPO (5,5 g, 0,034 mol) en diclorometano (1,25 L) se colocó en un matraz con brida de 10 L, equipado con un agitador superior. Una solución de bromuro de potasio (48 g, 0,40 mol) en agua (185 ml) se añadió y la reacción se agitó y se enfrió a -10°C. Una solución acuosa de NaOCl al 14% se diluyó hasta 1 M (2145 g diluidos en 4050 ml). El pH de esta solución se ajustó después a 9,5 disolviendo NaHCO₃ (80 g) inmediatamente antes del uso. Esta solución de NaOCl se añadió durante 1 hora, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 10-15°C. La mezcla se agitó durante 60 minutos. La fase orgánica de color naranja se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (5,0 L, 2,0 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10% de HCl ac. (10,75 L) que contenía yoduro de potasio (143 g), 10% de Na₂S₂O₅ ac. (5,0 L) y agua (5,0 L). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título bruto (893 g, 90%). Este compuesto se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 2: 1,1,1-Trifluoro-3-[(fenilmetil)oxi]-2-[(fenilmetil)oxi]metil]-2-propanol

A una solución de 1,3-bis[(bencil)oxi]-2-propanona (42 g, 155 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) se añadió trimetil(trifluorometil)silano (35 ml, 236 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a continuación en un baño de hielo/etanol hasta -3°C, antes de añadir fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 180 ml, 180 mmol) gota a gota (10 ml iniciales de adición dieron como resultado una ligera exotermia aumentado la temperatura a 9°C antes de que se permitiera enfriar a 6°C y después reanudar la adición, la temperatura descendió al intervalo de -1°C hasta +3°C). La adición se completó después de 30 minutos. La mezcla se agitó durante otras 4 horas durante las cuales, todo el tiempo se produjo gas y luego se añadió con agitación ácido clorhídrico 2 M (750 ml). Se añadió éter dietílico (600 ml) y la fase acuosa separada se volvió a extraer con éter dietílico (1 x 600 ml, 1 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (1 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite (52,9 g). Este aceite se purificó mediante cromatografía rápida (silice, 800 g) usando ciclohexano: acetato de etilo (9:1) como eluyente. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo (39,5 g).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,29 - 7,39 (m, 10H) 4,60 (s, 4H) 3,72 (s, 4H) 3,38 (s, 1H).
Tiempo de retención en LC-MS 3,69 min, MNH₄⁺ 358.

Preparación alternativa A del producto intermedio 2

Una mezcla de 1,3-dibenciloxi-2-propanona (2 g) y (trifluorometil)trimetilsilano (2,56 ml, 2,3 equivalentes) en dicloro-

metano (20 ml) se agitó y se enfrió a 0°C. Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (4 ml) se añadió gota a gota durante 3 minutos. La adición inicial de unas pocas gotas dio una exotermia de 10°C. A lo largo de la adición, la temperatura del lote se mantuvo por debajo de 10°C. Después de completar la adición, la mezcla de color marrón oscuro se agitó a +5°C durante 5 minutos cuando el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos adicionales y luego se lavó con ácido clorhídrico 1 M acuoso (15 ml), bicarbonato de sodio saturado (15 ml) y 1% de p/v de solución acuosa de cloruro sódico (2 x 15 ml). El extracto orgánico se concentró a vacío para dar 2,5 g del producto deseado como aceite oscuro, con un rendimiento del 99,3%. El espectro de RMN del producto era concordante con una muestra de referencia.

Preparación alternativa B del producto intermedio 2

10 Trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF 3H₂O) (2,9 g, 0,5 equivalentes) se disolvió en THF (5 ml). Esto se añadió con precaución a una solución agitada y enfriada (+15°C) de 1,3-dibenciloxi-2-propanona en tolueno (24,65 g, equivalente a 5 g de la cetona y (trifluorometil)trimetilsilano (7,5 ml). Se produjo un efecto exotérmico y una gran cantidad de desprendimiento de gas, con la adición del primer 1 ml de solución de TBAF. La temperatura pasó de 18 a 40°C. La adición de TBAF se llevó a cabo durante 3 minutos y luego la mezcla se agitó a 15-30°C durante 2 minutos más y después se enfrió a 10°C, mientras que se realizaba un análisis de tipo HPLC. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M acuoso (50 ml), 1% de solución acuosa de cloruro sódico (2 x 25 ml) y una mezcla de 1% de cloruro sódico (25 ml) y de solución de bicarbonato de sodio saturado (5 ml). El extracto orgánico separado se concentró a vacío para dar 6,41 g del producto deseado, como un aceite marrón oscuro con un rendimiento del 101,8%. El espectro de RMN mostraba la presencia de tolueno residual (8,8%) y material de partida (aproximadamente 3%).

Preparación alternativa C del producto intermedio 2

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento "continuo" utilizando los siguientes materiales de partida y disolventes.

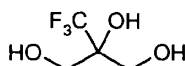
25 El compuesto del título se preparó a través de un sistema de CPC Cytos Lab compuesto de un reactor en bloque de 32 ml con dos bombas de HPLC de Jasco PU - 2080Plus. La temperatura del reactor se mantuvo a 22°C a través de una unidad de Huber Unistat 360. La salida del reactor estaba equipada con un regulador de flujo de retorno de 6,66 bar.

30 Se prepararon dos soluciones. Solución A - 1,3-dibenciloxi-2-propanona (71,64 g, 265 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (86,7 g, 96 ml, 609,5 mmol) en tetrahydrofurano (99 ml). Solución B - fluoruro de tetrabutilamonio (0,5 M en THF, 265 ml, 132,5 mmol). Las soluciones A y B se bombearon a través del sistema de Cytos Lab con un caudal de 6,4 ml/min y un tiempo de residencia de 5 minutos, dando un tiempo total de reacción de 82 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 2 M (560 ml) y luego se dividió en 2 lotes iguales (2 x 280 ml). Se añadió éter dietílico (100 ml) a cada lote, se extrajeron y luego se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar un residuo (82,99 g). Parte del residuo se recogió en diclorometano y se aplicó a cartuchos de sílice SPE. Utilizando 10% de hexano en diclorometano como eluyente y la concentración de las fracciones pertinentes de 15 ml, se obtuvo el compuesto del título. El grueso de la muestra en bruto se purificó en la Combiflash Companion XL. 8 g de material se dejó correr en una columna de 120 g con un gradiente de disolvente de 10% -70% de diclorometano en hexano como eluyente. Cualquier fracción mixta de cada pase se combinó y se volvió a purificar de una manera idéntica. Todas las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (68,68 g).

Preparación alternativa D del producto intermedio 2

45 Una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanona (310 g, 1,15 mol, 1,0 eq.) se colocó en un matraz con brida de 10 L, equipado con un agitador magnético, un condensador en atmósfera de argón, seguido por THF (3,5 L). Se agitó a 15°C. Trimetil(trifluorometil)silano (TMS-CF₃) (Matriz, 231 g, 1,62 mol, 1,41 eq.) se añadió gota a gota durante 1 hora. La solución se enfrió después a 0°C utilizando un baño de agua helada y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (337 g, 1,29 L, 1 M en THF, 1,29 mol, 1,12 eq.) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura en el intervalo de 0-8°C (procesos exotérmicos iniciales muy retrasados). Después de completar la adición, la temperatura se elevó con precaución a 20°C y la reacción se agitó a 27°C durante la noche (baño de aceite). (Material de partida TLC R_f =0,3, producto=0,4, 80:20 de éter de petróleo/acetato de etilo mostraba que la reacción se había completado esencialmente). La mezcla de la reacción se enfrió luego a 15°C usando un baño de agua helada, después se inactivó por adición lenta de HCl 1 M (10,5 L) (transferencia a un separador de 20 L después de añadir 1,0 L). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3x 5,0 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2,5 L) y salmuera (2,5 L). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón (388 g con THF).

55 Producto Intermedio 3: 2-(Trifluorometil)-1,2,3-propanotriol



Una solución de 1,1,1-trifluoro-3-[(bencil)oxi]-2-[[bencil]oxi]metil-2-propanol (98,9 g, 290,9 mmol) en etanol (1750 ml) se añadió a 5% de paladio sobre carbono (9,73 g, húmedo, Degussa, E101 No/W) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó después en atmósfera de hidrógeno utilizando una válvula de Wright en un recipiente de hidrogenación de 5 litros. Después de aproximadamente 3 horas, la mayoría del volumen teórico de hidrógeno se había recogido. Después de agitar en atmósfera de hidrógeno durante la noche (aproximadamente un 1 litro de hidrógeno se había recogido durante la noche), el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celita y la almohadilla se lavó con etanol. El material filtrado y lavado se concentró a continuación a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente (x2) con diclorometano, después de lo cual el residuo se convirtió en sólido. Este material se dejó en la bomba de vacío para proporcionar el compuesto del título (48,56 g) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,65 (s, 1H) 4,89 (t, 2H) 3,54 (d, *J*=5,8 Hz, 4H).
Tiempo de retención en LC-MS 0,42 min, ES⁻ 159.

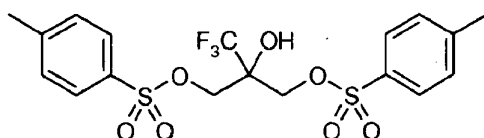
Preparación alternativa A del producto intermedio 3

El compuesto del título se preparó empleando el hidrogenador de Thales H-Cube y la bomba milligat en modo hidrógeno completo. Se preparó una solución de 1,1,1-trifluoro-3-[(fenilmetil)oxi]-2-[[fenilmetil]oxi]metil-2-propanol (58 g) en etanol (580 ml). El caudal era de 1,3 ml/min, la temperatura se ajustó a 80°C y el cartucho empleado era uno de 10% de Pd/C de Cat Cart 70 que se sustituyó cada 2 horas. Cualquier fracción que todavía contenía material de partida y el producto intermedio de mono bencilo, fue reprocesada. Todas las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (26,48 g).

Preparación alternativa B del producto intermedio 3

1,1,1-Trifluoro-3-[(bencil)oxi]-2-[[bencil]oxi]metil-2-propanol (1,3 kg, 3,82 mol, 1,0 eq.) se colocó en un matraz con brida de 10 L, equipado con un agitador superior, seguido de etanol (4,5 L). Se añadió 10% de paladio sobre carbono (27 g) en atmósfera de argón. La reacción se sometió entonces a hidrogenolisis a presión atmosférica (6 balones) y se agitó durante la noche a 50°C (los balones se reponían de forma repetida durante el día). ¹H RMN mostró que la reacción se había completado después de 1 semana, y requería 10% adicional de paladio sobre carbono (4 g). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con etano (2,5 L). El material filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite. Este se colocó a alto vacío durante la noche, para obtener un material sólido. Se añadió tolueno (1,5 L) y se calentó la mezcla hasta que el sólido se disolvió (-60°C), se observaron 2 capas. La mezcla se agitó empleando un agitador magnético y se enfrió usando un baño de agua helada, en donde precipitó un sólido. El sólido se desintegró y se agitó durante otros 30 minutos, a continuación, se aisló por filtración. El sólido se lavó con tolueno (250 ml) y éter de petróleo (250 ml). El sólido se secó a alto vacío durante la noche, para dar el producto deseado (465 g).

Producto Intermedio 4: 4-Metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]metil]propilo



A una solución agitada de 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (18,9 g, 118 mmol) en piridina (200 ml) que se había enfriado en un baño de hielo, se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (67 g, 351 mmol) para dar una solución naranja. El baño de hielo se retiró después de 45 minutos y se continuó agitando durante 21 horas, durante este tiempo se formó un sólido. La mayor parte de la piridina se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (1 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 M (1 x 200 ml), agua (1 x 200 ml), bicarbonato de sodio saturado (1 x 200 ml), agua (1 x 200 ml) y salmuera saturada (1 x 200 ml), antes de secarla sobre sulfato sódico y concentrarla a presión reducida para dar un aceite (72,8 g). Este aceite se purificó en una columna de sílice ultrarrápida (800 g) eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (5:1) para dar el producto del título (49 g, 95%) como un aceite que cristalizó en reposo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,78 (d, *J*=8,3 Hz, 4H) 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 4H) 4,18 (s, 4H) 3,66 (s, 1H) 2,48 (s, 6H).
Tiempo de retención en LC-MS, 3,62 min, MNH₄⁺ 486, ES⁻ 467.

Preparación alternativa A del producto intermedio 4

El compuesto del título se preparó a través de un procedimiento "continuo" utilizando los siguientes materiales de partida y disolventes.

Se prepararon dos soluciones. Solución A - 2-(trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (4,5 g, 27,8 mmol), N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina (30 ml, 139 mmol), diclorometano (550 ml). Solución B - cloruro de p-toluensulfonilo (21,4 g, 111 mmol), diclorometano (550 ml).

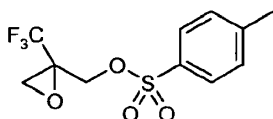
Las soluciones A y B se bombearon a través de un reactor CPC Cytos (volumen del reactor 47 ml) con un caudal

cada una de 2,35 ml/min. Se observó que la presión para la bomba que contenía la solución B era fluctuante. Después de 110 minutos, la reacción se abandonó ya que era evidente que las bombas no estaban operando 1:1. El material recogido se extrajo con diclorometano (x3) antes de ser lavado con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo que se desechó. La bomba fue sustituida y el resto de los reactivos reaccionaron. El material recogido se extrajo con diclorometano (x3) antes de ser lavado con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo. Se adsorbió sobre sílice y se eluyó en una columna de sílice (12 g) con diclorometano: hexano (1:1). Se eluyeron cuatro fracciones y la fracción 4 dio el compuesto del título (2,31 g).

Preparación alternativa B del producto intermedio 4

2-(Trifluorometil)-1,2,3-propanotriol (300 g, 1,86 mol, 1,0 eq.) se disolvió en piridina (2,0 L) en un matraz con brida de 10 L equipado con un agitador superior ThermoProbe, en atmósfera de argón. Esto se enfrió a 0°C con un baño de CO₂-acetona. Se añadió cloruro de tosilo (809 g, 4,1 mol, 2,2 eq) en porciones, manteniendo la temperatura <10°C. Una vez terminada la adición, el baño frío se retiró y se permitió agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite marrón resultante se repartió entre EtOAc (4,0 L) y HCl 2M (4,0 L), se agitó durante 5 minutos y se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 2,5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (3,5 l, 5 minutos de periodo de agitación), salmuera (2,5 l) y se secó sobre MgSO₄. Se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón espeso. El material crudo fue llevado a la siguiente etapa sin una purificación adicional (950 g, sobrepeso, se asume el 100%).

Producto intermedio 5: 4-Metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo



Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)metil)propilo (186,5 g, 398,5 mmol) en diclorometano (2500 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno, mientras que se añadía una resina de carbonato sostenida por un polímero (ex Fluka, aprox. 3,5 mmoles de carbonato/g de resina) (232 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La resina se separó por filtración y la resina se lavó con diclorometano. El material filtrado y los lavados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (116,2 g) como un aceite marrón.

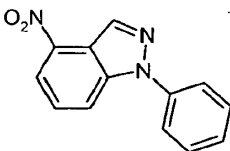
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 2H) 7,38 (d, *J*=8,0 Hz, 2H) 4,41 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) 4,29 (d, *J*=11,9 Hz, 1H) 3,14 (d, *J*=4,8 Hz, 1H) 3,01 (dd, *J*=4,5, 1,5 Hz, 1H) 2,47 (s, 3H).
Tiempo de retención en LC-MS 3,2 min, MNH₄⁺ 314.

Preparación alternativa A del producto intermedio 5

4-Metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)metil)propilo (14,29 g, 29 mmol) en diclorometano (75 ml) se bombeó a través de un cartucho que contenía resina de carbonato-PS (sin hinchar previamente) (3 mmol/g, 25 g, 75 mmol) a 675 microlitros/min. La temperatura se fijó en aproximadamente 50°C, envolviendo un calentador Whatman de película delgada alrededor del cartucho. La presión se reguló a 2,66 bar. Después de haber aspirado todo el reactivo, la columna se lavó a fondo con diclorometano - en este punto, la columna comenzó a perder ligeramente y el regulador de contrapresión tuvo que ser retirado para reducir la presión. La solución recogida se concentró a vacío para dar el compuesto del título (7,25 g).

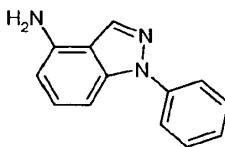
Preparación alternativa B del producto intermedio 5

Bis tosilato, 4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)metil)propilo (1,047 kg, 2,24 mol, 1,0 eq.) se disolvió en diclorometano (9,0 l) en un matraz con brida de 20 L, equipado con un agitador superior, en atmósfera de argón. Se añadió carbonato de potasio (1,24 kg, 8,95 mol, 4,0 eq.) en porciones durante 8 horas y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. ¹H RMN mostró 41% de reacción completada. Se añadió carbonato de potasio adicional (600 g, 2,0 eq.) durante 8 horas y se agitó durante la noche. ¹H RMN mostraba 89% de reacción completada. Se añadió carbonato de potasio adicional (300 g, 1,0 eq.) durante 8 horas y se agitó durante la noche. ¹H RMN mostraba que se había conseguido completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre dos productos sinterizados de vidrio con una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano. El material filtrado se lavó con NaHCO₃ (3,5 L), salmuera (2,5 L) y se secó sobre MgSO₄. A continuación, el material filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color rojo oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de succión (sílice de ~ 13cm en 4 L de material sinterizado, se recogieron fracciones de ~1,5 L, comenzando con éter de petróleo/EtOAc 95:5 como eluyente, hasta que se eliminó todo el cloruro de tosilo, la polaridad del eluyente se aumentó luego lentamente a 90:10, 80:20 y 70:30. La TLC se realizó con éter de petróleo/acetato de etilo 70:30, dando cloruro de tosilo *R_f* = 0,55, producto = 0,5, impureza = 0,3. Se obtuvieron algunas fracciones mixtas, se volvieron a someter a una columna, utilizando las mismas condiciones que más arriba. Esto dio un producto puro (417 g, 63%) en forma de aceite naranja, que se solidificó con alto vacío durante la noche.

Producto intermedio 6: 4-Nitro-1-fenil-1H-indazol

2,6-Dinitrobenzaldehído (2,8 g, 14 mmol) (que puede prepararse de acuerdo con el método de Lulinski y Serwatowski, *Journal of Organic Chemistry*, 68, (2003), 5384) y fenilhidrazina (1,7 g, 17 mmol) se disolvieron en una mezcla de EtOH (20 ml) y ácido acético (2 ml), dando como resultado una solución de color rojo. Después de agitar durante 2 horas, la solución se concentró hasta obtener un sólido rojo que se disolvió en EtOH (250 ml) y se añadió una solución de hidróxido potásico (2 g) en agua (30 ml). Después de agitar durante 2 horas, la solución se concentró hasta obtener un sólido negro que se disolvió en EtOAc (1 l), se lavó con HCl 1 M (3 x 500 ml), bicarbonato de sodio saturado y salmuera (250 ml). La solución orgánica se secó y se concentró hasta obtener un sólido marrón que se aplicó a una columna de sílice. Con la elución en un gradiente de 10%-50% de EtOAc en hexano, se aisló el compuesto del título como un sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,46 (m, 1H)

Producto Intermedio 7: 1-Fenil-1H-indazol-4-aminaMétodo A

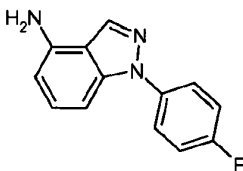
6-Nitro-1-fenil-1H-indazol se disolvió en EtOAc (200 ml) y luego se añadió 10% de Pd/C (500 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La filtración a través de celita y la concentración del material filtrado proporcionó un aceite amarillo que se disolvió en éter dietílico (100 ml). Una solución de HCl 4 M en dioxano (10 ml) se añadió lentamente, dando lugar a un precipitado amarillo que se separó por filtración para dar el compuesto del título como la sal de hidrocloreuro en forma de un sólido amarillo (2,5 g).

$^1\text{H-NMR}$: ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ 8,4 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,40 (ancho s)

Método B:

Una suspensión de 1H-indazol-4-amina (1 g, 7,52 mmol), yoduro de cobre (I) (71,3 mg, 3,75 mmol) y fosfato de potasio (3,3 g, 15,77 mmol) en tolueno (30 ml) se desgasificó y luego se añadió yodobenceno (1 ml, 9,02 mmol) y *trans-N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (213,2 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante la noche. A continuación se añadió más yodobenceno (0,5 ml, 4,51 mmol), fosfato de potasio (1,7 g, 8 mmol), yoduro de cobre (I) (35,1 mg, 1,85 mmol) y *trans-N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (106,1 mg, 0,75 mmol) y se continuó agitando durante el fin de semana. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se filtró a través de celita, lavando con acetato de etilo y se evaporó el material filtrado y los lavados combinados. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando Flashmaster II (cartucho 100 g), eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de diclorometano:acetato de etilo durante 60 minutos, para dar el compuesto del título (519 mg).

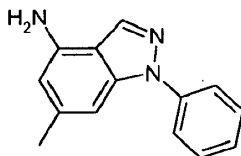
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,05$ min; $\text{MH}^+ = 210$

Producto intermedio 8: 1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-4-amina

Una mezcla de 1H-indazol-4-amina (750 mg, 5,64 mmol), yoduro de cobre (I) (247 mg, 1,3 mmol), carbonato de potasio (1,56 g, 11,28 mmol), *trans-N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,321 g, 2,26 mmol) y 4-fluoro-1-yodobenceno (0,78 ml, 6,77 mmol) en DMF seco (2 ml), se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 20 minutos (el carbonato de potasio se colocó en el primer tubo, y se tuvo cuidado de evitar que cualquier partícula de carbonato de potasio se quedara en los lados del tubo por encima del nivel del líquido (con el fin de evitar cualquier sobrecalentamiento)). Tres reacciones idénticas y dos que empleaban 500 mg de entrada de 1H-indazol-4-amina, se combinaron a continuación y se repartieron entre agua y diclorometano. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó

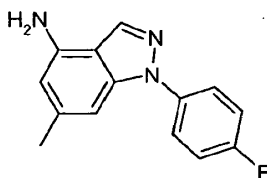
por cromatografía en gel de sílice, utilizando Flashmaster II (cartuchos de 2 x 100 g) eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de diclorometano : acetato de etilo durante 60 minutos, para dar el compuesto del título (4,73 g).
LCMS: $t_{RET} = 3,19$ min; $MH^+ = 228$

Producto Intermedio 9: 6-Metil-1-fenil-1H-indazol-4-amina



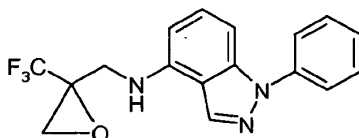
5
6-Metil-1H-indazol-4-amina (75 mg, 0,51 mmol) y yodobenceno (104 mg, 0,51 mmol) se disolvieron en DMF (0,55 ml) en un tubo de microondas. Se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,1 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (28,5 mg, 0,2 mmol) y carbonato de potasio (140,9 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se calentó con un microondas (250 W) a 100°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de un cartucho, lavando con DCM (5 ml) y el material filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante autopreparación dirigida por la masa (sistema B). Las fracciones apropiadas se combinaron, se extrajeron con DCM, se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron para dar el compuesto del título (34,9 mg).
LCMS: $t_{RET} = 3,26$ min; $MH^+ = 224$

Producto Intermedio 10: 1-(4-Fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-amina

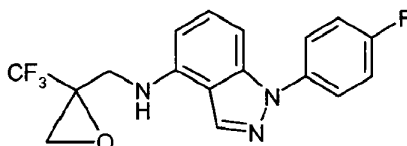


15
Una mezcla de 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol (8,584 g, 28,114 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (128,5 mg, 0,14 mmol), BINAP racémico (262,6 mg, 0,42 mmol), benzofenona imina (8,13 g, 44,86 mmol) y terc-butóxido de sodio (3,78 g, 39,33 mmol) en tolueno (75 ml), se calentó a 80°C durante 27 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de una columna de gel de sílice corta, lavando con cloroformo y acetato de etilo. El eluyente se evaporó y el residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo primero con cloroformo y finalmente con cloroformo que contenía algo de acetato de etilo para dar el producto intermedio imina (8,334 g). Este material se disolvió en THF (80 ml) y se añadió HCl 2 M (12 ml). Después de 1 hora, se añadió HCl diluido y la mezcla se evaporó para dejar un sólido blanco que se trituró con ciclohexano y el sólido recogido. Este material se suspendió en agua y se añadió suficiente hidróxido de sodio acuoso para volver la mezcla alcalina y el producto se extrajo en cloroformo. La evaporación del extracto de cloroformo dio el compuesto del título (4,77 g).
LCMS: $t_{RET} = 3,17$ min; $MH^+ = 242$

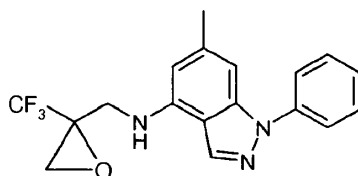
Producto intermedio 11: 1-Fenil-N-{[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil}-1H-indazol-4-amina



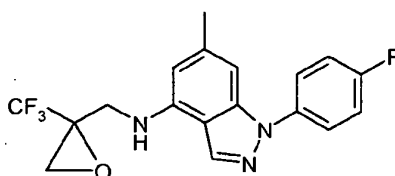
30
Cloruro de bismuto (623 mg, 1,98 mmol) se añadió a una suspensión de 4-metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (5,85 g, 19,76 mmol) y 1-fenil-1H-indazol-4-amina (4,13 g, 19,76 mmol) en diclorometano seco (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La suspensión espesa resultante se diluyó con diclorometano y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó después con cloroformo (200 ml) y sulfato de sodio (30 g) y se añadió resina de carbonato sostenida con polímero (Fluka, aproximadamente 3,5 mmoles de carbonato/g de resina, 11 g) y la mezcla se agitó durante la noche. LCMS no mostró evidencia de ciclación del epóxido diana. Tetrahidrofurano seco (50 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,85 ml, 4,88 mmol) se añadieron a continuación y la mezcla se agitó durante la noche cuando LCMS indicó una reacción completa. La mezcla se filtró y el material filtrado se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando la Flashmaster II (cartuchos de 2 x 100 g) eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de diclorometano: acetato de etilo durante 40 minutos, para dar el compuesto del título (3,74 g).
LCMS: $t_{RET} = 3,66$ min; $MH^+ = 334$

Producto intermedio 12: 1-(4-Fluorofenil)-N-([2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil)-1H-indazol-4-amina

4-Metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (6,14 g, 20,75 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-amina (4,73 g, 20,75 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se agitaron durante 5 min. Se añadió cloruro de bismuto (654 mg, 2,07 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió más cloruro de bismuto (0,33 g, 1,05 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se agitó finalmente durante la noche en atmósfera de nitrógeno (para reducir el volumen de DMF). No hubo nuevos avances dejándola una noche más. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). *N,N*-Diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,11,mmol) se añadió seguido por una resina de carbonato sostenida con polímero (Fluka, aprox. 3,5 mmoles de carbonato/g de resina, 11,91 g) y la mezcla se agitó durante la noche. A continuación se añadió más THF (30 ml) seguido después de 2 horas por algunos tamices moleculares 4A. Después de otras 3 horas, la LCMS indicaba que la reacción se había completado y la mezcla se filtró. El material filtrado se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando Flashmaster II (cartuchos de 2 x 100 g) eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de diclorometano: acetato de etilo, para dar el compuesto del título (4,31 g). LCMS: $t_{RET} = 3,68$ min; $MH^+ = 352$

Producto intermedio 13: 6-Metil-1-fenil-N-([2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil)-1H-indazol-4-amina

Se añadió cloruro de bismuto (347 mg, 0,1 mmol) a una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (3,41 g, 11,5 mmol) y 6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-amina (2,45 g, 11 mmol) en diclorometano seco (4,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. A continuación, se añadió más cloruro de bismuto (173 mg, 0,55 mmol) y diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante la noche y luego se diluyó con cloroformo (50 ml) y tetrahidrofurano seco (25 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,2 mmol) seguido por resina de carbonato sostenida por un polímero (Fluka, aprox. 3,5 mmoles de carbonato/g de resina, 9,4 g) y tamices moleculares 4A. Después de 6 horas, la LCMS indicó que la reacción se había completado y la mezcla se filtró. El material filtrado se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando Flashmaster II (cartucho de 100 g) eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de ciclohexano: acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron con fracciones similares de una reacción paralela (1,28 g de entrada del Producto intermedio 9) para dar el compuesto del título (2,67 g). LCMS: $t_{RET} = 3,62$ min; $MH^+ = 348$

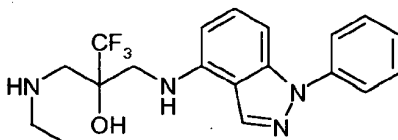
Producto intermedio 14: 1-(4-Fluorofenil)-6-metil-N-([2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil)-1H-indazol-4-amina

Cloruro de bismuto (630 mg, 2 mmol) se añadió a una solución de 4-metilbencenosulfonato de [2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (5,915 g, 19,98 mmol) y 1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-amina (4,742 g, 19,67 mmol) en diclorometano seco (14 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. A continuación, se añadió más cloruro de bismuto (620 mg, 1,97 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metilo (300 mg, 1,01 mmol) y una pequeña cantidad de diclorometano y la mezcla se agitó el fin de semana. La mezcla se diluyó después con cloroformo y tetrahidrofurano y luego se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La capa acuosa se volvió a extraer con cloroformo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron para dejar un aceite marrón (aprox. 12 g). Este producto intermedio bruto se disolvió en cloroformo (250 ml) y se añadió resina de carbonato sostenida con polímero (Fluka, aprox. 3,5 mmoles de carbonato/g

de resina, 16,88 g) y la mezcla se agitó durante la noche. La resina se separó por filtración, lavando con cloroformo y el material filtrado y los lavados combinados se evaporaron y el residuo (9,1 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando en primer lugar diclorometano y después diclorometano/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (3 g).

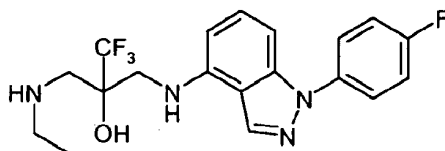
5 LCMS: $t_{RET} = 3,6$ min; $MH^+ = 366$

Producto intermedio 15: 3-(Etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-propanol



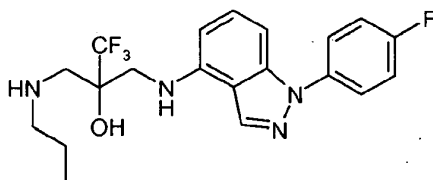
10 A una solución de 1-fenil-*N*-[[2-(trifluorometil)-2-oxirani]metil]-1*H*-indazol-4-amina (1,235 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), se añadió etilamina (2 M en tetrahidrofurano) (10 ml, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 72 horas y luego se evaporó a vacío para dar el compuesto del título. LCMS: $t_{RET} = 2,47$ min; $MH^+ = 379$

Producto intermedio 16: 3-(Etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-propanol



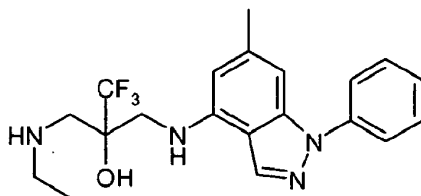
15 Se preparó de forma similar al Producto intermedio 15 a partir de etilamina (2 M en tetrahidrofurano) y 1-(4-fluorofenil)-*N*-[[2-(trifluorometil)-2-oxirani]metil]-1*H*-indazol-4-amina. LCMS: $t_{RET} = 2,53$ min; $MH^+ = 397$

Producto intermedio 17: 1,1,1-Trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol



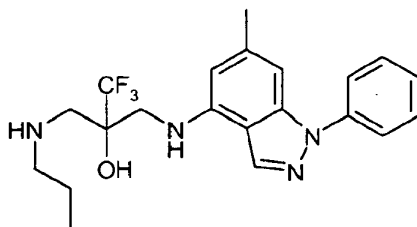
20 Preparado de forma similar al Producto intermedio 15 a partir de *n*-propilamina y 1-(4-fluorofenil)-*N*-[[2-(trifluorometil)-2-oxirani]metil]-1*H*-indazol-4-amina. LCMS: $t_{RET} = 2,81$ min; $MH^+ = 411$

Producto intermedio 18: 3-(Etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-propanol



25 A una solución de 6-metil-1-fenil-*N*-[[2-(trifluorometil)-2-oxirani]metil]-1*H*-indazol-4-amina (1,1 g, 3,17 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió etilamina (2 M en tetrahidrofurano) (10 ml, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,28 g). LCMS: $t_{RET} = 2,76$ min; $MH^+ = 393$

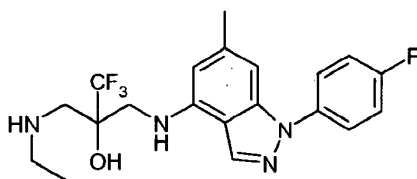
Producto intermedio 19: 1,1,1-Trifluoro-3-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol



Preparado de forma similar al Producto intermedio 18 a partir de n-propilamina y 6-metil-1-fenil-N-[[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1H-indazol-4-amina.

LCMS: $t_{RET} = 2,80$ min; $MH^+ = 407$

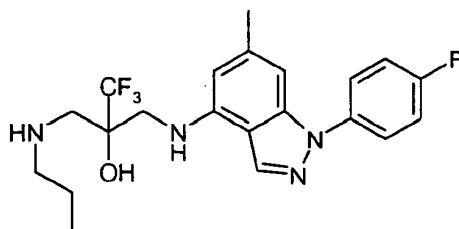
- 5 Producto intermedio 20: 3-(Etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-propanol



10 Una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-metil-N-[[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1H-indazol-4-amina (1,52 g, 4,16 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió a etilamina (2 M en tetrahidrofurano) (70 ml, 140 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de Bond Elut de 70 g, utilizando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en diclorometano durante 60 min, para dar el compuesto del título (1,463 g).

LCMS: $t_{RET} = 2,25$ min; $MH^+ = 411$

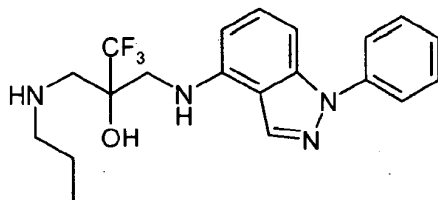
- 15 Producto intermedio 21: 1,1,1-Trifluoro-3-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)-2-((propilamino)metil)-2-propanol



20 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-metil-N-[[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1H-indazol-4-amina (1,4 g, 3,84 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió n-propilamina (20 ml, 243 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó sobre un cartucho de sílice de Bond Elut de 70 g, usando un gradiente de 0-50% acetato de etilo en diclorometano durante 60 min, para dar el compuesto del título (0,4 g).

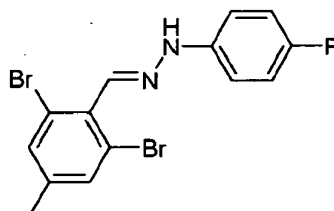
LCMS: $t_{RET} = 2,60$ min; $MH^+ = 425$

Producto intermedio 22: 1,1,1-Trifluoro-3-((1-fenil-1H-indazol-4-il)amino)-2-((propilamino)metil)-2-propanol



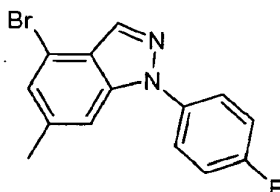
25 Preparado de forma similar al Producto intermedio 15 a partir de n-propilamina y 1-fenil-N-[[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]metil]-1H-indazol-4-amina.

LCMS: $t_{RET} = 2,55$ min; $MH^+ = 393$

Producto intermedio 23: 2,6-Dibromo-4-metilbenzaldehído (4-fluorofenil)hidrazona

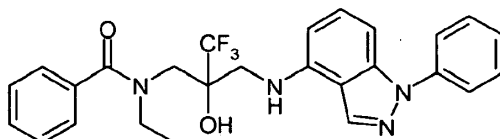
2,6-Dibromo-4-metilbenzaldehído (600 g, 2,16 mmol) (que puede prepararse de acuerdo con el método de Lulinski y Serwatowski, *Journal of Organic Chemistry*, 68, (2003), 5384), hidrocloreto de (4-fluorofenil)hidrazina (351 mg, 2,16 mmol) y acetato de sodio (180 mg, 2,19 mmol) se calentaron en metanol (15 ml) a reflujo, durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El metanol se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y salmuera acuosa (30 ml). La fase orgánica se separó, se combinó con extractos adicionales de diclorometano (2 x 15ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2 x 15 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó para dar el compuesto del título (809 mg).

LCMS: $t_{RET} = 4,23$ min; $MH^+ = 387$

Producto intermedio 24: 4-Bromo-1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol

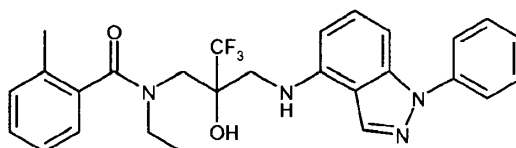
6-Dibromo-4-metilbenzaldehído (4-fluorofenil)hidrazona (811 mg, 2,1 mmol), fosfato tripotásico (1,1 g, 5,25 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (77 mg, 0,084 mmol) y BINAP racémica (52 mg, 0,084 mmol), se disolvieron en tolueno (27,5 ml) y se calentaron a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a continuación y se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando Flashmaster II (cartucho de 100 g), eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de ciclohexano: diclorometano durante 40 minutos, para dar el compuesto del título (243 mg).

LCMS: $t_{RET} = 3,90$ min; $MH^+ = 305/307$

Ejemplo 1: N-Etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]metil)propil)benzamida

Al ácido benzoico (11 mg, 0,09 mmol) se añadió una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (34 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,2 ml), seguido por N,N-diisopropiletilamina (32 μ L, 0,182 mmol). La mezcla se agitó durante 1 minuto y luego se añadió una solución de 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]metil}-2-propanol (26 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,2 ml). La mezcla se agitó de nuevo durante 1 minuto y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas.

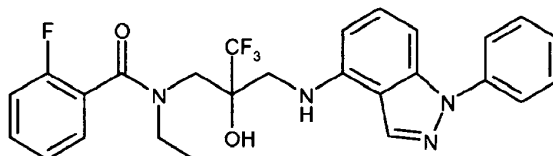
El crudo de reacción se diluyó con sulfóxido de dimetilo (0,1 ml) y se purificó mediante autopreparación dirigida con la masa (sistema A) para dar el compuesto del título (20,7 mg). LCMS: $t_{RET} = 3,64$ min; $MH^+ = 483$

Ejemplo 2: N-Etil-2-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]metil)propil)benzamida

Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-metilbenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]metil}-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,73$ min; $MH^+ = 497$

Ejemplo 3: *N*-Etil-2-fluoro-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida



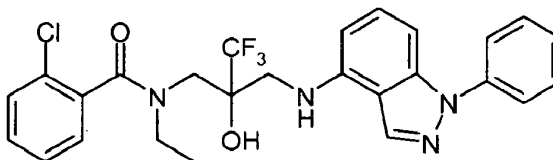
Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)-2-propanol. LCMS: $t_{RET} = 3,64$ min; $MH^+ = 501$

Los enantiómeros se separaron a continuación, utilizando una columna de 2 x 25 cm de Chiralpak AD, eluyendo con etanol al 60% en heptano (0,1% de ácido trifluoroacético) con un caudal de 15 ml/min.

Ejemplo 3A: (Enantiómero 1) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 60% de etanol en heptano con 0,1% de ácido trifluoroacético, eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención 9,2 min: LCMS: $t_{RET} = 3,71$ min; $MH^+ = 501$

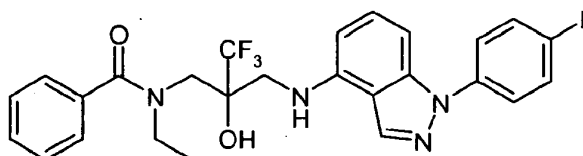
Ejemplo 3B: (Enantiómero 2) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 60% de etanol en heptano con 0,1% de ácido trifluoroacético eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención 19,2 min: LCMS: $t_{RET} = 3,71$ min; $MH^+ = 501$

Ejemplo 4: 2-Cloro-*N*-etil-*N*-(3,3,3-tifluoro-2-hidroxi-2-((1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)propil)benzamida



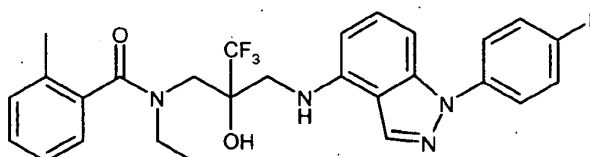
Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)-2-propanol. LCMS: $t_{RET} = 3,72$ min; $MH^+ = 517, 519$

Ejemplo 5: *N*-Etil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)-2-hidroxi]propil)benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido benzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)-2-propanol. LCMS: $t_{RET} = 3,67$ min; $MH^+ = 501$

Ejemplo 6: *N*-Etil-2-metil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)-2-hidroxi]propil)benzamida



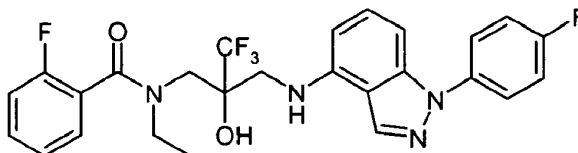
Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-metilbenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino)metil)-2-propanol. LCMS: $t_{RET} = 3,75$ min; $MH^+ = 515$

Los enantiómeros se separaron a continuación, utilizando una columna de 2 x 25 cm de Chiralpak AD, eluyendo con etanol al 40% en heptano, con un caudal de 15 ml/min.

Ejemplo 6A: (Enantiómero 1) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 40% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención de 6,9 min:
LCMS: $t_{RET} = 3,82$ min; $MH^+ = 515$

5 Ejemplo 6B: (Enantiómero 2) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 40% de etanol en heptano eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención de 10,8 min:
LCMS: $t_{RET} = 3,82$ min; $MH^+ = 515$

Ejemplo 7: *N*-Etil-2-fluoro-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



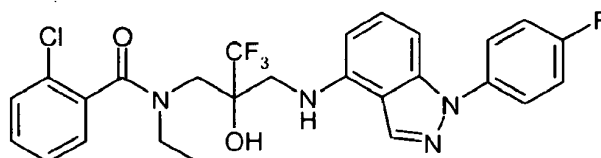
10 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,71$ min; $MH^+ = 519$

Los enantiómeros se separaron a continuación, utilizando una columna de 2 x 25 cm de Chiralpak AD, eluyendo con etanol al 50% en heptano (0,1% de ácido trifluoroacético) con un caudal de 15 ml/min.

15 Ejemplo 7A: (Enantiómero 1) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 50% de etanol en heptano, con 0,1% de ácido trifluoroacético eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención 8,96 min: LCMS: $t_{RET} = 3,73$ min; $MH^+ = 519$.

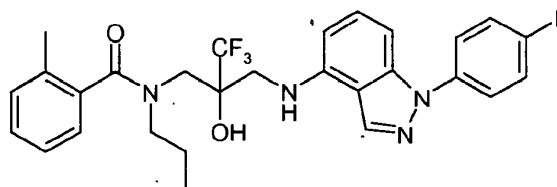
20 Ejemplo 7B: (Enantiómero 2) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 50% de etanol en heptano, con 0,1% de ácido trifluoroacético eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención 16,3 min: LCMS: $t_{RET} = 3,73$ min; $MH^+ = 519$.

Ejemplo 8: 2-Cloro-*N*-etil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



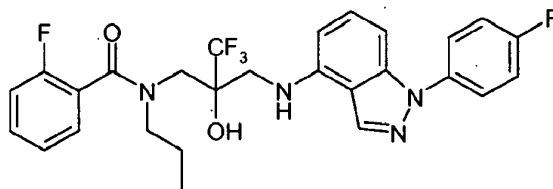
25 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,74$ min; $MH^+ = 535, 537$

Ejemplo 9: 2-Metil-*N*-propil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



30 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-metilbenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,84$ min; $MH^+ = 529$

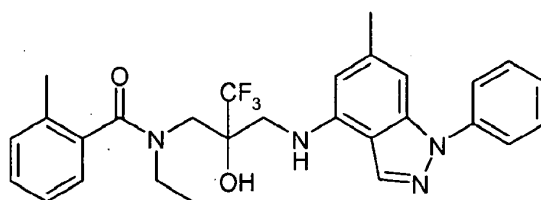
Ejemplo 10: 2-Fluoro-*N*-propil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,75$ min; $MH^+ = 533$

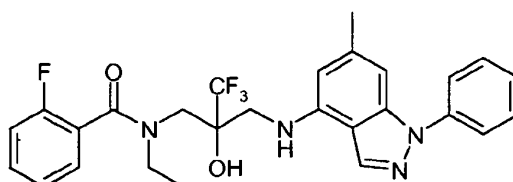
5 Ejemplo 11: N-Etil-2-metil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]metil)propil)benzamida



A una solución de 2-metilbenzoico (12,7 mg, 0,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 μ l) se añadió una solución de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (34 mg, 0,09 mmol) en dimetilformamida (150 μ l), seguida por *N,N*-diisopropiletilamina (36 μ l, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se añadió una solución de 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol (27 mg, 0,07 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 μ l). La mezcla se agitó de nuevo durante 5 minutos y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción en bruto se purificó por autoprparación dirigida con la masa (Sistema A) para dar el compuesto del título (21,1 mg).

LCMS: $t_{RET} = 3,90$ min; $MH^+ = 511$

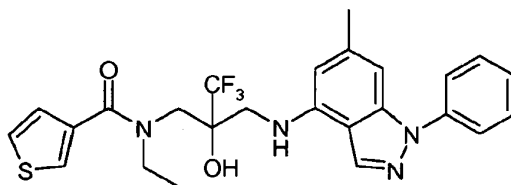
15 Ejemplo 12: N-Etil-2-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]metil)propil)benzamida



Preparada de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,80$ min; $MH^+ = 515$

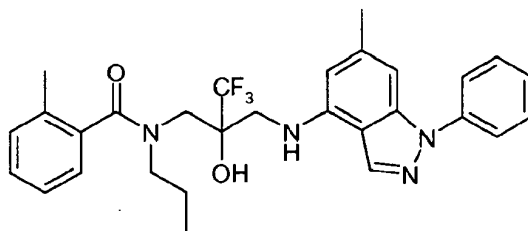
20 Ejemplo 13: N-Etil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]metil)propil)-3-tiofencarboxamida



Preparada de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol.

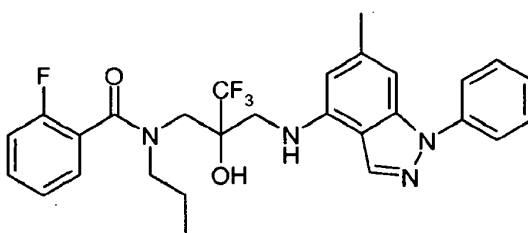
LCMS: $t_{RET} = 3,77$ min; $MH^+ = 503$

25 Ejemplo 14: 2-Metil-N-propil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino]metil)propil)benzamida



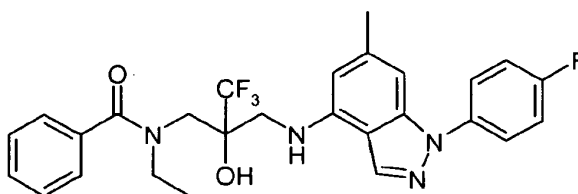
Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 2-metilbenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 4,00 min; MH^+ = 525

5 Ejemplo 15: 2-Fluoro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]metil]propil]benzamida



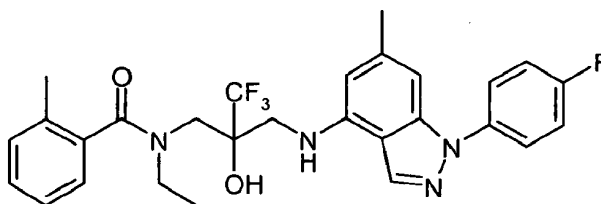
Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[(6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 3,89 min; MH^+ = 529

10 Ejemplo 16: N-Etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-hidroxi-propil]benzamida



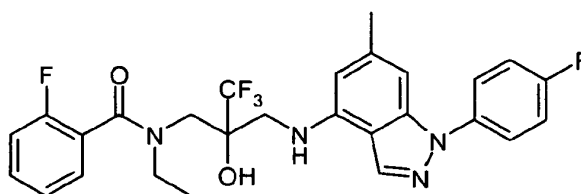
Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido benzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 3,84 min; MH^+ = 515

15 Ejemplo 17: N-Etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-hidroxi-propil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-metilbenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 3,92 min; MH^+ = 529

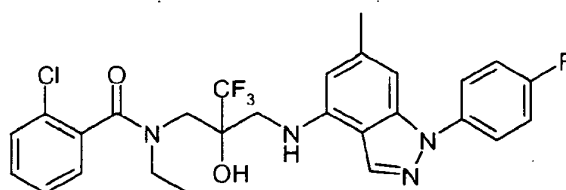
20 Ejemplo 18: N-Etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-hidroxi-propil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-propanol.

LCMS: t_{RET} = 3,83 min; MH^+ = 533

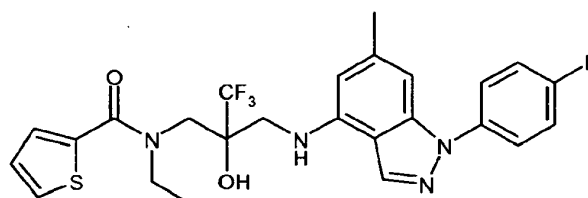
- 5 Ejemplo 19: 2-Cloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1 a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-propanol.

10 LCMS: t_{RET} = 3,74 min; MH^+ = 549, 551

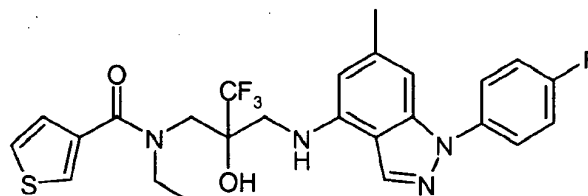
- Ejemplo 20: N-Etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-propanol.

15 LCMS: t_{RET} = 3,85 min; MH^+ = 521

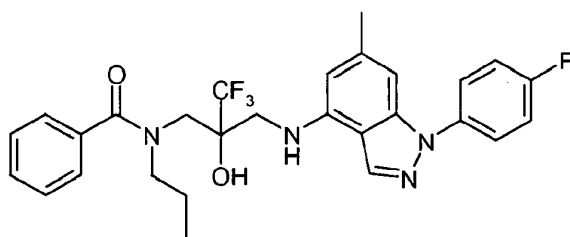
- Ejemplos 21: N-Etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-3-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-propanol.

20 LCMS: t_{RET} = 3,79 min; MH^+ = 521

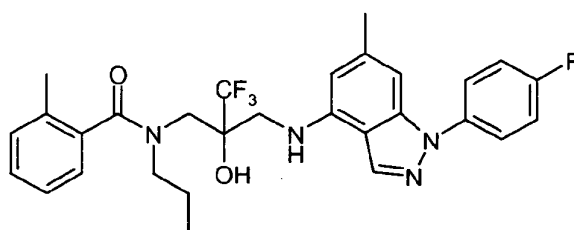
- Ejemplo 22: N-Propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido benzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

LCMS: t_{RET} = 3,92 min; MH^+ = 529

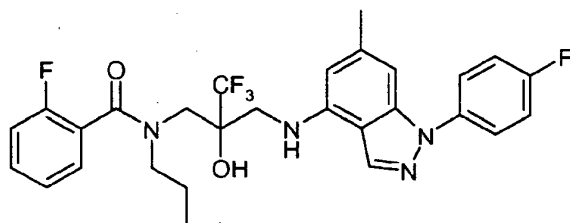
- 5 Ejemplo 23: 2-Metil-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-metilbenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

10 LCMS: t_{RET} = 4,02 min; MH^+ = 543

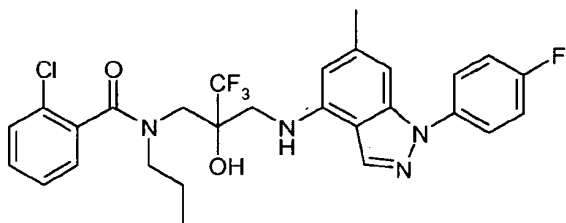
- Ejemplo 24: 2-Fluoro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

15 LCMS: t_{RET} = 3,91 min; MH^+ = 547

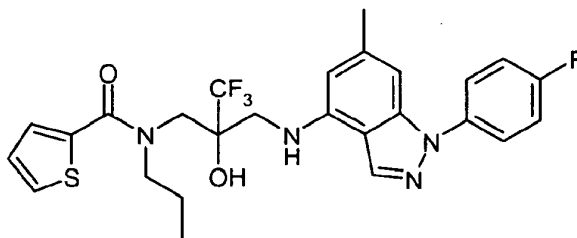
- Ejemplo 25: 2-Cloro-N-propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida



20 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-clorobenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

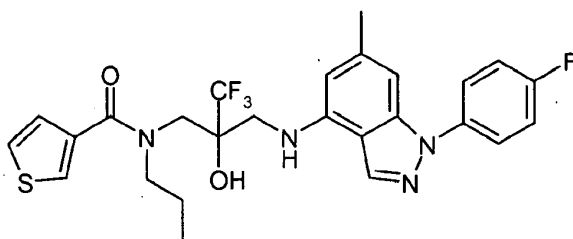
LCMS: t_{RET} = 3,83 min; MH^+ = 563, 565

- Ejemplo 26: N-Propil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil]-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 3,93 min; MH^+ = 535

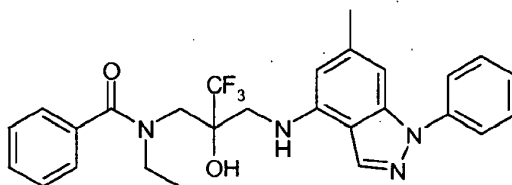
5 Ejemplo 27: *N*-Propil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil]-2-hidroxi-propil]-3-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 3,88 min; MH^+ = 535

10

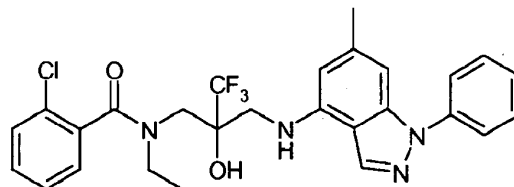
Ejemplo 28: *N*-Etil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil]propil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido benzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 3,76 min; MH^+ = 497

15

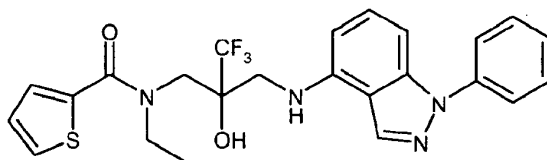
Ejemplo 29: 2-Cloro-*N*-etil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil]propil]benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 2-clorobenzoico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol.
LCMS: t_{RET} = 3,83 min; MH^+ = 531, 533

20

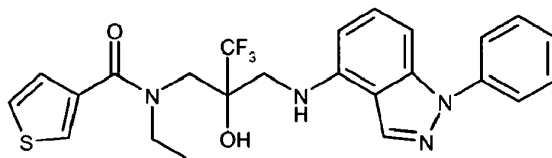
Ejemplo 30: *N*-Etil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil]propil)-2-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil]-2-propanol.

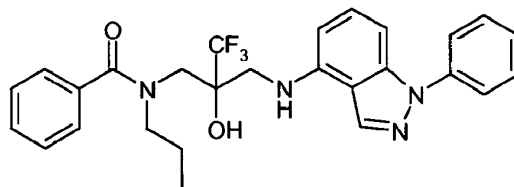
LCMS: $t_{RET} = 3,70$ min; $MH^+ = 489$

5 Ejemplo 31: *N*-Etil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil]propil)-3-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil]-2-propanol. LCMS: $t_{RET} = 3,60$ min; $MH^+ = 489$

Ejemplo 32: *N*-Propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil]propil)benzamida

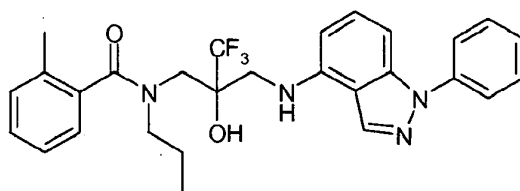


10

Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido benzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]-2-[[propilamino]metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,74$ min; $MH^+ = 497$

Ejemplo 33: 2-Metil-*N*-propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil]propil)benzamida

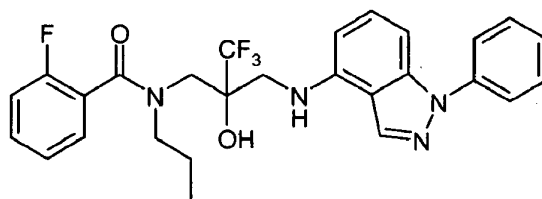


15

Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-metilbenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]-2-[[propilamino]metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,83$ min; $MH^+ = 511$

Ejemplo 34: 2-Fluoro-*N*-propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil]propil)benzamida

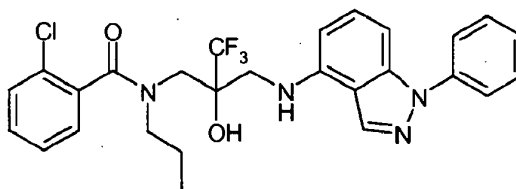


20

Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-fluorobenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]-2-[[propilamino]metil]-2-propanol.

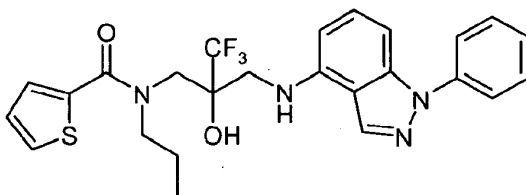
LCMS: $t_{RET} = 3,73$ min; $MH^+ = 515$

Ejemplo 35: 2-Cloro-*N*-propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil]propil)benzamida



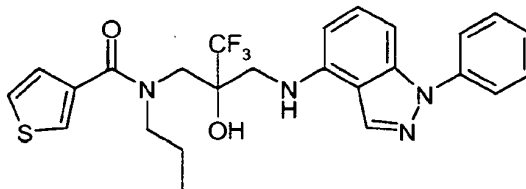
Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-clorobenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[(1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,82$ min; $MH^+ = 531, 533$

- 5 Ejemplo 36: *N*-Propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil)propil)-2-tiofencarboxamida



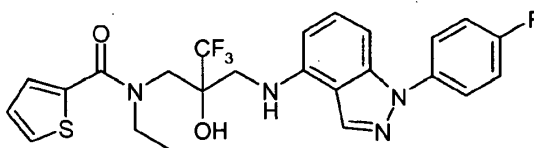
Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-[(1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,83$ min; $MH^+ = 503$

- 10 Ejemplo 37: *N*-Propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[(1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]metil)propil)-3-tiofencarboxamida



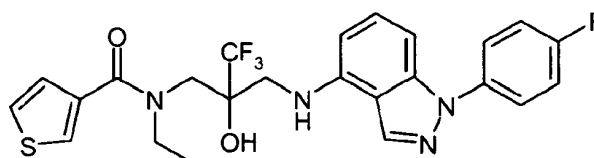
Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-[(1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,71$ min; $MH^+ = 503$

- 15 Ejemplo 38: *N*-Etil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-[(1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino]metil)-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[(1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino]metil)-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,67$ min; $MH^+ = 507$

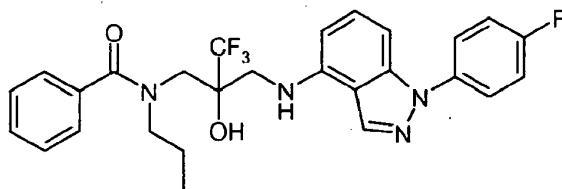
- 20 Ejemplo 39: *N*-Etil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-[(1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino]metil)-2-hidroxipropil)-3-tiofencarboxamida



- 25 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[(1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il)amino]metil)-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,62$ min; $MH^+ = 507$

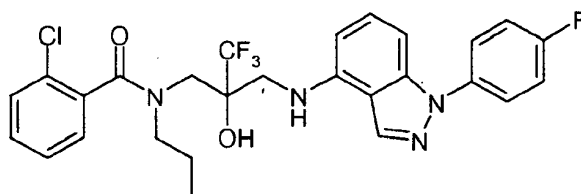
Ejemplo 40: *N*-Propil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



5 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido benzoico y 1,1,1-trifluoro-3-{{[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,76$ min; $MH^+ = 515$

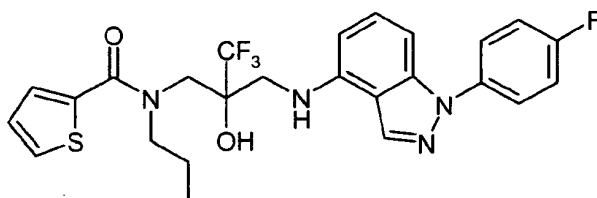
Ejemplo 41: 2-Cloro-*N*-propil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



10 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-clorobenzoico y 1,1,1-trifluoro-3-{{[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,83$ min; $MH^+ = 549, 551$

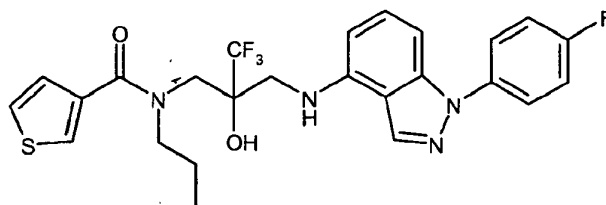
Ejemplo 42: *N*-Propil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-2-tiofencarboxamida



15 Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-{{[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,76$ min; $MH^+ = 521$

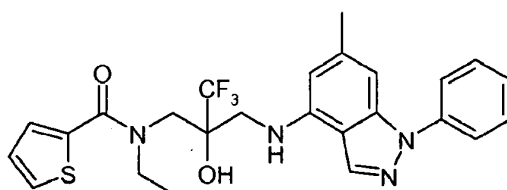
20 Ejemplo 43: *N*-Propil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]-3-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 1, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-{{[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,71$ min; $MH^+ = 521$

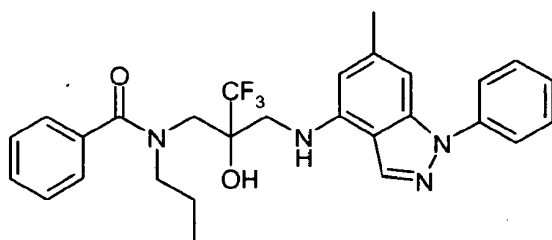
25 Ejemplo 44: *N*-Etil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-{{[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil}propil]-2-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,82$ min; $MH^+ = 503$

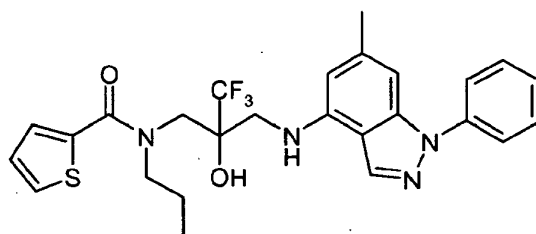
5 Ejemplo 45: *N*-Propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil)propil)benzamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido benzoico y 1,1,1-trifluoro-3-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

LCMS: $t_{RET} = 3,90$ min; $MH^+ = 511$

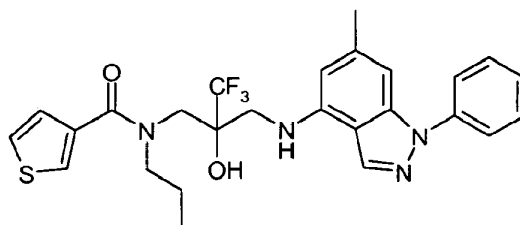
10 Ejemplo 46: *N*-Propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil)propil)-2-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 2-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

15 LCMS: $t_{RET} = 3,92$ min; $MH^+ = 517$

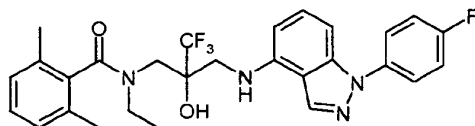
Ejemplo 47: *N*-Propil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil)propil)-3-tiofencarboxamida



Preparado de forma similar al Ejemplo 11, a partir de ácido 3-tiofencarboxílico y 1,1,1-trifluoro-3-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.

20 LCMS: $t_{RET} = 3,86$ min; $MH^+ = 517$

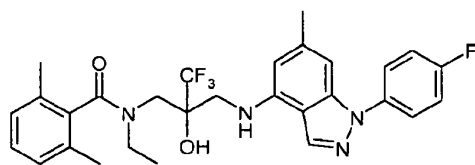
Ejemplo 48: *N*-Etil-2,6-dimetil-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino]metil)-2-hidroxi)propil)benzamida



5 3-(Etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-propanol (25 mg, 0,063 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (0,15 ml). *N,N*-diisopropiletilamina (0,011ml, 0,13 mmol) se añadió a continuación, seguido por cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo en DCM (10,6 mg, 0,065 mmol como una parte alícuota de 100 µl de 80,8 mg en 0,76 ml de DCM) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso y agua, y después se secó a través de una frita hidrófoba y se evaporó y el producto bruto se purificó mediante autopreparación dirigida por la masa (Sistema B). Las fracciones que contenían el producto se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío, para dar el compuesto del título (13,1 mg).

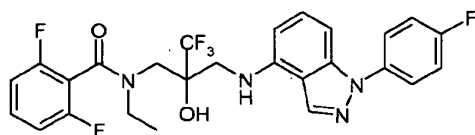
10 LCMS: $t_{RET} = 3,99$ min; $MH^+ = 529$

Ejemplo 49: N-Etil-2,6-dimetil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



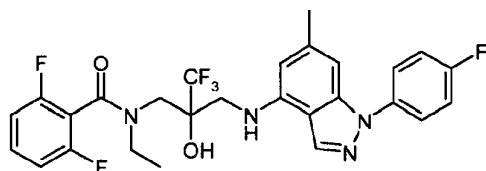
15 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, a partir de cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 4,06$ min; $MH^+ = 543$

20 Ejemplo 50: N-Etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



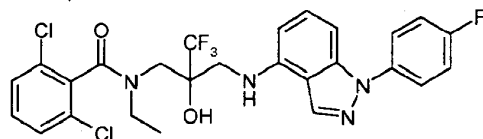
25 Preparado de forma similar al Ejemplo 48 a partir de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,84$ min; $MH^+ = 537$

Ejemplo 51: N-Etil-2,6-difluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



30 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, a partir de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,91$ min; $MH^+ = 551$

Ejemplo 52: 2,6-Dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



5 3-(Etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil)-2-propanol (30 mg, 0,76 mmol) se disolvió en DCM seco (4 ml). *N,N*-diisopropiletilamina (294 μ l, 1,51 mmol) se añadió a continuación, seguido por cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (118 μ l, 0,76 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso y agua y se secó luego a través de una frita hidrófoba y se evaporó, y el producto bruto (espuma de color amarillo) se purificó mediante autopreparación dirigida por la masa (Sistema B). Las fracciones que contenían el producto se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título, como un aceite amarillo (0,39 g, 90%).

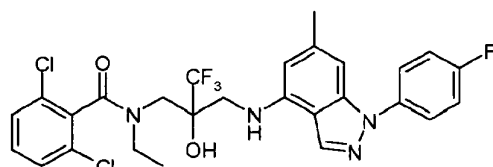
10 LCMS: t_{RET} = 4,0 min; MH^+ = 569, 571, 573

Esta mezcla de enantiómeros (30 mg) se separó a continuación, utilizando una columna de 2 x 25 cm de Chiralpak AD, eluyendo con etanol al 40% en heptano con un caudal de 15 ml/min.

15 Ejemplo 52A: (Enantiómero 1) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 40% de etanol en heptano, eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención de 5,4 min: LCMS: t_{RET} = 4,05 min; MH^+ = 569, 571, 573

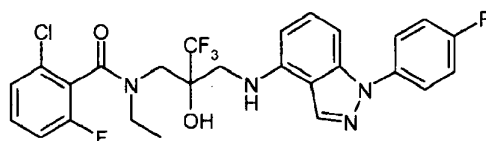
Ejemplo 52B: (Enantiómero 2) El análisis por HPLC quiral (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 40% de etanol en heptano, eluyendo a 1 ml/min) mostró un tiempo de retención de 9,1 min: LCMS: t_{RET} = 4,05 min; MH^+ = 569, 571, 573

20 Ejemplo 53: 2,6-Dicloro-*N*-etil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



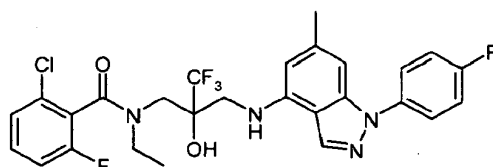
25 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, a partir de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil)-2-propanol. LCMS: t_{RET} = 3,97 min; MH^+ = 583, 585, 587

Ejemplo 54: 2-Cloro-*N*-etil-6-fluoro-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



30 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, a partir de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo y 1,1,1-trifluoro-3-((1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il)amino)-2-((propilamino)metil)-2-propanol. LCMS: t_{RET} = 3,85 min; MH^+ = 553, 555

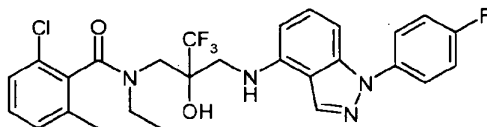
Ejemplo 55: 2-Cloro-*N*-etil-6-fluoro-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-((1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il)amino)metil)-2-hidroxiopropil]benzamida



35 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, a partir de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo y 3-(etilamino)-1,1,1-

trifluoro-2-([1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,91$ min; $MH^+ = 567, 569$

Ejemplo 56: 2-Cloro-*N*-etil-6-metil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-([1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida

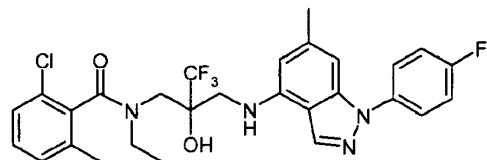


5 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, por reacción de cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoílo y 1,1,1-trifluoro-3-([1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino)-2-[(propilamino)metil]-2-propanol en cloroformo durante 42 horas. La purificación por autopreparación dirigida por la masa (Sistema B) dio como resultado la separación de los atropisómeros del compuesto del título:

10 Ejemplo 56A: (Atropisómero racémico 1) LCMS: $t_{RET} = 3,95$ min; $MH^+ = 549, 551$

Ejemplo 56B: (Atropisómero racémico 2) LCMS: $t_{RET} = 4,00$ min; $MH^+ = 549, 551$

Ejemplo 57: 2-Cloro-*N*-etil-6-metil-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-([1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-hidroxiopropil]benzamida

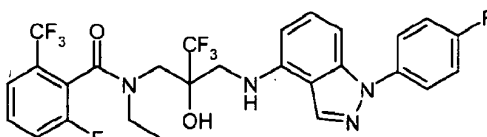


15 Preparado de forma similar al Ejemplo 56, a partir de cloruro de 2-cloro-6-metilbenzoílo y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-([1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-propanol. La purificación por autopreparación dirigida por la masa (Sistema B) dio como resultado la separación de los atropisómeros del compuesto del título:

Ejemplo 57A: (Atropisómero racémico 1) LCMS: $t_{RET} = 4,01$ min; $MH^+ = 563, 565$

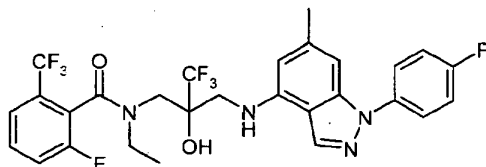
Ejemplo 57B: (Atropisómero racémico 2) LCMS: $t_{RET} = 4,06$ min; $MH^+ = 563, 565$

20 Ejemplo 58: *N*-Etil-2-fluoro-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-([1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-hidroxiopropil]-6-(trifluorometil)benzamida



25 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, a partir de cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoílo y 1,1,1-trifluoro-3-([1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino)-2-[(propilamino)metil]-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,86$ min; $MH^+ = 587$

Ejemplo 59: *N*-Etil-2-fluoro-*N*-[3,3,3-trifluoro-2-([1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-hidroxiopropil]-6-(trifluorometil)benzamida



30 Preparado de forma similar al Ejemplo 48, a partir de cloruro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoílo y 3-(etilamino)-1,1,1-trifluoro-2-([1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-propanol.
LCMS: $t_{RET} = 3,93$ min; $MH^+ = 601$

EXPERIMENTOS BIOLÓGICOS

Ensayo de unión al receptor de glucocorticoides

La capacidad de los compuestos para unirse al receptor de glucocorticoides se determinó mediante la evaluación de su capacidad para competir con un derivado de dexametasona marcado fluorescentemente con Alexa 555. Los compuestos se solvataron y se diluyeron en DMSO, y se transfirieron directamente a placas de ensayo. La dexametasona fluorescente y un receptor de glucocorticoides parcialmente purificado de longitud completa, se añadieron a las placas, junto con los componentes del tampón para estabilizar la proteína de GR (incluyendo el péptido de estabilización (PanVera, número de catálogo P2815)) y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas en la oscuridad. La unión de cada compuesto se evaluó mediante el análisis del desplazamiento del ligando fluorescente midiendo la disminución en fluorescencia de la señal de polarización de la mezcla.

10 Los Ejemplos 1 a 59 muestran la unión a un glucocorticoide con una $pIC_{50} \geq 7$ en este ensayo.

Transrepresión mediada por glucocorticoides de la actividad de NFkB

15 Células humanas epiteliales de pulmón A549 fueron diseñadas para contener un gen de la fosfatasa alcalina secretado por la placenta, bajo el control de la región distal del promotor ELAM dependiente de NFkB, tal y como se ha descrito previamente en Ray, PK, Farrow, S., Daly, M., Talabot, F. y Searle, N. "Inducción del promotor de la E-selectina mediante interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa, e inhibición mediante glucocorticoides" *Biochemical Journal* (1997) 328: 707-15.

20 Los compuestos se solvataron y se diluyeron en DMSO, y se transfirieron directamente a placas de ensayo de modo que la concentración final de DMSO era de 0,7%. Después de la adición de las células (40K por pocillo), las placas se incubaron durante 1 hora antes de la adición de 3 ng/ml de TNF α humano recombinante. Después de la incubación continuada durante 16 horas, la actividad fosfatasa alcalina se determinó midiendo el cambio en la densidad óptica a 405 nM en el tiempo, después de la adición de 0,7 volúmenes de tampón del ensayo (1 mg/ml de p-nitrofenilfosfato disuelto en dietanolamina 1 M, NaCl 0,28 M, MgCl $_2$ 0,5 mM). Las curvas de respuesta a la dosis se construyeron a partir de las cuales se estimaron los valores de CE $_{50}$.

Los Ejemplos 1 a 3, 3A, 4 a 6, 6A, 7, 7A, 8 a 59 muestran una $pCE_{50} \geq 8,0$ en este ensayo.

Ensayo para la actividad del receptor de progesterona

25 Un matraz T225 de células CV-1, con una densidad del 80% de confluencia, se lavó con PBS, las células se separaron del matraz usando 0,25% de tripsina y se contaron utilizando un Sysmex KX-21N. Las células se diluyeron en DMEM que contenía 10% de Hyclone, L-glutamato 2 mM y 1% de Pen/Strep con 140 células/ μ l y se transdujeron con 10% de PRb-BacMam y 10% de MMTV-BacMam. Se dispensaron 70 ml de células en suspensión a cada pocillo de las placas blancas de Nunc con 384 pocillos, que contenían compuestos con la concentración requerida. Después de 24 h, se añadieron 10 μ l de Steadylite a cada pocillo de las placas. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 10 min antes de su lectura en un lector Viewlux. Las curvas de respuesta a la dosis se construyeron a partir de las cuales se estimaron los valores de pCE $_{50}$.

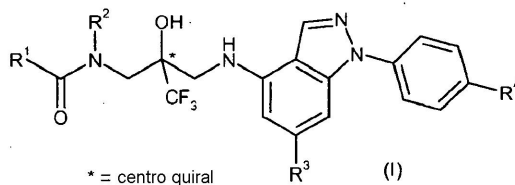
Los Ejemplos 1 a 17, 20 a 50, 52 a 54 y 56A a 58, muestran $pCE_{50} < 6$ en este ensayo.

35 En la descripción de los ejemplos de acuerdo con su actividad en los ensayos anteriores, se apreciará que al menos un isómero, por ejemplo, un enantiómero en una mezcla de isómeros (tal como un racemato) tiene la actividad descrita. El otro enantiómero puede tener una actividad similar, una actividad menor, no tener actividad o puede tener alguna actividad antagonista en el caso de un ensayo funcional.

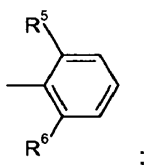
40 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen a continuación, a menos que el contexto indique lo contrario, la palabra "comprenden", y las variaciones como tales como "comprende" y "que comprende(n)", implican la inclusión de una entidad completa mencionada, o etapa o grupo de entidades completas, sin la exclusión de cualquier otra entidad completa, o etapa o grupo de entidades completas o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



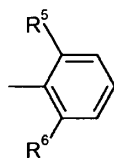
en donde R¹ es tienilo o



5

R² es etilo o n-propilo; R³ es hidrógeno o metilo; R⁴ es hidrógeno o flúor; R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, flúor, cloro o trifluorometilo; o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es



10

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R² es etilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R³ es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁴ es flúor.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ es hidrógeno y R⁶ es metilo, flúor o cloro.

15

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ y R⁶ son ambos flúor o ambos cloro.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

20

N-etil-2-metil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1, que muestra un tiempo de retención de 6,9 min sobre HPLC quiral analítica (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 40% de etanol en heptano que eluye a 1 ml/min);

N-etil-2-fluoro-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1, que muestra un tiempo de retención de 8,96 min sobre HPLC quiral analítica (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 50% de etanol en heptano con 0,1% de ácido trifluoroacético que eluye a 1 ml/min);

25

2,6-dicloro-N-etil-N-[3,3,3-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-hidroxiopropil]benzamida Enantiómero 1, que muestra un tiempo de retención de 5,4 min sobre HPLC quiral analítica (columna de 25 x 0,46 cm de Chiralpak AD, 40% de etanol en heptano que eluye a 1 ml/min); o

una sal de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en medicina humana o veterinaria.

30

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente acep-

table del mismo, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de pacientes con enfermedades de la piel.

5 **13.** Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis.

10 **15.** Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades de la piel.