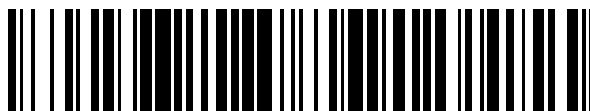


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 351**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07728257 .2**
96 Fecha de presentación: **18.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2013185**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Compuestos novedosos**

30 Prioridad:
20.04.2006 GB 0607840
13.10.2006 GB 0620382
03.04.2007 GB 0706516
03.04.2007 GB 0706515

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

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;
MCLAY, Iain McFarlane y
WOOLLAM, Grahame, Robert

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 388 351 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

Compuestos Novedosos

La presente invención se refiere a compuestos no esteroideos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y el uso de los compuestos para la preparación de un medicamento, en particular para el tratamiento de las afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

Los receptores nucleares son una clase de proteínas relacionadas de forma estructural implicadas en la regulación de la expresión genética. Los receptores hormonales esteroideos son un subconjunto de esta familia cuyos ligandos naturales comprenden normalmente a los esteroideos endógenos tales como estradiol (receptor de estrógenos), progesterona (receptor de progesterona) y cortisol (receptor de glucocorticoides). Los ligandos artificiales de estos receptores desempeñan un papel importante en la salud humana, en particular el uso de los agonistas de glucocorticoides para tratar un amplio intervalo de afecciones inflamatorias.

Los glucocorticoides ejercen sus acciones en el receptor de glucocorticoides (GR) a través de al menos dos mecanismos intracelulares, transactivación y 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 los elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) distintos al ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de los promotores genéticos, normalmente, pero no siempre, aumentando la transcripción del producto genético corriente abajo. Últimamente, se ha mostrado que el GR también puede regular la expresión genética 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 con NFκB y AP1, conduciendo 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 están activados transcripcionalmente a través de las vías de NFκB y AP1 y por tanto la inhibición de esta vía mediante los glucocorticoides puede explicar su efecto antiinflamatorio (véase: Barnes, P.J. & Adcock, I. (1993) *Trend Pharmacol Sci* 14: 436-441; y Cato, A.C. & Wade, E. (1996) *Bioessays* 18: 371-378).

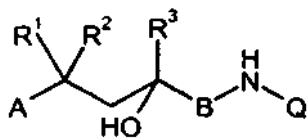
A pesar de la eficacia de los glucocorticoides en el tratamiento de una amplia gama de afecciones, se asocian varios efectos secundarios con los aumentos patológicos del cortisol endógeno o el uso del exógeno y, en particular, de los glucocorticoides administrados de manera sistémica. Éstos incluyen la reducción en la densidad mineral del hueso (Wong, C.A., Walsh, L.J., Smith, C.J.P. y col. (2000) *Lancet* 355: 1399-1403), la ralentización del crecimiento (Allen, D.B. (2000) *Allergy* 55: suppl 62, 15-18), los hematomas en la piel (Pauwels, R.A., Lofdahl, C-G., Latinen, L.A. y col. (1999) *N Engl J Med* 340: 1948-1953), el 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 de 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 a menudo son lo suficientemente graves como para limitar la dosis de glucocorticoide que se puede usar para tratar la patología subyacente que conduce a una eficacia reducida del tratamiento.

Los glucocorticoides habituales conocidos han resultado ser útiles en el tratamiento de la inflamación, rechazo tisular, autoinmunidad, diversos tumores malignos, tales como leucemias y linfomas, síndrome de Cushing, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de las líneas celulares mieloides, proliferación inmune/apoptosis, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de las citoquinas Th1/Th2, enfermedad renal crónica, apoplejía y lesión de la médula espinal, hipercalcemia, hiperglicemia, insuficiencia adrenal aguda, insuficiencia adrenal primaria crónica, insuficiencia adrenal secundaria, hiperplasia adrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia y síndrome de Little.

Los glucocorticoides son especialmente útiles en los estados de enfermedad que implican la inflamación sistémica tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, rinitis estacional, rinitis alérgica, rinitis vasomotora, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa crónica autoinmune, trasplante de órganos, hepatitis y cirrosis. Los glucocorticoides también se han usado como inmunoestimulantes y represores y como agentes para la curación de las heridas y para la reparación de los tejidos.

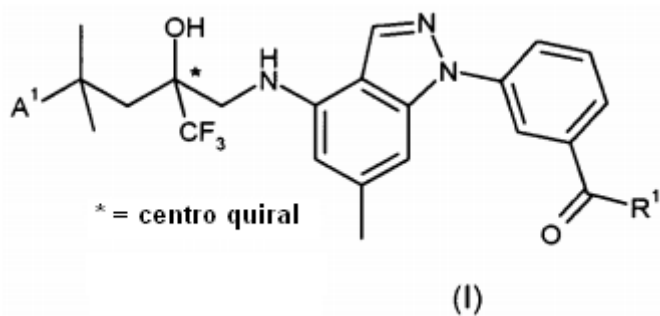
Los glucocorticoides también han encontrado uso en el tratamiento de enfermedades tales como alopecia con inflamación del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, lupus eritematoso discoide, quistes inflamados, dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, lupus eritematoso 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 nodoso, acné, hirsutismo, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y linfoma cutáneo de linfocitos T.

El documento WO2005/003098A1 describe los derivados del pentanol de fórmula general:



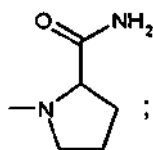
que están sustituidos con quinazolina, quinoxalina, cinolina, indazol, ftalazina, naftiridina, benzotiazol, dihidroindolona, dihidroisindolona, benzimidazol o indol, un procedimiento para la producción de los mismos y el uso de los mismos como agentes antiinflamatorios.

- 5 En una realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



en la que

A¹ representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo o 5-fluoro-2-hidroxi-fenilo;
R¹ representa -N(R²)C(R³)(R⁴)CONHR⁵ ó



10

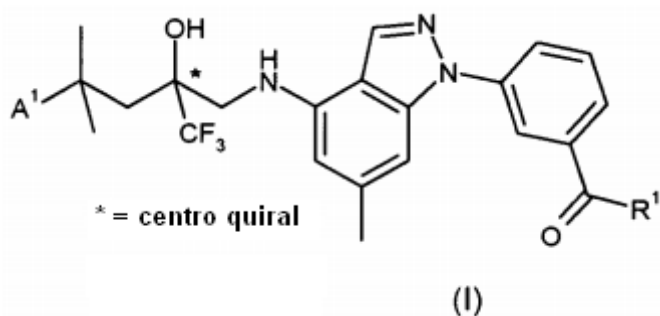
R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa hidrógeno y R⁴ representa hidrógeno, metilo o hidroxietilo, o R³ y R⁴ cada uno representa metilo; y

R⁵ representa hidrógeno o metilo;

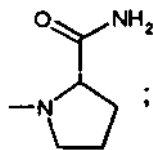
y las sales y los solvatos de los mismos (en lo sucesivo en el presente documento "compuestos de la invención").

- 15 En una realización adicional, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



en la que

A¹ representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo o 5-fluoro-2-hidroxi-fenilo;
R¹ representa -N(R²)C(R³)(R⁴)CONHR⁵ ó



R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa hidrógeno y R⁴ representa hidrógeno, metilo o hidroximetilo o R³ y R⁴ cada uno representa metilo; y

R⁵ representa hidrógeno o metilo;

5 y las sales y los solvatos de los mismos;

en la que el compuesto no es 1-[[3-(4-[[2*R*]-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1*H*-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida o una sal de la solvato de la misma.

10 Los compuestos de fórmula (I) contienen uno o dos centros quirales. De esta manera hay hasta cuatro posibles estereoisómeros de cada compuesto de fórmula (I). Adicionalmente, al menos uno de los posibles estereoisómeros de cada compuesto de fórmula (I) modula el receptor de glucocorticoides.

El término "modulador" se usa en el presente documento para hacer referencia a un compuesto que puede ser, por ejemplo, un agonista, un agonista parcial o un antagonista del receptor de glucocorticoides. En una realización, un modulador del receptor de glucocorticoides puede ser un agonista del receptor de glucocorticoides.

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

15 Los compuestos de la invención pueden tener una solubilidad acuosa adecuada para permitir la formulación en forma de una solución acuosa, por ejemplo en forma de una solución acuosa para la administración intranasal.

Los expertos en la materia se darán cuenta que al menos un isómero (por ejemplo, un enantiómero de un racemato) tiene la actividad que se ha descrito. Los otros isómeros pueden tener una actividad similar, menor actividad, ninguna actividad o pueden tener alguna actividad antagonista en un ensayo funcional.

20 Los términos enantiómero A y enantiómero B se usan en el presente documento para hacer referencia a los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) en base al orden de su elución usando la metodología de cromatografía quiral que se ha descrito en el presente documento. Enantiómero A se refiere al primer enantiómero a eluir y enantiómero B se refiere al segundo enantiómero a eluir.

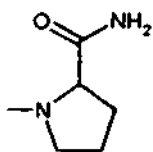
25 De forma análoga, los términos diastereómero A y diastereómero B se usan en el presente documento para hacer referencia a los diastereómeros de un compuesto de fórmula (I) en base al orden de su elución usando la metodología de cromatografía quiral que se ha descrito en el presente documento. Diastereómero A se refiere al primer diastereómero a eluir y diastereómero B se refiere al segundo diastereómero a eluir.

30 Los expertos en la materia se darán cuenta que aunque el tiempo absoluto de retención en la cromatografía puede ser variable, el orden de elución permanece igual cuando se empleen la misma columna y condiciones. Sin embargo, el uso de una columna cromatográfica y condiciones diferentes pueden alterar el orden de la elución.

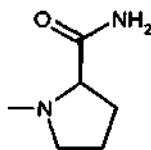
Se puede preferir un enantiómero o diastereómero o mezcla de isómeros únicos (por ejemplo, mezcla racémica). De esta manera, en una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero A. En una realización adicional de la invención, el compuesto de fórmula (I) es el diastereómero A.

35 En una realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) en los que A¹ representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo. En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) en los que A¹ representa 5-fluoro-2-hidroxi-fenilo.

En una realización, R¹ representa



En una realización adicional, R¹ representa



Se debe entender que la presente invención engloba todas las combinaciones de los grupos sustituyentes que se han descrito anteriormente.

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

- 5 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero A);
 10 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero B);
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida (enantiómero A);
 15 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida (enantiómero B);
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (diastereómero A);
 20 *N*-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (diastereómero B);
N-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
 25 *N*-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero A);
N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero B);
 30 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-L-prolinamida;
 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida;
 35 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida (diastereómero A);
 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida (diastereómero B);
N-[(1*S*)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
 40 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
 45 *N*-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
 1-{[3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida;
 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-[2-(metilamino)-2-oxoetil]benzamida;
 50 *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
 55 *N*-[(1*R*)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
 1-{[3-(4-{[(2*R*)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida; o

una sal o un solvato de los mismos.

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

- 5 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-metilbenzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
10 *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
1-{{[3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})fenil]carbonil}-L-prolinamida;
15 1-{{[3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})fenil]carbonil}-D-prolinamida;
N-[(1*S*)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
20 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-metilbenzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
25 1-{{[3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})fenil]carbonil}-D-prolinamida;
3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-[2-(metilamino)-2-oxoetil]benzamida;
N-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-metilbenzamida;
30 *N*-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-metilbenzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida; o

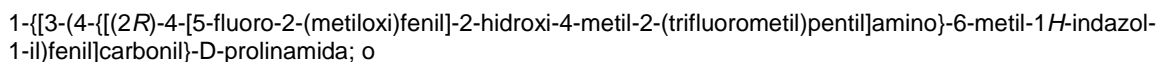
35 una sal o un solvato de los mismos.

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

- N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
40 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-metilbenzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
N-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
45 *N*-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
1-{{[3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})fenil]carbonil}-L-prolinamida;
1-{{[3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})fenil]carbonil}-D-prolinamida;
50 *N*-[(1*S*)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-metilbenzamida;
55 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})benzamida;
1-{{[3-(4-{{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})fenil]carbonil}-D-prolinamida;
60 3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il})-*N*-[2-(metilamino)-2-oxoetil]benzamida; o

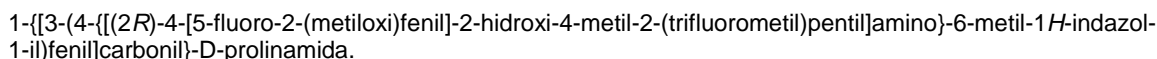
una sal o un solvato de los mismos.

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



5 una sal o un solvato del mismo.

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



10 Una realización de la invención abarca los compuestos de fórmula (I) y las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otra realización de la invención abarca los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización adicional de la invención abarca los compuestos de fórmula (I).

15 Sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquéllos en los que el contraión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y los solvatos que no tienen contraiones o disolventes asociados farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. De esta manera, una realización de la presente invención abarca los compuestos de fórmula (I) y las sales y los solvatos de los mismos. Una realización adicional de la presente invención abarca los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos.

20 Sales adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen aquéllas formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Por ejemplo, las sales adecuadas de acuerdo con la presente invención son aquéllas formadas con bases. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden incluir aquéllas formadas a partir de ácidos fuertes, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y ácidos sulfúricos y ácidos sulfónicos fuertes tales como tósico, canforsulfónico y ácidos metanosulfónicos. Sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de metales alcalinos, tales como aquéllas de sodio y de potasio.

25 Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma. Ésta es una característica conocida como polimorfismo y se debe entender que tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta a los cambios de temperatura o de presión o ambos y también puede resultar de las variaciones en el procedimiento de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas características físicas conocidas en la técnica tales como patrones de difracción de rayos x, solubilidad y punto de fusión.

30 En una realización, la presente invención proporciona 1- $\{[3-(4-\{(2R)-4-[5\text{-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino\}-6-metil-1H\text{-indazol-1-il})fenil]carbonil\}-D\text{-prolinamida}$ o una sal o solvato de la misma en la forma cristalina.

35 En otra realización, la presente invención proporciona 1- $\{[3-(4-\{(2R)-4-[5\text{-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino\}-6-metil-1H\text{-indazol-1-il})fenil]carbonil\}-D\text{-prolinamida}$ en la forma cristalina.

40 En otra realización, la presente invención proporciona 1- $\{[3-(4-\{(2R)-4-[5\text{-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino\}-6-metil-1H\text{-indazol-1-il})fenil]carbonil\}-D\text{-prolinamida}$ cristalina caracterizada porque proporciona:

- (i) un termograma DSC (calorimetría de exploración diferencial) que tiene una endotermia con una temperatura inicial de aproximadamente 112 °C a aproximadamente 121 °C, y/o
- (ii) un patrón XRPD (difracción de rayos X de polvo) con picos (°2θ) a aproximadamente 5,7, aproximadamente 7,1, aproximadamente 8,2, aproximadamente 10,0 y aproximadamente 10,7.

45 En otra realización, la presente invención proporciona 1- $\{[3-(4-\{(2R)-4-[5\text{-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino\}-6-metil-1H\text{-indazol-1-il})fenil]carbonil\}-D\text{-prolinamida}$ cristalina caracterizada porque proporciona un termograma DSC básicamente de acuerdo con la Figura 1.

50 En otra realización, la presente invención proporciona 1- $\{[3-(4-\{(2R)-4-[5\text{-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino\}-6-metil-1H\text{-indazol-1-il})fenil]carbonil\}-D\text{-prolinamida}$ cristalina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD que comprende picos básicamente como se ha expuesto en la Tabla 2.

En una realización adicional, la presente invención proporciona 1- $\{[3-(4-\{(2R)-4-[5\text{-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino\}-6-metil-1H\text{-indazol-1-il})fenil]carbonil\}-D\text{-prolinamida}$ cristalina caracterizada

porque proporciona un patrón XRPD básicamente de acuerdo con la Figura 2.

Cuando se indica en el presente documento que hay una temperatura inicial en un valor dado, normalmente quiere decir que la temperatura está dentro de $\pm 1,5$ °C del valor indicado.

5 Cuando se indica en el presente documento que hay un pico en un patrón XRPD en un valor dado, normalmente quiere decir que el pico está dentro de $\pm 0,2$ del valor indicado.

Los compuestos de la invención su moduladores del receptor de glucocorticoides y pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades asociadas con la actividad del receptor de glucocorticoides. Ejemplos de las enfermedades asociadas con la actividad del receptor de glucocorticoides incluyen inflamación, rechazo tisular, autoinmunidad, diversos tumores malignos, tales como leucemias y linfomas, síndrome de Cushing, fiebre reumática, poliarteritis nodosa, poliarteritis granulomatosa, inhibición de las líneas celulares mieloides, proliferación inmune/apoptosis, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de las citoquinas Th1/Th2, enfermedad renal crónica, apoplejía y lesión de la médula espinal, hipercalcemia, hiperglicemia, insuficiencia adrenal aguda, insuficiencia adrenal primaria crónica, insuficiencia adrenal secundaria, hiperplasia adrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia y síndrome de Little, alopecia con inflamación del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, lupus eritematoso discoide, quistes inflamados, dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, herpes gestacional, fasciitis 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 nodoso, acné, hirsutismo, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y linfoma cutáneo de linfocitos T. Estados patológicos que implican la inflamación sistémica incluyen enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, rinitis estacional, rinitis alérgica, rinitis vasomotora, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa crónica autoinmune, trasplante de órganos, hepatitis y cirrosis. Los moduladores del receptor de glucocorticoides también se pueden usar como inmunoestimulantes y represores y como agentes para la curación de las heridas y para la reparación de los tejidos.

30 Se espera que los compuestos de la invención tengan efectos antiinflamatorios y/o antialérgicos potencialmente beneficiosos, en particular en la administración tópica, demostrados, por ejemplo, por su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides y obtener una respuesta a través de aquél receptor. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de los trastornos inflamatorios y/o alérgicos.

Ejemplos de estados de enfermedad inflamatoria y/o alérgica para los que se espera que los compuestos de la presente invención tengan utilidad incluyen enfermedades de la piel tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y reacciones de hipersensibilidad; afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o pulmones tales como asma (incluyendo las reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), rinitis (incluyendo la fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis; afecciones inflamatorias intestinales tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide.

40 El término "rinitis" se usa en el presente documento para hacer referencia a todos los tipos de rinitis que incluyen la rinitis alérgica tal como la rinitis estacional (por ejemplo la fiebre del heno) o rinitis perenne y la rinitis no alérgica o la rinitis vasomotora.

Los expertos en la materia se darán cuenta de que la referencia en el presente documento al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de las afecciones establecidas.

Como se ha mencionado anteriormente, se espera que el uso de los compuestos de la presente invención en medicamentos humanos o veterinarios, en particular como agentes antiinflamatorios y/o antialérgicos.

45 De esta manera se proporciona como un aspecto adicional de la invención, un compuesto de la invención para su uso en medicamentos humanos o veterinarios, en particular en el tratamiento de los pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la rinitis, por ejemplo rinitis alérgica.

50 Se proporciona adicionalmente un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de los pacientes con enfermedades de la piel tal como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y/o reacciones de hipersensibilidad.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes con rinitis, por ejemplo rinitis alérgica.

De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes con enfermedades de la piel tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y/o reacciones de hipersensibilidad.

5 En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o alérgica tal como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis, cuyo procedimiento comprende la administración a dicho sujeto humano o animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En una realización, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con rinitis, por ejemplo rinitis alérgica, cuyo procedimiento comprende la administración a dicho sujeto humano o animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

10 En aún un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una enfermedad de la piel tal como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y/o reacciones de hipersensibilidad, cuyo procedimiento comprende la administración a dicho sujeto humano o animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

15 Los compuestos de la invención se pueden formular para su administración de cualquier manera conveniente y por tanto la presente invención también incluye dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con, si se desea, una mezcla con uno o más diluyentes y/o vehículos fisiológicamente aceptables.

20 Adicionalmente, se proporciona un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas que comprende la mezcla de los ingredientes. Se puede preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, mediante la mezcla a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención pueden ser adecuadas para la administración tópica (que incluye epicutánea, inhalación, intranasal o administración ocular), la administración enteral (que incluye la administración oral o rectal) o la administración parenteral (tal como por inyección o infusión). Los compuestos de la invención, por ejemplo, se pueden formular para la administración oral, bucal, sublingual, parenteral, administración rectal local u otra administración local.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de, por ejemplo, soluciones o suspensiones (acuosas o no acuosas), comprimido, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, lociones, cremas, pomadas, geles, espumas, polvos reconstituibles o supositorios según lo necesite la vía de administración.

30 Generalmente, las composiciones que contienen un compuesto de la invención pueden contener de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 99 %, tal como de aproximadamente del 10 a aproximadamente el 60 %, en peso en base al peso total de la composición, del compuesto de la invención, dependiendo de la vía de administración. La dosis usada del compuesto en el tratamiento de los trastornos que se han mencionado anteriormente variará de la manera habitual según la gravedad de los trastornos, el peso de la persona que lo padece y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general, la unidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg, y tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Tal terapia se puede prolongar durante un número de semanas o meses.

35 La administración local como se ha usado en el presente documento incluye la administración por insuflación e inhalación. Ejemplos de los diversos tipos de preparación para la administración local incluyen pomadas, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para la descarga mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizadores, aerosoles, cápsulas o cartuchos para su uso en un inhalador o en un insuflador o gotas (por ejemplo, gotas oculares nasales), soluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, supositorios vaginales, enemas de retención y comprimidos para masticar o para chupar o gránulos (por ejemplo, para el tratamiento de úlceras aftosas) o liposomas o preparaciones para la microencapsulación.

45 La proporción del compuesto activo de la invención en las composiciones locales de acuerdo con la presente invención depende del tipo preciso de la composición a preparar y de la vía de administración, pero generalmente estará dentro del intervalo del 0,001 al 10 % en peso en base al peso total de la composición. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada estará dentro del intervalo del 0,005 al 1 %, por ejemplo del 0,01 al 1 %, tal como del 0,01 al 0,5 % en peso en base al peso total de la composición. Sin embargo, en los polvos para inhalación o para insuflación, la proporción usada normalmente está dentro del intervalo del 0,1 al 5 % en peso en base al peso total de la composición.

50 En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención pueden ser adecuadas para la administración tópica, por ejemplo para la administración intranasal o por inhalación. La administración por inhalación implica la administración tópica al pulmón, tal como por aerosol o por una composición de polvo seco.

55 Generalmente, las composiciones adecuadas para la administración intranasal o por inhalación se pueden formular de manera conveniente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos,

opcionalmente con uno o más diluyentes y/o vehículos fisiológicamente aceptables tales como vehículos acuosos o no acuosos, agentes espesantes, agentes para el ajuste de la isotonicidad, antioxidantes y/o conservantes.

5 Para las composiciones adecuadas para la administración intranasal o por inhalación, el compuesto de la invención puede estar en una forma de partícula de tamaño reducido preparada mediante, por ejemplo, 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 micrómetros (por ejemplo como se ha medido usando difracción por láser).

10 En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención son adecuadas para la administración intranasal. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular para uso intranasal en el hombre como una composición en solución o como una composición en suspensión, por ejemplo en forma de una composición en solución tal como una composición en solución acuosa.

15 Un régimen de dosificación adecuado para una composición intranasal para el paciente puede ser la inhalación lentamente a través de la nariz después de que se haya aclarado la cavidad nasal. Durante la inhalación, la composición se puede administrar en un orificio nasal mientras que el otro se comprime de forma manual. Este procedimiento después se puede repetir para el otro orificio nasal. Generalmente, se pueden administrar una o dos pulverizaciones por cada orificio nasal mediante el procedimiento que se ha mencionado anteriormente hasta dos o tres veces cada día. En una realización, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de la invención son adecuadas para una sola administración diaria. Normalmente, cada pulverización en el orificio nasal puede descargar de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 μ l de la composición intranasal. Además, 20 generalmente, cada pulverización en el orificio nasal puede descargar de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μ g, por ejemplo aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μ g, del compuesto de la invención.

25 Las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de la invención pueden permitir al compuesto su descarga en todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y adicionalmente, pueden permitir al compuesto permanecer en contacto con el tejido diana durante periodos de tiempo más largos. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención, adecuadas para la administración intranasal, pueden contener opcionalmente uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más agentes humectantes y/o uno o más agentes para el ajuste de la isotonicidad como se prefiera. Las composiciones adecuadas para la administración intranasal adicionalmente pueden contener de manera opcional otros excipientes tales como antioxidantes (por ejemplo metabisulfito sódico), agentes para enmascarar el sabor (por ejemplo mentol) y agentes 30 edulcorantes (por ejemplo dextrosa, glicerol, sacarina y/o sorbitol). Excipientes que se pueden emplear en las composiciones intranasales incluyen, por ejemplo, xilitol, sorbato potásico, EDTA, citrato sódico, ácido cítrico, polisorbato 80 y Avicel CL611.

35 El agente de suspensión, si se incluye, normalmente estará presente en la composición intranasal en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y el 5 %, tal como entre aproximadamente el 1,5 y el 2,4 %, en peso en base al peso total de la composición. Ejemplos de los agentes de suspensión incluyen Avicel, carboximetilcelulosa, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa y polietilenglicoles, por ejemplo celulosa microcristalina o carboximetilcelulosa sódica. Se pueden incluir también agentes de suspensión, por ejemplo, en las composiciones adecuadas para la administración por inhalación, ocular y oral, según corresponda.

40 Con fines de estabilidad, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de la invención se pueden proteger de la contaminación y del crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de un conservante. Ejemplos de los agentes o de los conservantes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables pueden incluir compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida y cloruro de cetilpiridinio), agentes con mercurio (por ejemplo, nitrato fenilmercuríco, acetato fenilmercuríco y timerosal), 45 agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, los ésteres del ácido para-hidroxibenzoico), agentes de quelación tales como el edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tal como sorbato potásico) y polimixina. Ejemplos de los agentes o de los conservantes antifúngicos farmacéuticamente aceptables pueden incluir benzoato sódico. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención sin cloruro de benzalconio. El conservante, si se incluye, puede estar presente en una 50 cantidad de entre aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 1 %, tal como aproximadamente el 0,015 %, en peso en base al peso total de la composición. Se pueden incluir en la composición los conservantes adecuados para otras vías de administración según corresponda.

55 Las composiciones que contienen un medicamento suspendido pueden incluir un agente humectante farmacéuticamente aceptable que funciona humedeciendo las partículas del medicamento para facilitar la dispersión del mismo en la fase acuosa de la composición. Normalmente, la cantidad del agente humectante usado no producirá la espumación de la dispersión durante la mezcla. Ejemplos de agentes humectantes incluyen alcoholes grasos, ésteres y éteres, tales como monooleato de sorbitán polioxietileno (20) (polisorbato 80). El agente humectante puede estar presente en la composición en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 1 %, por ejemplo entre aproximadamente el 0,005 % y aproximadamente el 1 %, en peso en 60 base al peso total de la composición. Se pueden incluir en las composiciones los agentes humectantes adecuados

para otras vías de administración, por ejemplo para la administración por inhalación u ocular, según corresponda.

Se puede incluir un agente para el ajuste de la isotonicidad para conseguir la isotonicidad con los fluidos corporales, por ejemplo, los fluidos de la cavidad nasal, dando como resultado niveles de irritación reducidos. Ejemplos de agentes para el ajuste de la isotonicidad incluyen cloruro sódico, dextrosa, xilitol y cloruro de calcio. Se puede incluir en la composición un agente de isotonicidad en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y el 10 %, tal como aproximadamente el 4,5 % en peso en base al peso total de la composición. También se pueden incluir los agentes para el ajuste de la isotonicidad, por ejemplo, en las composiciones adecuadas para las formas de administración por inhalación, ocular, oral y parenteral, según corresponda.

Además, las composiciones intranasales se pueden tamponar mediante la adición de agentes de tamponamiento adecuados tales como citrato sódico, ácido cítrico, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo las formas dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y anhídrido) o fosfato sódico y las mezclas de los mismos. También se pueden incluir en las composiciones los agentes de tamponamiento adecuados para otras vías de administración, según corresponda.

Las composiciones para la administración en la nariz por vía tópica, por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis, incluyen las composiciones en aerosol y las composiciones acuosas presurizadas administradas en la nariz mediante bomba presurizada. En una realización, la presente invención engloba las composiciones que no están presurizadas y adaptadas para su administración en la cavidad nasal por vía tópica. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones acuosas para su administración al pulmón o en la nariz se pueden proporcionar con los excipientes convencionales tales como los agentes de tamponamiento, agentes para la modificación de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar en la nariz mediante nebulización.

Los compuestos de la invención se pueden formular en forma de una composición fluida para su descarga a partir de un dosificador de fluidos, por ejemplo un dosificador de fluidos que tiene una boquilla de descarga o un orificio de descarga a través de los cuales se dosifica una dosis medida de la composición del fluido después de la aplicación de fuerza aplicada por un usuario a la bomba de un mecanismo del dosificador de fluidos. Tales dosificadores de fluidos generalmente están provistos de un depósito de dosis múltiples medidas de la composición del fluido, disponiendo de las dosis sobre unas actuaciones consecutivas de la bomba. Se puede configurar la boquilla de dosificación o el orificio para la inserción en los orificios nasales del usuario para la administración de la pulverización de la composición del fluido en la cavidad nasal. Se describe y se ilustra un dosificador de fluidos del tipo que se ha mencionado anteriormente en el documento WO05/044354, cuyo contenido total se incorpora por referencia por la presente en el presente documento. El dispensador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo para la descarga del fluido que tiene una bomba de compresión montada en un depósito para contener las composiciones del fluido. El dispensador tiene al menos una palanca lateral que se maneja con los dedos que se puede mover interiormente con respecto al dispensador para elevar el depósito de manera ascendente en el alojamiento para producir la compresión de la bomba y bombear una dosis medida de la composición fuera de una boquilla de la bomba a través de una boquilla nasal del alojamiento. En una realización, el dispensador de fluidos es del tipo general que se ha ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO05/044354.

Las composiciones para pulverización se pueden formular, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas o suspensiones o en forma de aerosoles descargados desde envases presurizados, tales como un inhalador de la dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen un compuesto de fórmula (I) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o un clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o las mezclas de los mismos, en particular 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 de aerosol puede contener opcionalmente los excipientes adicionales de la formulación bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitinas o un ácido oligoláctico o un derivado, por ejemplo, como se ha descrito en el documento WO94/21229 y en el documento WO98/34596 y cosolventes, por ejemplo etanol.

De esta manera se ha proporcionado como un aspecto adicional de la invención una composición farmacéutica de aerosol que comprende un compuesto de la invención y como propulsor un fluorocarbono o un clorofluorocarbono que contiene hidrógeno, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un cosolvente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de 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 las mezclas de los mismos.

Las composiciones de la presente invención se pueden tamponar mediante la adición de agentes de tamponamiento adecuados.

Las composiciones de aerosol se pueden presentar en cantidades únicas o en dosis múltiples en forma estéril en un depósito sellado, que puede presentar la forma de un cartucho o que se puede rellenar para su uso con un dispositivo para la atomización o con un inhalador. Como alternativa, el depósito sellado puede ser un dispositivo

para la dosificación unitaria tal como un inhalador nasal para una dosis única o un dispensador del aerosol equipado con una válvula para la medición (inhalador de la dosis medida), que tiene por objeto la evacuación de los contenidos del depósito una vez que se han agotado.

5 Las cápsulas y los cartuchos para su uso en un inhalador o en un insuflador, por ejemplo, de gelatina, se pueden formular para que contengan una mezcla de polvos para la inhalación de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente de 20 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). Como alternativa, el compuesto de la invención puede estar presente sin excipientes tales como lactosa.

10 Opcionalmente, en particular para las composiciones inhalables de polvo seco, se puede incorporar una composición adecuada para la administración por inhalación en una pluralidad de envases con dosis selladas (por ejemplo, que contienen la composición del polvo seco) montadas de manera longitudinal en una tira o en una cinta dentro de un dispositivo adecuado para la inhalación. El envase se puede romper o abrir pelándolo a demanda y por ejemplo se puede administrar la dosis de la composición de polvo seco por inhalación mediante un dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo DISKUS™ para la inhalación se describe, por ejemplo, en el documento GB2242134A y en tal dispositivo, se define al menos un envase para la composición en forma de polvo (siendo el envase o envases preferentemente una pluralidad de envases para la dosis sellados montados de manera longitudinal en una tira o en una cinta) entre dos miembros que se pueden pelar asegurados el uno al otro; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho envase o envases; un medio para pelar los miembros separados en la estación de apertura para abrir el envase; y una salida que comunica con el envase abierto, a través de la cual un usuario puede inhalar la composición en forma de polvo desde el envase abierto.

15

20

25 Las composiciones de aerosol se disponen preferentemente de manera que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de 20 µg a 10 mg, preferentemente de 20 µg a 2000 µg, más preferentemente de 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferentemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria global y la dosis medida descargada mediante las cápsulas y los cartuchos en un inhalador o en un insuflador generalmente será el doble de la descargada con las composiciones en aerosol.

30 En el caso de las composiciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partícula de las partículas del fármaco (por ejemplo, micronizado) debería ser tal que permitiera esencialmente la inhalación de todo el fármaco hasta los pulmones sobre la administración de la composición de aerosol y de esta manera será inferior a 100 micrómetros, preferentemente inferior a 20 micrómetros y en particular en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, tal como de 1 a 5 micrómetros, más preferentemente de 2 a 3 micrómetros.

35 Las composiciones de la invención se pueden preparar por dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de la invención en el propulsor seleccionado en un envase apropiado, por ejemplo, con la ayuda de la sonicación o de un mezclador de alto cizallamiento. El procedimiento se lleva a cabo preferentemente en condiciones de humedad controlada.

40 La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las composiciones de aerosol de acuerdo con la invención se pueden determinar mediante las técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Por lo tanto, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede terminarse por ensayo HPLC, por ejemplo, después del almacenamiento prolongado del producto. Los datos de la estabilidad física se pueden obtener a partir de otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, por ensayos de fuga, por ensayo de válvula de descarga (pesos de inyección promedio por cada activación), por ensayo de reproducibilidad de la dosis (principio activo por cada activación) y análisis de distribución de la pulverización.

45 La estabilidad de las composiciones de aerosol en suspensión de acuerdo con la invención se puede medir mediante las técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución del tamaño de floculación usando un instrumento de dispersión de la luz de fondo o midiendo la distribución del tamaño de partícula mediante impacto en cascada o mediante el procedimiento analítico de "doble impacto". Como se ha usado en el presente documento, la referencia al ensayo de "doble impacto" significa "Determinación de la deposición de la dosis emitida en las inhalaciones presurizadas usando el aparato "A" como se ha definido en la British Pharmacopoeia 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Tales técnicas permiten el cálculo de la "fracción respirable" de las composiciones de aerosol. Un procedimiento usado para calcular "la fracción respirable" es por referencia a la "fracción de la partícula fina" que es la cantidad del principio activo descargado en la cámara de menor impacto por cada activación expresada como un porcentaje de la cantidad total del principio activo descargado por cada activación usando el procedimiento de doble

50

55

El término "inhalador de la dosis medida" o MDI significa una unidad que comprende una lata, un tapón de seguridad cubriendo la lata y una válvula para la medida de la composición situada en el tapón. El sistema MDI incluye un dispositivo adecuado para la canalización. Los dispositivos adecuados para la canalización comprenden, por ejemplo, un accionador de la válvula y un conducto cilíndrico o de tipo cono a través del cual el medicamento se

puede descargar desde el bote relleno mediante la válvula de medida hasta la nariz o hasta la boca de un paciente tal como un accionador de la boquilla.

Los botes MDI generalmente comprenden un depósito capaz de resistir la presión del vapor del propulsor usado tal como una botella de plástico o de cristal recubierto con plástico o preferentemente una lata de metal, por ejemplo, aluminio o una aleación del mismo que opcionalmente se puede anodizar, recubierto con laca y/o recubierto con plástico (por ejemplo se ha incorporado en el presente documento por referencia al documento WO96/32099 en el que todas las superficies internas o parte de ellas están recubiertas con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente junto con uno o más polímeros sin fluorocarbono), cuyo envase está cerrado con una válvula para la medición. El tapón se puede asegurar a la lata mediante soldadura ultrasónica, atornillado o presionado. Los MDI que se han enseñado en el presente documento se pueden preparar mediante los procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, mencionado anteriormente y el documento WO96/32099). Preferentemente, la lata se ajusta con un tapón de montaje, en la que una válvula para la medida del fármaco se sitúa en el tapón y dicho tapón se presiona en el sitio.

En una realización de la invención, la superficie metálica interna de la lata está recubierta con un fluoropolímero, más preferentemente mezclado con un polímero sin flúor. En otra realización de la invención, la superficie metálica interna de la lata está recubierta con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En una realización adicional de la invención, toda la superficie metálica interna de la lata está recubierta con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

Las válvulas para la medición se diseñan para descargar una cantidad medida de la composición por cada activación e incorporan una junta para prevenir la fuga de 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, gomas de butadieno-acrilonitrilo blanco y negro, goma de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles en el mercado por fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotech Ltd, Reino Unido (por ejemplo, Spraymiser™).

En diversas realizaciones, también se pueden usar los MDI junto con otras estructuras tales como, sin limitación, envases de envoltura para el almacenamiento y que contienen los MDI, incluyendo aquéllos que se han descrito en las Patentes de los Estados Unidos de América N° 6.119.853; N° 6.179.118; N° 6.315.112; N° 6.352.152; N° 6.390.291; y N° 6.679.374, así como las unidades de recuento de las dosis tales como, pero sin limitación, aquéllas que se han descrito en las Patentes de los Estados Unidos de América N° 6.360.739 y N° 6.431.168.

Los procedimientos convencionales para la preparación en volumen y la maquinaria bien conocidos por los expertos en la técnica de la preparación de aerosoles farmacéuticos se pueden emplear para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes rellenos. Por lo tanto, por ejemplo, en un procedimiento para la preparación en volumen para la preparación de las composiciones de aerosol en suspensión se engarza una válvula para la medida en una lata de aluminio para formar un bote vacío. Se añade el medicamento particulado a un recipiente de carga y el propulsor licuado junto con los excipientes opcionales se llena a presión a través del recipiente de carga en un recipiente para la preparación. La suspensión del fármaco se mezcla antes de la recirculación en una máquina de relleno y después se llena el bote con una alícuota de la suspensión del fármaco a través de la válvula para la medición. En un ejemplo del procedimiento para la preparación en volumen para preparar las composiciones del aerosol en solución, se engarza una válvula para la medición en una lata de aluminio para formar un bote vacío. El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto para la preparación se llena a presión a través del recipiente de carga en un recipiente.

En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la composición licuada a un bote abierto en condiciones que son lo suficientemente frías como para asegurar que la composición no se evapore y, después, una válvula para la medición engarzada en el bote.

Normalmente, en lotes preparados para su uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada bote lleno, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes del ensayo de descarga.

Se pueden administrar las preparaciones tópicas mediante una o más aplicaciones al día en el área afectada; se pueden usar de manera ventajosa los vendajes oclusivos sobre zonas de la piel. Se puede conseguir la descarga continua o prolongada mediante un sistema de reserva adhesivo.

Por ejemplo, se pueden formular pomadas, cremas (por ejemplo una composición de aceite en agua o de agua en aceite tal como una emulsión) y geles, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes adecuados. Tales bases pueden incluir de esta manera, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como la 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 los agentes gelificantes que se pueden usar de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno derivados de la celulosa y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes para la emulsión no iónicos. Las preparaciones tópicas también pueden contener opcionalmente uno o más agentes

para la solubilización y/o agentes potenciadores de la penetración en la piel y/o tensioactivos y/o fragancias y/o conservantes y/o agentes emulgentes.

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

- 5 Los polvos para la aplicación externa se pueden formar con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes para la solubilización, agentes de suspensión o conservantes.

10 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención que es adecuada para la administración ocular. Tales composiciones pueden contener opcionalmente uno o más agentes de suspensión, uno más conservantes, uno o más agentes humectantes/lubricantes y/o uno o más agentes para el ajuste de la isotonicidad. Los ejemplos de los agentes humectantes/lubricantes oftálmicos pueden incluir derivados de la celulosa, dextrano 70, gelatina, polioles líquidos, alcohol polivinílico y povidona tal como derivados de la celulosa y polioles.

15 Para la administración interna, se pueden formular los compuestos de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, de una manera convencional para su administración oral, nasal, parenteral o rectal. Las composiciones para la administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas que contienen normalmente excipientes convencionales tales como agentes de unión, cargas, lubricantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulgentes, conservantes, sales tampón, agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes, según corresponda. Se pueden preferir las formas unitarias de dosificación.

- 20 Los compuestos de la invención se pueden administrar en general mediante la administración interna en los casos en los que se indica la terapia sistémica con agonistas de los receptores de los glucocorticoides.

Pueden ser ventajosas las composiciones de liberación lenta o recubiertas de manera entérica, en particular para el tratamiento de los trastornos intestinales inflamatorios.

25 Las formas fluidas de dosificación unitaria para la administración parenteral se pueden preparar usando un compuesto de la invención y un vehículo estéril que puede ser una base acuosa u oleosa. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, se puede suspender o disolver en el vehículo. En la preparación de las soluciones, el compuesto de la invención se puede disolver para la inyección y se esteriliza por filtración antes de su relleno en un vial o ampolla adecuados y su sellado. Opcionalmente, los adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes de tamponamiento se pueden disolver en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, se puede congelar la composición después de rellenar el vial y eliminando el agua al vacío. Para 30 La composición parenteral liofilizada se puede reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración. Las suspensiones parenterales se pueden preparar básicamente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de su solución y no se puede conseguir la esterilización 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 35 informe del compuesto.

En algunas realizaciones, se pueden formular los compuestos de la invención para la administración oral. En otras realizaciones, se pueden formular los compuestos de la invención para la administración por inhalación. En otras realizaciones, se pueden formular los compuestos de la invención para la administración intranasal.

- 40 Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden usar junto con o pueden incluir uno o varios agentes terapéuticos, seleccionados por ejemplo entre agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (en particular un antagonista del receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas del receptor adrenérgico β_2 , agentes antiinfecciosos tales como antibióticos o antivíricos o antihistamínicos. La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con uno o varios otros agentes terapéuticamente activos, por 45 ejemplo seleccionados entre un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor adrenérgico β_2 , un agente antiinfeccioso tal como un antibiótico o un antivírico o un antihistamínico. Una realización de la invención engloba las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención junto con un agonista del receptor adrenérgico β_2 y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor 50 de la PDE-4 y/o un antihistamínico.

Una realización de la invención engloba las combinaciones que comprenden uno u otros dos agentes terapéuticos.

- 55 Será evidente para una persona experta en la materia que, cuando sea apropiado, el otro ingrediente o ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo en forma de sales de metal alcalino o de amina o en forma de sales de adición ácida o profármacos o en forma de ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior o en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad del principio terapéutico. También será evidente, cuando sea apropiado, que se pueden usar los principios terapéuticos en la forma ópticamente pura.

documento WO03/086294, documento WO04/026248, documento WO03/061651, documento WO03/08277, documento WO06/000401, documento WO06/000398 y documento WO06/015870.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

5 Ejemplos de AINE incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sodio, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de la PDE4 o inhibidores mixtos de la PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de la triptasa y de la elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de la adenosina (por ejemplo, agonistas de la adenosina 2a), antagonistas de la citoquina (por ejemplo, antagonistas de la quimioquina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de las citoquinas o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor de la óxido nítrico sintetasa inducible) se prefiere para la administración oral. Inhibidores de iNOS adecuados incluyen aquellos que se han desvelado en el documento WO93/13055, documento WO98/30537, documento WO02/50021, documento WO95/34534 y documento WO99/62875. Inhibidores de CCR3 adecuados incluyen aquellos que se han desvelado en el documento WO02/26722.

15 En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención junto con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo en el caso de una composición adaptada para la inhalación. El inhibidor específico de la PDE4 puede ser cualquier compuesto que sea conocido como inhibidor de la enzima PDE4 o que se descubra que actúa como inhibidor de la PDE4 y que sean solamente inhibidores de la PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia de las PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

20 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]. Otro compuesto es el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la patente de los Estados Unidos de América N° 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que desvela se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.

25 Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15° EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de Septiembre, Edimburgo) 1998, Abst P.98; referencia CAS N° 247584020-9); un derivado de la 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de la PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol que se desvela 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 (19-23 de Septiembre, Ginebra) 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393]; roflumilast (referencia CAS N° 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrine, (-)-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 de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado en por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por 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.

30 Otros compuestos se desvelan en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728, PCT/EP2003/014867 (documento WO2004/056823) y PCT/EP2004/005494 (documento WO2004/103998 por ejemplo el Ejemplo 399 o 544 que se han desvelado en ese documento), documento WO2005/058892, documento WO2005/090348, documento WO2005/090353 y documento WO2005/090354, todas en nombre del Grupo Glaxo Limited.

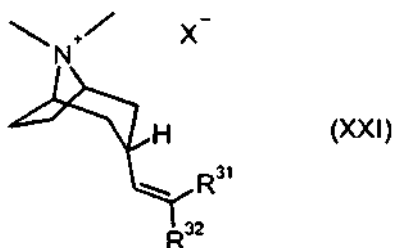
35 Ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son agonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de M₁/M₃ o M₂/M₃, receptores o panantagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares para su administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre de Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, en forma de hidrobromuro, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvela en el documento WO01/04118. Compuestos a modo de ejemplo para su administración oral incluyen pirenzepina (por ejemplo, CAS 28797-61-7), darifenacina (por ejemplo, CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el hidrobromuro comercializado con el nombre Enablex), oxibutinina (por ejemplo, CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (por ejemplo, CAS 15793-40-5), tolterodina (por ejemplo, CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (por ejemplo, CAS 10405-02-4) y solifenacina (por ejemplo, CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 o el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

Los compuestos adicionales se desvelan en el documento WO 2005/037280, el documento WO 2005/046586 y el documento WO 2005/104745, que se incorporan en el presente documento por referencia. Las presentes

combinaciones incluyen, pero no se limitan a:

- 5 yoduro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;
 bromuro de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; y
 bromuro de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen los compuestos de fórmula (XXI), que se desvelan en la solicitud de patente de los Estados Unidos de América N° 60/487981:

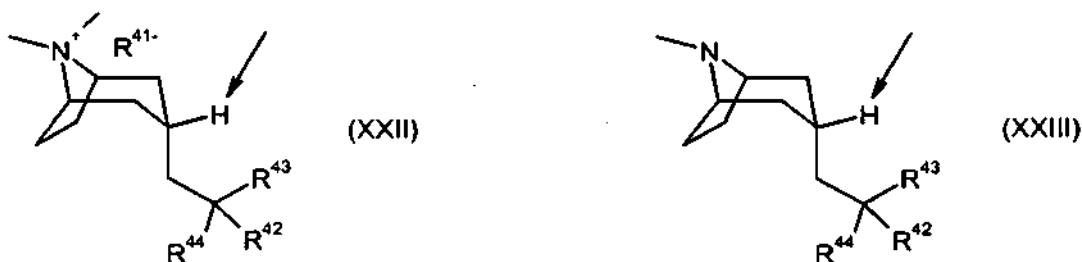


10 en la que la orientación preferente de la cadena de alquilo anillo tropano es *endo*; R³¹ y R³² se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 5 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquil-alquilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que no tiene más de 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con un grupo alcoxi que no tienen más de 4 átomos de carbono;

15 X representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X⁻ puede ser, pero no se limita a, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato y toluenosulfonato, que incluyen, por ejemplo:

- 20 bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 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)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o
 bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Agentes anticolinérgicos adicionales incluyen los compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se desvelan en la solicitud de patente de los Estados Unidos de América N° 60/511009:



25 en la que:

el átomo de H indicado está en la posición *exo*;

R⁴¹⁻ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N; R⁴¹⁻ puede ser, pero no se limita a, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato y toluenosulfonato;

30 R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (que tiene de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tiene de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (que tiene de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 R⁴⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquilo (C₁-C₆) heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil-arilo (C₁-C₆), alquil-heteroarilo (C₁-C₆), -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁸), CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R⁴⁸)CONH(R⁴⁷);

40 R⁴⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)

heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil-arilo (C₁-C₆), alquil-heteroarilo (C₁-C₆);
 R⁴⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆) heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil-arilo (C₁-C₆), alquil-heteroarilo (C₁-C₆);
 5 R⁴⁷ y R⁴⁸ se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆) heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil-arilo (C₁-C₆) y alquil-heteroarilo (C₁-C₆), que incluyen, por ejemplo: yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 10 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
 (endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[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-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;
 15 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
 N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;
 1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 20 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[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-biciclo[3.2.1]octano;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
 25 [3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o
 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

Otros compuestos incluyen:

- 30 yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[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
 bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.
- 35 Ejemplos de antihistamínicos (también mencionados como antagonistas del receptor H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1 y son seguros para el uso humano. Los antagonistas de primera generación, incluyen los derivados de las etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas, tales como difenilhidramina, pirlamina, clemastina, clorfeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina
 40 fexofenadina y cetirizina.

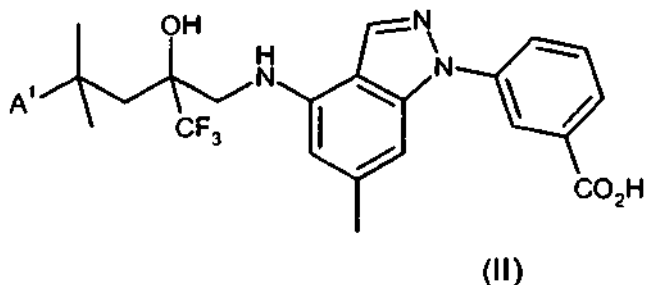
Ejemplos de antihistamínicos incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina, cetirizina, levocabastina, olopatadina, amlexanox y epinastina.

- 45 En una realización la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un antagonista H1. Ejemplos de antagonistas 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, pirlamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, en particular cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En otra realización la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un antagonista H3 (y/o un agonista inverso). Ejemplos de antagonistas H3 incluyen, por ejemplo, aquellos compuestos que se han desvelado en el documento WO2004/035556 y en el documento WO2006/045416. Otros antagonistas del receptor de histamina que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención
 55 incluyen los antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos que se han desvelado en Jablonowski y col., J. Med. Chem. 46:3957-3960, (2003). En una realización adicional, la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un antagonista dual H1/H3. Ejemplos de antagonistas duales H1/H3 incluyen 4-[(4-clorofenil)metil]-2-((2R)-1-[4-(4-{[3-(hexahidro-1H-azepin-1-il)propil]oxi}fenil)butil]-2-pirrolidinil)metil)-1(2H)-ftalazinona o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma como se ha descrito en la solicitud prioritaria GB0607839,8.

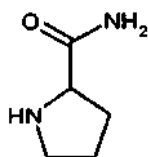
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un inhibidor de la PDE4.
- 5 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un agonista del receptor adrenérgico β_2 .
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un corticosteroide.
- 10 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un agonista GR no esteroideo.
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un anticolinérgico.
- 15 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un antihistamínico.
- 20 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un inhibidor de la PDE4 y un agonista del receptor adrenérgico β_2 .
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE-4.
- 25 Los compuestos individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente en las composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una composición farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos serán inmediatamente evidentes para los expertos en la materia.
- 30 Las composiciones que se ha mencionado anteriormente pueden estar presentes convenientemente para su 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 aceptables representan un aspecto adicional de la invención.
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con otro agente terapéuticamente activo.
- 35 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la PDE4.
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del receptor adrenérgico β_2 .
- 40 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un corticosteroide.
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con otro agonista de GR no esteroideo.
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un anticolinérgico.
- 45 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un antihistamínico.
- La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la PDE4 y un agonista del receptor adrenérgico β_2 .
- 50 La presente invención proporciona de esta manera, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE-

4.

Un procedimiento de acuerdo con la presente invención para la preparación de compuestos de fórmula (I) comprende el acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (II):



5 en la que A¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) con una amina HN(R²)C(R³)(R⁴)CONHR⁵ ó

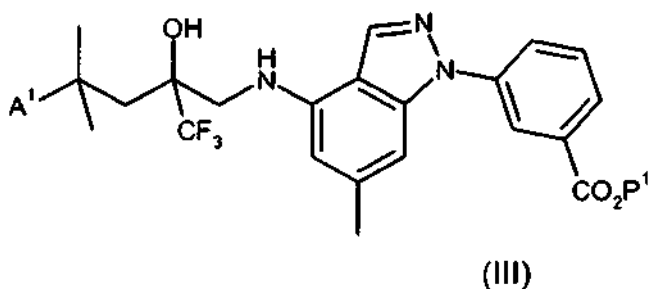


en la que R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

10 Este acoplamiento se puede dirigir, por ejemplo, usando HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) en presencia de una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como DMF. El acoplamiento también se puede dirigir usando condiciones convencionales, alternativas para la formación del enlace amida conocido en la técnica.

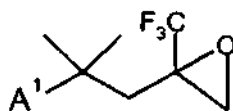
15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del ácido carboxílico (II) por dos acoplamientos de amida secuenciales, primero con el aminoácido HN(R²)C(R³)(R⁴)CO₂H o D- o L-prolina seguido de un segundo acoplamiento con R⁵-NH₂, por ejemplo amoniaco, en los que R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

El ácido carboxílico (II) se puede obtener por la desprotección de un derivado protegido (III) adecuado.



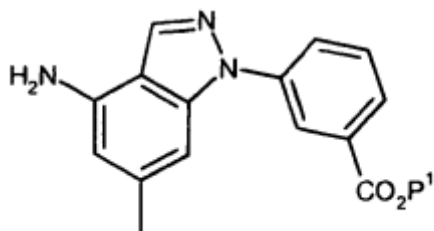
20 en el que A¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y P¹ representa un grupo protector de éster adecuado, por ejemplo un éster bencílico o un éster metílico. En el caso del grupo protector de bencilo, la desprotección se puede dirigir convenientemente por hidrogenólisis en paladio sobre carbono en etanol. En el caso del, la desprotección se puede dirigir convenientemente por hidrólisis básica usando por ejemplo hidróxido sódico o potásico en metanol acuoso. Los grupos protectores alternativos adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención son bien conocidos por los expertos en la materia y se pueden usar de una manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts
25 (John Wiley & sons 1999) o "Protecting Groups" de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994).

Los productos intermedios de fórmula (III) se pueden obtener por reacción de un epóxido de fórmula (IV):



(IV)

en la que A¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un 4-amino-1-arilindazol de fórmula (V):



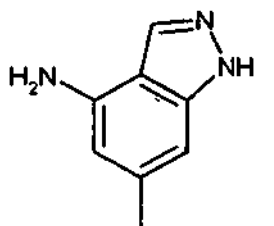
(V)

5 en la que P¹ es un grupo protector de éster como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (III).

La reacción de apertura del epóxido se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante calentamiento del epóxido (IV) y del aminoindazol (V) en una solución de acetonitrilo a 85 °C en presencia de triflato de iterbio (III) como catalizador (Synthetic Communications 2003, 33, 2989-2994 y Bioorg. Med. Chem. Letters. 2001, 11, 1625-1628). El triflato de itrio (III) también se puede usar como catalizador para esta reacción. Otros catalizadores que se pueden usar incluyen, por ejemplo, triflato de cinc, triflato de escandio, triflato de cobre y ácido triflico.

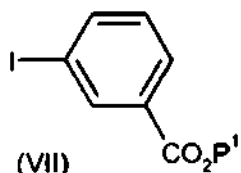
El compuesto de fórmula (IV) en la que A¹ representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo se describe en la forma racémica en el documento WO04/063163 y también se ha descrito en forma de los enantiómeros separados en US2005/0234250, documento WO05/040145, Bioorg. Med. Chem. Letters. 2006, 16, 654-657 y en J Org Chem. 2007, 72, 292-294,

15 Los compuestos de fórmula (V) son novedosos y forman otro aspecto de la invención y se pueden preparar por reacción de la 6-metil-1H-indazol-4-amina (VI):



(VI)

con yoduros de arilo de fórmula (VII)



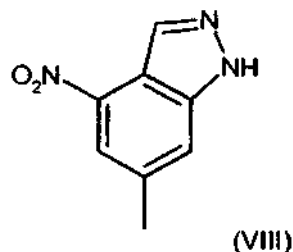
(VII)

en la que P¹ es un grupo protector de éster como se ha definido para los compuestos de fórmula (III).

20 La reacción de (VI) con (VII) se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de cobre (I), tal como yoduro de cobre (I) y una base débil tal como carbonato potásico o fosfato potásico y un ligando amina tal como L-prolina, ciclohexanodiamina, N,N'-dimetilciclohexanodiamina o N,N'-dimetiletilediamina en una diversidad de disolventes que incluyen tolueno, dioxano, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido a una temperatura en el intervalo 60-160 °C, más normalmente 110 °C. Los procedimientos representativos se presentan en la literatura:

Synthesis 2005, 3, 496-499, J. Org. Chem., 2004, 69, 5578-5587 y J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727-7729.

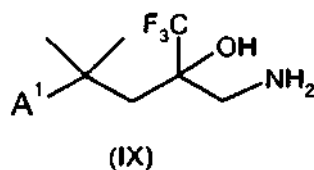
Como alternativa, los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante la reacción similar del 6-metil-4-nitro-1*H*-indazol (VIII)



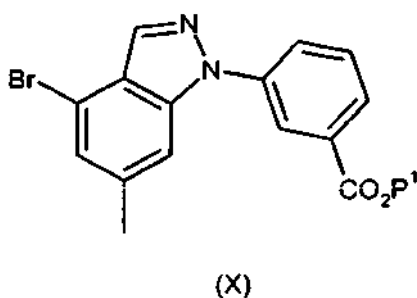
- 5 con los yoduros de arilo (VII) seguido de la reducción del grupo nitro, por ejemplo, por hidrogenación con paladio sobre carbono.

6-Metil-1*H*-indazol-4-amina (VI) y 6-metil-4-nitro-1*H*-indazol (VIII) son compuestos conocidos que se pueden preparar, por ejemplo, usando los procedimientos que se han descrito en la literatura: J. Chem. Soc., 1955, 2412-2423 y en las referencias citadas en ese documento.

- 10 Un procedimiento alternativo de acuerdo con la presente invención para la preparación de los compuestos de fórmula (III) comprende la reacción de una amina de fórmula (IX):



en la que A¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) con un 4-bromo-1-arilindazol de fórmula (X):

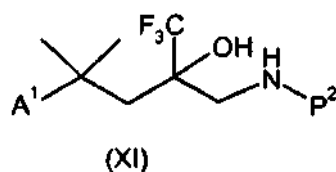


- 15 en la que P¹ es un grupo protector de éster como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (III).

Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo convenientemente usando catalizadores de paladio del tipo que se ha descrito por Buchwald en Topics in Current Chemistry, 2002, 219, 131-209. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento se puede dirigir usando tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0), BINAP racémico (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) y *tert*-butóxido sódico en tolueno a temperatura de reflujo o usando calentamiento por microondas.

20 El compuesto de fórmula (IX) en la que A¹ representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo se conoce en la forma racémica (documento WO 05/003098, documento WO 03/082827). Los compuestos de fórmula (IX) también se pueden preparar por la apertura de los epóxidos de fórmula (IV) con bencilamina seguido de la eliminación del grupo bencilo por hidrogenólisis usando, por ejemplo, paladio sobre carbono como catalizador.

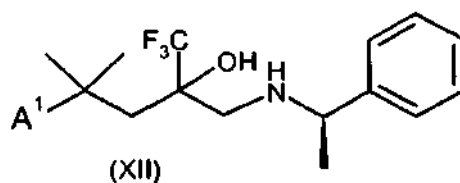
- 25 Los enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (IX) se pueden obtener, por ejemplo, por separación del material racémico (IX) por HPLC en una columna quiral o una versión protegida (XI) del mismo;



en la que el grupo A¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y P² representa un grupo protector que se elimina seguido de la separación del enantiómero.

5 En una realización, P² representa un benciloxicarbonilo (CBZ) o grupo protector bencilo. Sin embargo, los expertos en la materia podrían imaginar el uso de otros grupos protectores como alternativas. Los grupos protectores de bencilo o CBZ se pueden eliminar, por ejemplo, por hidrogenólisis con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono.

Cuando este grupo protector P² en el compuesto (XI) contiene un centro quiral adicional de una estereoquímica definida, por ejemplo, en el derivado de (R)-1-feniletilamina (XII)

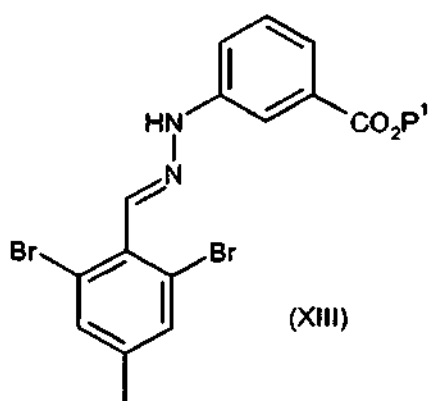


10 en la que el grupo A¹ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), los diastereoisómeros resultantes se pueden separar por cromatografía sobre un soporte no quiral o quiral. Como se ha mencionado anteriormente, la desprotección por hidrogenólisis seguida de la separación del isómero proporciona los enantiómeros sencillos del compuesto (IX).

15 Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar directamente por protección de la amina racémica (IX). Como alternativa, se pueden preparar los productos intermedios de fórmula (XI) y (XII) por la reacción del epóxido (IV) con una amina P²-NH₂.

La reacción de apertura del epóxido se puede llevar a cabo, por ejemplo, por calentamiento con la amina en una solución de etanol a 50 – 80 °C.

20 Los compuestos de fórmula (X) son novedosos y forman otro aspecto de la invención y se pueden preparar por ciclación de una hidrazona de fórmula (XIII)

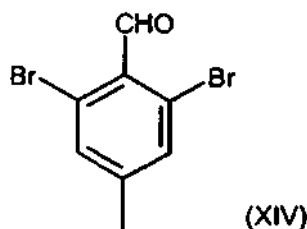


25 en la que P¹ es un grupo protector de éster como se ha definido para los compuestos de fórmula (III). Como alternativa, los compuestos de fórmula (X) se pueden obtener por ciclación del ácido carboxílico (XIII, P¹=H) seguido de la protección del éster.

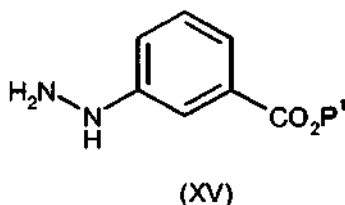
30 Esta N-arilación intramolecular se puede dirigir usando catalizadores de paladio del tipo que se ha descrito por Buchwald en Topics in Current Chemistry, 2002, 219, 131-209. Por ejemplo, la ciclación se puede llevar a cabo usando tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), BINAP racémico (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) y fosfato tripotásico en tolueno o 1,4-dioxano a temperatura de reflujo. Como alternativa esta ciclación se puede dirigir en ausencia de paladio usando por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de litio en un disolvente adecuado por ejemplo una mezcla de DMF y THF.

El ácido 4-bromo-1-arilindazol carboxílico (X, $P^1 = H$) también se puede emplear convenientemente para proporcionar 4-amino-1-arilindazoles intermedios de fórmula (V). Por ejemplo, el tratamiento del 4-bromoindazol (X, $P^1 = H$) con amoníaco acuoso a presión en presencia de catalizador de yoduro de cobre (I) proporciona los 4-amino-1-arilindazoles (V, $P^1 = H$).

- 5 Las Hidrazonas de fórmula (XIII) se pueden preparar por la reacción del aldehído (XIV)



con una aril hidrazina de fórmula (XV)



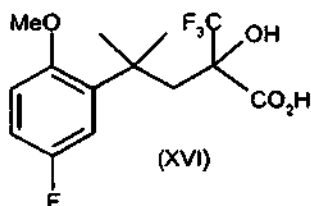
- 10 en la que P^1 es un grupo protector de éster como se ha definido para los compuestos de fórmula (III). Como alternativa el aldehído (XIV) puede reaccionar con el ácido carboxílico desprotegido (XV, $P^1=H$) para dar la hidrazona ácida (XIII, $P^1=H$) que se puede esterificar y después ciclar para dar el indazol (X) o ciclar seguido de la protección del éster para dar indazol (X).

El aldehído (XIV) es conocido y se puede preparar como ha descrito Lulinski y Serwatowski en J. Org. Chem., 2003, 68, 5384-5387.

- 15 Las aril hidrazinas (XV) están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de la anilina correspondiente por el tratamiento con ácido nitroso generado *in situ* a partir de nitrito sódico seguido de una reducción posterior de los iones arildiazonio resultantes con cloruro de estaño (II) de acuerdo con los procedimientos estándar de la literatura (véase, por ejemplo, J Med Chem 1991, 34, 2895; J Med Chem 2000 43: 4707, J Med Chem 2003 46: 2012).
- 20 Los compuestos de fórmula (I) en la que A^1 representa 5-fluoro-2-hidroxi-fenilo se pueden preparar por la reacción de los compuestos de fórmula (I) en la que A^1 representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo con, por ejemplo, tribromuro de boro en una solución de diclorometano o por tratamiento con yoduro de litio en N-metilpirrolidiona usando calentamiento en microondas a 220 °C.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma de mezclas de enantiómeros o de diaestereoisómeros cuando las mezclas de los isómeros se usan como productos intermedios en la síntesis. Por ejemplo, el uso de un compuesto de fórmula (IV) o (IX) en forma de una mezcla racémica de enantiómeros conducirá a una mezcla de isómeros en el producto final. Estos isómeros, si se desea, se pueden separar por los procedimientos convencionales (por ejemplo, HPLC en una columna quiral o por resolución con un reactivo quiral, por ejemplo un ácido quiral o una amina quiral).

- 30 Como alternativa, la separación de los isómeros se puede llevar a cabo al comienzo de la síntesis, por ejemplo se pueden emplear los isómeros individuales de los compuestos de fórmula (IV) o (IX) que pueden evitar la necesidad de llevar a cabo una separación de los isómeros en forma de una etapa final en la síntesis. El procedimiento posterior es, en teoría, más eficaz y por lo tanto se prefiere. El producto intermedio epóxido (IV) en el que A^1 representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo se puede obtener, por ejemplo, de manera conveniente en la forma homoquiral por separación de los enantiómeros del hidroxiácido precursor (XVI)
- 35



Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención también constituyen un aspecto de la invención.

Además, los procedimientos para preparar las composiciones que incluyen uno o más compuestos de fórmula (I) forman un aspecto de la presente invención.

- 5 Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) o las sales de los mismos, que no son fisiológicamente aceptables, pueden ser útiles como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) o de las sales de los mismos.

- 10 Se puede esperar que los compuestos de la invención demuestren buenas propiedades antiinflamatorias y/o antialérgicas. También se puede esperar que tengan un perfil de efectos secundarios atractivo, demostrado, por ejemplo, por la selectividad aumentada para el receptor de glucocorticoides sobre el receptor de la progesterona y se espera que sean compatibles con un régimen de tratamiento conveniente en los pacientes humanos.

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

Ejemplos

Experimentos de síntesis

- 15 **Abreviaturas**

CDCl ₃	Deuterocloroformo
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
Me	Metilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
SPE	Extracción en fase sólida
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
LCMS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
BINAP	(2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
HCl	Ácido clorhídrico
EtOAc	Acetato de etilo
TBME	<i>t</i> -Butil metil éter (1,1-dimetiletil metil éter)
DCM	Diclorometano
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
IMS	Disolventes metilados industriales

Purificación cromatográfica

- 20 La purificación cromatográfica se llevó a cabo usando cartuchos de gel de sílice rellenos previamente. La Flashmaster II es un sistema automatizado de cromatografía ultrarrápida de usuarios múltiples, disponible en Argonaut Technologies Ltd, que usa cartuchos SPE, de fase normal, desechables (de 2 g a 100 g). Proporciona una

mezcla cuaternaria del disolvente en línea para permitir que se desarrollen los procedimientos de gradiente. Las muestras se ponen en fila usando un software de acceso abierto multifuncional, que administra los disolventes, caudales, perfil de gradiente y condiciones de recogida. El sistema está equipado con un detector de longitud de onda UV variable de Knauer y dos colectores de fracciones de Gilson FC204 que permiten un corte automatizado del pico, recogida y seguimiento.

RMN

Se registraron los espectros de RMN ¹H en CDCl₃ o en DMSO-d₆ en un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX o una Unidad Varian 400, todas funcionando a 400 MHz. El estándar interno usado fue tetrametilsilano o el disolvente residual protonado a 7,25 ppm para CDCl₃ o 2,50 ppm para DMSO-d₆.

10 HPLC Autopreparativa de Dirigida de Masas

Sistema A:

Hardware Agilent 1100 series LC/MSD, usando electronebulización en modo positivo (ES +ve) ejecutando el software chemstation 32 para purificación.

15 Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18 HT prep (dimensiones 212 x 100 mm, 5 μm de compactamiento), velocidad del disolvente 20 ml/min.

Disolvente acuoso = Agua + TFA al 0,1 %
Disolvente orgánico = MeCN + TFA al 0,1 %

Gradientes específicos usados:

20 Gradiente 1 (recoge en UV / accionador de masa del ión)
1 min Agua al 70 % (TFA al 0,1 %) : MeCN al 30 % (TFA al 0,1 %) aumentando durante 9 minutos a Agua al 5 % (TFA al 0,1 %) : MeCN al 95 % (TFA al 0,1 %) para eluir los compuestos.
Gradiente 2 (recoge solamente en UV)
1 min al 70 % (TFA al 0,1 %) : MeCN al 30 % (TFA al 0,1 %) aumentando durante 9 minutos a Agua al 5 % (TFA al 0,1 %) : MeCN al 95 % (TFA al 0,1 %) para eluir los compuestos.

25 Sistema B:

Llevado a cabo usando una plataforma Micromass ZQ. La columna fue una Supelco LCABZ++ de 100 mm x 20 mm con un tamaño de partícula en la fase estacionaria de 5μm.

Disolventes: A: agua + ácido fórmico al 0,1 %
B: MeCN agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 %
Gradiente B al 50-90 % durante 10 minutos
Caudal 20 ml/min

Sistema LCMS

El sistema LCMS usado fue como sigue:

- 30
- Columna: 3,3 cm x 4,6 mm ID, 3μm ABZ+PLUS de Supelco
 - Caudal: 3 ml/min
 - Volumen de Inyección: 5 μl
 - Temp: TA
 - Intervalo de Detección de UV: de 215 a 330 nm

35 **Disolventes**

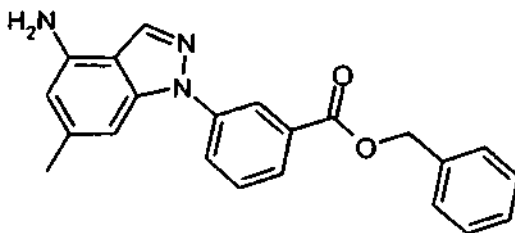
A: Ácido Fórmico al 0,1 % + Acetato Amónico 10 mMolar.
B: Acetonitrilo al 95 % + Ácido Fórmico al 0,05 %

40

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

Dicroísmo Circular

45 El dicroísmo circular se llevó a cabo en un espectrofotómetro Chirascan de Applied Photophysics a temperatura ambiente, usando acetonitrilo como disolvente, durante el intervalo 200-350 nm.

Intermedio 1: 3-(4-Amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo

a) Preparación de 3-yodobenzoato de fenilmetilo

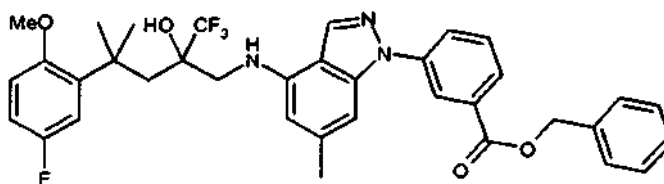
Se disolvió ácido 3-yodobenzoico (12,4 g) en DMF (100 ml) y se añadió carbonato potásico (7,6 g). Después se añadió gota a gota bromuro de bencilo (6,5 ml) durante aproximadamente 10 minutos produciendo una ligera exotermia a 24 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La suspensión se vertió después en agua (aproximadamente 300 ml) y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica combinada se volvió a lavar con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se destiló para producir un producto en bruto en forma de un aceite incoloro (17,0 g). El producto en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con ciclohexano-acetato de etilo (95:5) para dar un aceite incoloro (13,08 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,41 (1H, t), 8,05 (1H, dt), 7,90 (1H, dt), 7,48 - 7,34 (5H, m), 7,19 (1H, t) y 5,37 (2H, s)

b) Preparación de 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo

Hidrocloreto de 6-metil-1H-indazol-4-amina (0,5 g, 2,7 mmol), 3-yodobenzoato de fenilmetilo (0,9 g, 2,6 mmol), yoduro de cobre (I) (14 mg, 0,07 mmol), carbonato potásico (1,2 g, 8,68 mmol) y trans-*N,N*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (20 mg, 0,14 mmol) se calentaron juntos en DMF (5 ml) a reflujo durante una noche. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se añadió acetato de etilo para disolver el aceite resultante. La suspensión se filtró después a través de celite. La fase orgánica se separó con un segundo extracto de acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (75 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 1 al 5 % en diclorometano para dar el compuesto del título en forma del aceite marrón claro (0,3 g).

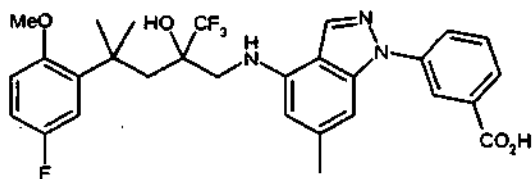
RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,42 (s, 3H)

25 Intermedio 2: 3-(4-{[4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo

Se añadió una solución de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil)oxirano racémico (que se puede preparar de acuerdo con el documento WO 04/063163, 350 mg, 1,2 mmol), en acetonitrilo (2 ml) a una mezcla de 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo (357 mg, 1,0 mmol) y triflato de iterbio (III) (124 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 85 °C en atmósfera de nitrógeno en un aparato invernadero durante 18 horas cuando se elevó la temperatura a 100 °C y la mezcla se calentó a reflujo enérgico durante 21 horas adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso (50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando la Flashmaster II (cartucho de 50 g) eluyendo con un gradiente de ciclohexano a ciclohexano:acetato de etilo 1:1 durante 40 minutos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (424 mg).

RMN ¹H: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,40 (t, 1 H), 8,04 - 8,07 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (ddd, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 4 H), 7,17 (dd, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 2 H), 6,85 (dd, 1 H), 5,70 (s ancho, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,35 (d, 1 H), 3,12 (d, 1 H), 2,88 (d, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,28 (d, 1 H), 1,46 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H)

Intermedio 3: Ácido 3-(4-([4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico



Procedimiento A: a través de ester bencílico

- 5 Se suspendió 3-(4-([4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo (2,33 g, 3,59 mmol) en etanol (75 ml) y se hidrogenó con agitación vigorosa a 5 atmósferas a temperatura ambiente en presencia de paladio al 10 % sobre carbono (700 mg) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (1,85 g).
- 10 LCMS: $t_{RET} = 4,06$ min; $MH^+ = 560$

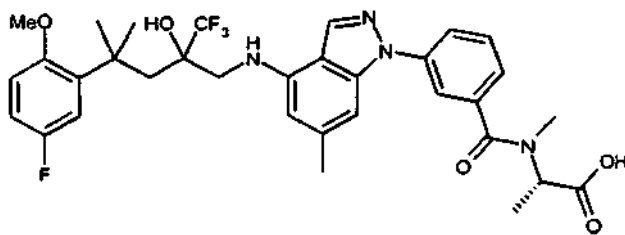
Procedimiento B: a través de éster metílico

- Se agitó 3-(4-([4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo (440 mg, 0,77 mmol) en hidróxido potásico al 10 % en metanol (3 ml) a 40 °C. El material de partida se disuelve mientras que la reacción transcurre y la hidrólisis se completó en 1,5 h como se indica por HPLC.
- 15 Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 1 usando HCl 5 M. Se añadió agua (3 ml) y el producto precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 40 °C durante el fin de semana para dar el compuesto del título en forma de un sólido (352 mg).
- LCMS: $t_{RET} = 3,92$ min; $MH^+ = 560$

20 Procedimiento C: procedimiento en dos etapas a partir de 2-(2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil)-2-(trifluorometil)oxirano

- Se añadió 2-(2-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil)-2-(trifluorometil)oxirano (344,2 g, 1,18 mol) a acetonitrilo (1,375 l), seguido de la adición de 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo (333,3 g, 1,18 mol) y trifluorometanosulfonato de itrio (126,6 g, 0,236 mol, 20 mol %). La mezcla resultante se calentó a reflujo (83 °C) durante 17 horas 40 minutos y se dejó enfriar a 20 ± 3 °C. Después se añadió ácido clorhídrico (0,75 M, 3,42 l) y seguido de TBME (1,7 l). La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se filtró a través de celite. El filtro se lavó con TBME (690 ml) y el filtrado orgánico combinado se lavó de nuevo primero con ácido clorhídrico 0,75 M (2 x 3,42 l) y después con salmuera saturada (2,6 l) y se filtró a través de celite. Se añadió metanol (2,8 l) y la mezcla se concentró hasta 2,76 l destilando el TBME. La mezcla se dejó enfriar a 40 ± 3 °C y se añadió hidróxido potásico (345 g). La hidrólisis del éster metílico se completó aproximadamente en 1 hora y después se añadió agua (3,45 l) y el pH se ajustó a 1 aproximadamente usando ácido clorhídrico 5 M. El producto se extrajo en TBME (2 l) y el extracto se lavó finalmente con salmuera saturada (2,6 l) y se filtró a través de celite. El filtro se lavó con TBME (0,69 l) y los filtrados combinados se concentraron a sequedad y el producto se secó *al vacío* a 40 °C para dar el compuesto del título (517,7 g).
- 30 LCMS: $t_{RET} = 3,93$ min; $MH^+ = 560$

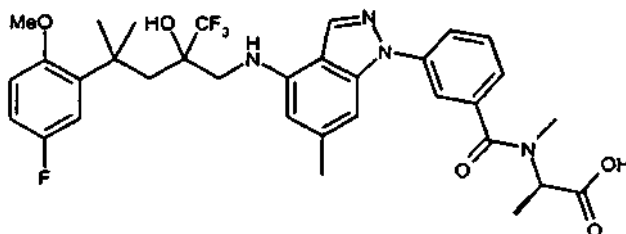
35 Intermedio 4: N-([3-(4-([5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil)-N-metil-L-alanina



- N,N*-Diisopropiletilamina (0,149 ml, 0,855 mmol) y HATU (68,3 mg, 0,18 mmol) se añadieron a una solución de ácido 3-(4-([4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico (96 mg, 0,171 mmol) en DMF (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se añadió *N*-metil-L-alanina (44,1 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La suspensión resultante se diluyó con metanol y DMSO para dar una solución que se filtró y se purificó por autopurificación de masa dirigida (Sistema B) para dar el compuesto del título (40,9 mg).
- 40

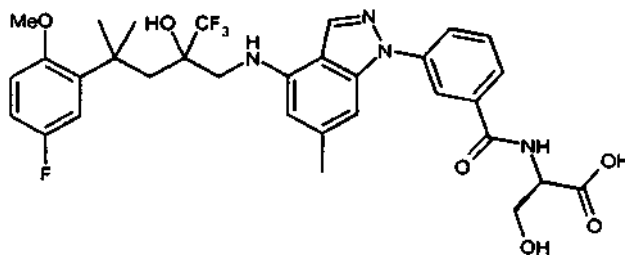
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,79$ min; $\text{MH}^+ = 645$

Intermedio 5: N-{[3-(4-{[4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-N-metil-D-alanina



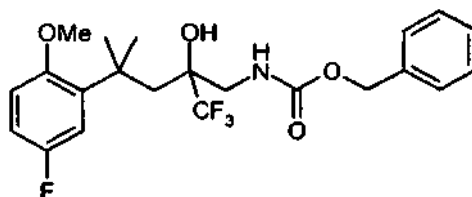
- 5 Preparado de manera similar a la del Intermedio 4 a partir de ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoico y N-metil-D-alanina.
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,80$ min; $\text{MH}^+ = 645$

Intermedio 6: N-{[3-(4-{[4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-serina



- 10 Preparado de manera similar a la del Intermedio 4 a partir de ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoico y D-serina.
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,84$ min; $\text{MH}^+ = 647$

Intermedios 7 y 8: [4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]carbamato de fenilmetilo

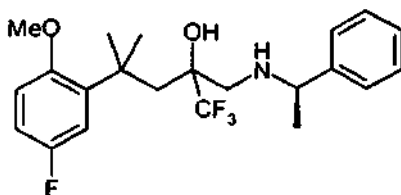


- 15
20
25 2-(Aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol racémico (que se puede preparar de acuerdo con el documento WO03/082827, 894 mg, 2,89 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml). Se añadió *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (1,08 g, 4,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió trietilamina (804 μl , 5,78 mmol) y la agitación continuó durante 3,5 horas, tiempo tras el cual la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se evaporó *al vacío*. La purificación del residuo por Flashmaster II usando un cartucho de sílice de 100 g y un gradiente de disolvente de ciclohexano:EtOAc 100:0 a 0:100 durante un periodo de 1 hora dio un producto racémico en forma de un aceite (1,12 g). Este aceite se aplicó a una columna Chiralpak AD de 5,08 cm x 20 cm eluyendo con heptano:IPA, 97,5:2,5 con un caudal de 75 ml/min para dar el Intermedio 7 (isómero 2*R*, 443 mg) después de aproximadamente 42 min y el Intermedio 8 (isómero 2*S*, 441 mg) después de aproximadamente 60 min.

Intermedio 7 (isómero 2*R*): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : IPA 97,5 : 2,5 eluyendo a 1 ml/min): aproximadamente 8 min
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,75$ min; $\text{MH}^+ = 444$.

- 30 Intermedio 8 (isómero 2*S*): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : IPA 97,5 : 2,5 eluyendo a 1 ml/min): aproximadamente 9,8 min
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,75$ min; $\text{MH}^+ = 444$.

Intermedios 9 y 10: 1,1,1-Trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil)amino)metil)-2-pentanol



5 A una solución agitada de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil)-2-(trifluorometil)oxirano racémico (que se puede preparar de acuerdo con el documento WO04/063163, 600 mg, 2,05 mmol) en EtOH anhidro (3 ml) se añadió (R)-(+)-1-feniletilamina (1,31 ml, 10,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche y después durante 5 días, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho SPE de sílice de 70 g y se eluyó con NH₃ al 0,5 % en tolueno.

10 Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron *al vacío* para dar un aceite incoloro (991,4 mg). Se separaron 710 mg de este aceite por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD de 5,08 cm x 15 cm eluyendo con acetonitrilo al 25 %/fosfato de amonio 0,25 M (pH 4,9) con un caudal de 70 ml/min para dar el Intermedio 9 (isómero 2S, 230 mg) después de 17,5 min y el Intermedio 10 (isómero 2R, 200 mg) después de 24,8 min.

Intermedio 9 (isómero 2S):

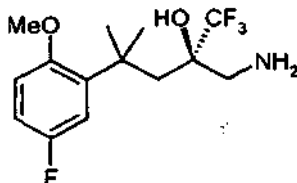
La estructura por difracción de rayos X de cristal único en un cristal ortorrómbico obtenida por evaporación lenta a partir de acetato de etilo estableció la configuración 2S.

15 LCMS: $t_{RET} = 2,81$ min; $MH^+ = 414$

Intermedio 10 (isómero 2R):

LCMS: $t_{RET} = 2,91$ min; $MH^+ = 414$

Intermedio 11: (2R)-2-(Aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol



20 Procedimiento A: a través de [4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]carbamato de (2R)-fenilmetilo

Se disolvió [4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]carbamato de (2R)-fenilmetilo (343 mg, 0,774 mmol) en EtOH (25 ml) y se hidrogenó en paladio al 10 % sobre carbón vegetal (34 mg) a temperatura ambiente y a 300 kPa durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de celite y el filtrado se evaporó *al vacío* para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (213 mg) que se usó sin purificación adicional.

25 LCMS: $t_{RET} = 2,38$ min; $MH^+ = 310$

Dicroísmo Circular (Longitud de la Célula: 0,5 cm; Concentración: 230 μ M)
221,0 nm (de = - 1,25) y 280,4 nm (de = - 0,76)

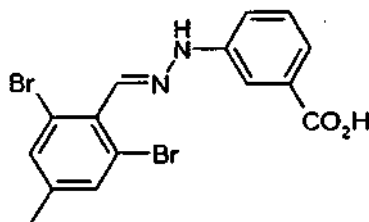
30 Procedimiento B: a través de (2R)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil)amino)metil)-2-pentanol

Se disolvió (2R)-1,1,1-Trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil)amino)metil)-2-pentanol (200 mg, 0,48 mmol) en EtOH (8 ml) y se hidrogenó en paladio al 10 % sobre carbón vegetal (100 mg) a temperatura ambiente y a 365,42 kPa durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de celite. El celite se lavó varias veces con EtOH. El filtrado se evaporó *al vacío* para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (158 mg) que se usó sin purificación adicional.

35 LCMS: $t_{RET} = 2,38$ min; $MH^+ = 310$

Dicroísmo Circular (Longitud de la Célula: 0,5 cm; Concentración: 230 μ M)
222,0 nm (de = - 0,96) y 280,8 nm (de = - 0,69)

40

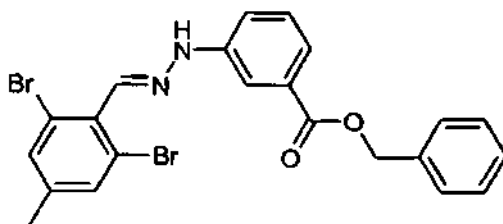
Intermedio 12: Ácido 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)metiliden]hidrazino}benzoicoProcedimiento A:

- 5 Se suspendieron 2,6-Dibromo-4-metilbenzaldehído (14,74 g, 53 mmol) y ácido 3-hidrazinobenzoico (8,07 g, 53 mmol) en metanol (250 ml) y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se enfrió en hielo y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol enfriado en hielo (aproximadamente 2 x 50 ml) y se secó *al vacío* para producir el compuesto del título (19,8 g).
LCMS: $t_{RET} = 4,07$ min; $MH^+ = 411/413/415$

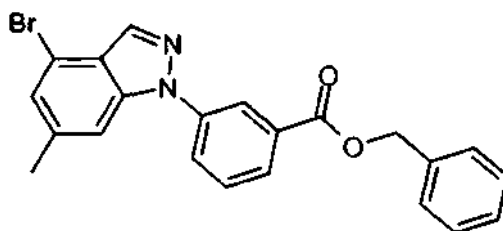
Procedimiento B:

- 10 Se suspendieron 2,6-Dibromo-4-metilbenzaldehído (1500 g, 5,39mol) y ácido 3-hidrazinobenzoico (820,2 g, 5,39mol) en metanol (12,75 l) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 40 °C. Después de 2 horas, se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró y se lavó con metanol helado (1,5 l) y se secó *al vacío* a 55 °C para producir el compuesto del título (2121,8 g).
LCMS: $t_{RET} = 3,96$ min; $MH^+ = 411/413/415$

- 15 Intermedio 13: 3-{2-[(2,6-Dibromo-4-metilfenil)metiliden]hidrazino}benzoato de fenilmetilo



- 20 Se añadió carbonato potásico (7,41 g, 53,61 mmol) a una solución de ácido 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)metiliden]hidrazino}benzoico (19,4 g, 44,65 mmol) en DMF seca (200 ml). Se añadió después bromuro de bencilo (5,42 ml, 45,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se separó, se combinó con un segundo extracto de acetato de etilo (300 ml), se lavó sucesivamente con agua (4 x 500 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó y se secó adicionalmente al vacío para dar el compuesto del título (23,2 g).
LCMS: $t_{RET} = 4,51$ min; $MH^+ = 501, 503, 505$

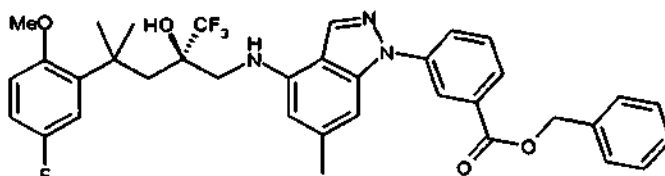
Intermedio 14: 3-(4-bromo-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo

- 25 Se disolvieron 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)metiliden]hidrazino}benzoato de fenilmetilo (10,04 g, 20 mmol), fosfato tripotásico (10,61 g, 50 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (575 mg, 1 mmol) y BINAP racémico (623 mg, 1 mmol) en dioxano (200 ml) y se calentó a reflujo durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió después y se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 300 ml de cada uno).
30 La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El producto en bruto se combinó con el material obtenido a partir de una reacción similar (aportación de 8,9 g de 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)

metiliden]hidrazino)benzoato de fenilmetilo) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando la Flashmaster II (cartuchos de 2 x 50 g) eluyendo con un gradiente de ciclohexano:diclorometano de 100:0 a 0:100 durante 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dejar un aceite de color marrón que solidificó al agitar con éter dietílico. El lavado con éter (3 x 15 ml) proporciona el compuesto del título en

5 forma de un sólido de color beige (10,2 g).
LCMS: $t_{RET} = 4,37$ min; $MH^+ = 421/423$

Intermedio 15: 3-(4-[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo

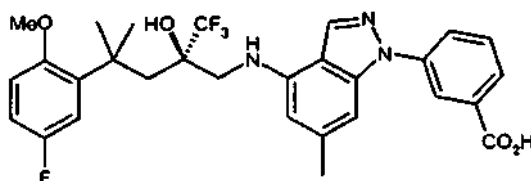


10 Una mezcla de (2R)-2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (54,7 mg, 0,177 mmol), 3-(4-bromo-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo (65,3 mg, 0,155 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (14,2 mg, 0,0155 mmol), BINAP racémico (9,7 mg, 0,0155 mmol) y terc-butóxido sódico (20,9 mg, 0,217 mmol) en tolueno anhidro (0,9 ml) se calentó en un reactor de microondas a 120 °C (potencia fijada a 400 Vatios, agitación previa de 30 segundos) durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo (40 ml de cada uno). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó y se purificó por autopurificación de masa dirigida (Sistema B). Las fracciones que contenían el producto se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, secaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporó *al vacío* para dar el compuesto del título (18,8 mg).

15

20 LCMS: $t_{RET} = 4,31$ min; $MH^+ = 650$

Intermedio 16: Ácido 3-(4-[(2R)-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico



Procedimiento A:

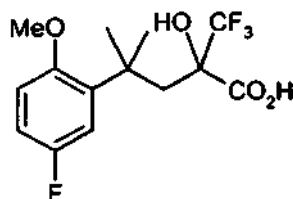
25 3-(4-[(2R)-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo (18,8 mg, 0,029 mmol) en metanol (0,6 ml) se hidrogenó a 50 atmósferas a 25 °C en paladio al 10 % sobre carbono (700 mg) usando un H-cube (hidrogenador catalítico). El metanol se evaporó para dar el compuesto del título impuro (11,9 mg) que se usó sin purificación adicional.
LCMS: $t_{RET} = 4,03$ min; $MH^+ = 560$

Procedimiento B:

Una solución de 3-(4-[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo (400 mg, 0,7 mmol) en metanol (16 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH después se ajustó a 1 aproximadamente usando HCl 1 M para formar una suspensión blanquecina que se extrajo en TBME (15 ml). La fase orgánica se lavó después sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). La fase orgánica se secó después sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (331 mg).

35 LCMS: $t_{RET} = 3,91$ min; $MH^+ = 560$

Intermedio 17: Ácido 4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico



Se suspendió manganeso (109,2 g, 1,99mol) en THF seco (630 ml) y se trató con una solución de cloruro de cinc 0,5 M en THF (168 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió 3-bromo-2-metil-1-propeno (2,1 ml, 20,8 mmol) a reflujo (contenidos a 66 °C) seguido de una línea de lavado en THF (14 ml). Esta mezcla se agitó después durante 57 min. Una solución de 3-bromo-2-metil-1-propeno (207 g, 1,53mol) y 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo (140 g, 0,82mol) se disolvió en THF (560 ml) en una atmósfera de N₂ y después se añadió a 3 ml/min a la mezcla a reflujo. Cuando se añadió el 10 % de esta solución, el lote se enfrió a 50 °C y se paró la adición y se analizó por RMN ¹⁹F para comprobar la formación de 2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-4-pentenoato de etilo. El 90 % restante de la solución anterior se añadió después durante 4 h a reflujo*. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después la camisa se fijó a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante una noche. (*Se descubrió que la adición de 3-bromo-2-metil-1-propeno y de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo en THF era altamente exotérmica y pudo conducir potencialmente a la presurización peligrosa del recipiente. Esta reacción se dirige de manera más segura iniciando la reacción mediante la adición de una pequeña cantidad de 3-bromo-2-metil-1-propeno a reflujo y después enfriando a 55 °C antes de la adición del material restante, con muestreo múltiple y monitorización por RMN para asegurarse de que la acumulación 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo no alcanza niveles inseguros).

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1400 ml) y después se enfrió a 0 °C (camisa fijada a 0 °C). Se añadió una solución de cloruro de amonio al 27 % p/v (700 ml) durante 24 min y la emulsión resultante se agitó por debajo de 4,9 °C durante 56 min. Se añadió ácido clorhídrico 5 M (700 ml) a entre 1 y 5 °C durante 54 min. La mezcla bifásica se agitó después a 5 °C durante 20 min y las fases se separaron a 5 °C. Una muestra de la fase orgánica superior se analizó por RMN ¹⁹F y ¹H para comprobar la formación de 2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-4-pentenoato de etilo. La solución se dejó reposar durante 1 hora 11 min. La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera acuosa al 25 % p/v (560 ml), bicarbonato sódico acuoso al 9 % p/v (560 ml) y salmuera acuosa al 25 % p/v (560 ml) y se dejó reposar durante una noche a 20 °C.

La fase orgánica se concentró después a 560 ml por destilación atmosférica. Se añadió 1-fluoro-4-(metiloxi)benceno (518 g, 4,1mol) y la solución se colocó en el medio de vacío y al conseguir 15 kPa la mezcla se calentó a 87 °C muy lentamente. Después, la mezcla se concentró a 630 ml y se mantuvo a un vacío de 13,5 kPa y a una temperatura de 90 °C durante 1,2 horas después se desactivó el vacío antes del enfriamiento a 20 °C. (No se aisló el 2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)-4-pentenoato de etilo pero se usó directamente en la siguiente etapa).

Se añadió cloruro de aluminio (231 g, 1,73mol) a la mezcla en cinco porciones iguales con intervalos de 10 min manteniendo la temperatura a 20-50 °C durante esta adición. Después, la mezcla se agitó a 20 °C durante una noche y la mezcla después se enfrió a 1 °C (camisa fijada -2 °C) y se inactivó con una adición lenta de IMS (140 ml) a 3 ± 3 °C durante 1 hora, después añadió TBME (840 ml) a 5 ± 5 °C durante 20 min y después se añadió agua (840 ml) a 5 ± 5 °C durante 1 hora 20 min. La mezcla bifásica resultante se agitó a 5 ± 5 °C durante 10 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 0,5 M (560 ml) y bicarbonato sódico acuoso al 9 % p/v (560 ml) a 5 ± 5 °C. (No se aisló el 4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoato de etilo pero se usó directamente en la siguiente etapa).

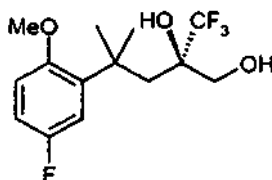
La fase orgánica que contenía 4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoato de etilo se concentró a 590 ml por destilación atmosférica antes de la dilución con metanol (2800 ml), después se enfrió el recipiente (camisa fijada a 60 °C). Después la camisa se fijó a 20 °C y se dejó reposar durante una noche. Esta solución después se volvió a concentrar por destilación atmosférica a 80 °C hasta 1120 ml antes del enfriamiento a 20 °C. Se añadieron escamas de hidróxido potásico (231 g, 4,1 mol) en dos porciones iguales con agitación, con un intervalo de 10 min de agitación entre cada adición manteniendo la temperatura a 20-50 °C. La suspensión se calentó después a reflujo durante 53 min y después se enfrió a 20 °C y se diluyó con agua (1260 ml). La solución metanólica acuosa se lavó con tolueno (2 x 840 ml) y se separó la fase acuosa que contenía la sal potásica del ácido 4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentanoico y se dejó reposar durante una noche. La fase acuosa después se diluyó con TBME (700 ml) antes del ajuste del pH a 1 mediante la adición lenta de HCl 5 M (875 ml) durante 45 min a una temperatura de 20 ± 5 °C (la camisa se fijó a 15 °C). Después, la mezcla se agitó durante 20 min y después se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera acuosa al 25 % p/v (560 ml) y después se diluyó con iso-octano (2100 ml) y se concentró hasta 840 ml por destilación atmosférica. Después se añadió TBME (140 ml) y la solución resultante se aplicó a una columna de sílice (238 g, eluyendo previamente con una mezcla de iso-octano/TBME (6:1, 980 ml)) y eluyendo con iso-octano/TBME (6:1, 1960 ml). Las fracciones que contenían el producto se diluyeron con iso-octano adicional (980 ml) antes de la concentración por destilación

atmosférica hasta 1680 ml. La solución se enfrió a 54 °C y se sembró con cristales de ácido 4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico (21 mg). La cristalización siguió después de 5 min y la suspensión resultante se agitó a 53 °C durante 30 min antes del enfriamiento a 20 °C, después se dejó reposar durante el fin de semana. La suspensión después se agitó a 20 °C durante 20 min y el producto se recogió por filtración y se lavó con iso-octano (2 x 210 ml) a 20 °C. El producto se secó *al vacío* a 40 °C durante 24 horas para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (136,1 g).
LCMS: $t_{RET} = 1,02$ min; $MH^+ = 323$

Se separó 146 g de material racémico preparado de manera similar en sus enantiómeros por HPLC quiral usando un sistema Varian SD-2 800G para HPLC de purificación instalado con una columna para HPLC preparativa de 50 mm d.i. x 244 mm compactada con una fase estacionaria quiral Chiralpak AD de 20 micrómetros. El racemato se disolvió en heptano:etanol:ácido trifluoroacético 95:5:0,05 (normalmente 8,5 g en 80 ml) para su inyección en la columna. La columna se eluyó con heptano:etanol:ácido trifluoroacético 95:5:0,05 con un caudal de 118 ml/min. El primer enantiómero 2S eluido se recogió en forma de una fracción eluyendo normalmente entre 4,2 min y 6,0 min. Una fracción mezclada se recogió eluyendo normalmente de 6,0 min a 6,6 min. El segundo enantiómero 2R eluido se recogió en una fracción eluyendo normalmente entre 6,6 min y 10 min. Las fracciones mezcladas se evaporaron y se volvieron a procesar mediante el mismo procedimiento. La evaporación de las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido proporcionaron el Intermedio 17-A, ácido (2S)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico, en forma de un sólido (66 g) que contenía < 0,5 % del enantiómero opuesto. La evaporación de las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron para proporcionar el Intermedio 17-B, ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentanoico, en forma de un sólido (64 g) que contenía < 0,5 % del enantiómero opuesto.
Intermedio 17-A (enantiómero 2S) HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol:ácido trifluoroacético 95:5:0,05, eluyendo a 1 ml/min, temperatura de la columna 20 °C): $t_{RET} = 5,2$ min

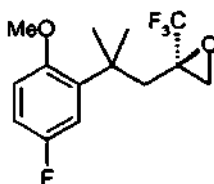
Intermedio 17-B (enantiómero 2R) HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:etanol:ácido trifluoroacético 95:5:0,05, eluyendo a 1 ml/min, temperatura de la columna 20 °C): $t_{RET} = 6,6$ min

Intermedio 18: (2R)-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2-pentanodiol



Una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahydrofurano, 12,6 ml, 12,6 mmol) se introdujo en un matraz en una atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió gota a gota ácido (2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi) fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentanoico (2 g, 6,17 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) usando una bomba de jeringa (tasa de adición de 50 ml/h). La solución se agitó después durante 13 h a 50 °C. La mezcla de reacción después se enfrió a 0 °C y se inactivó con una adición lenta (tasa de adición de 10 ml/h) de agua (0,5 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Una vez que se detuvo la evolución del gas, la solución turbia se dejó calentar a 20 °C y se añadieron gota a gota (tasa de adición 40 ml/h) una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % (0,5 ml) seguido de agua (1,5 ml). La suspensión se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se filtró y las sales orgánicas se lavaron dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los alcoholes orgánicos después se lavaron sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 7,5 % (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). El alcohol orgánico se dividió en dos cantidades iguales, la primera mitad se concentró a sequedad para producir el compuesto del título (851 mg) y la segunda mitad se recristalizó a partir de metil-ciclohexano to para producir el compuesto del título (595 mg).
LCMS (antes de la recristalización): $t_{RET} = 3,26$ min; $MH^+ = 311$

Intermedio 19: (2R)-2-[2-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano

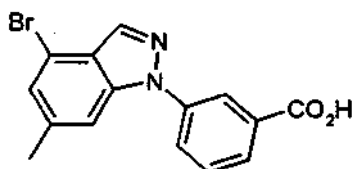


Se añadió trietilamina (8,2 ml, 58,8 mmol) a una solución de (2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-(trifluorometil)-1,2-pentanodiol (3,4 g, 10,9 mmol) en DCM (34 ml). Esta solución se enfrió después a 0 °C y se

añadió cloruro de metanosulfonilo puro (1,1 ml, 15,3 mmol) durante 5 min manteniendo la temperatura a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó a 0-5 °C durante 15 min antes del calentamiento a 20 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió cloruro de metanosulfonilo puro adicional (0,84 µl, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción después se lavó sucesivamente con HCl 1 M (3 x 12 ml), bicarbonato sódico acuoso al 9 % (12 ml) y agua (12 ml) antes de la evaporación a sequedad para producir el compuesto del título, 3,08 g.

5 HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano al 100 % eluyendo a 1 ml/min. temp de la columna 30 °C): $t_{RET} = 5,5$ min pureza 99,8 % (enantiómero 2S, $t_{RET} = 5,1$ min)

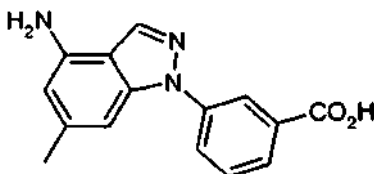
Intermedio 20: Ácido 3-(4-bromo-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico



10 Una solución de ácido 3-{2-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)metiliden]hidrazino}benzoico (1050 g) en DMF (3,46 l) se enfrió a 10 °C en atmósfera de nitrógeno. Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 6,34 l) se añadió después mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. La solución agitada se calentó a 70 ± 3 °C durante 64 horas y después la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se inactivó secuencialmente con la adición lenta de agua (4,2 l), ácido clorhídrico 5 M (2,62 l) y agua (3,68 l). La suspensión resultante se agitó a 5 °C durante 1 h 34 min, se filtró y se lavó sucesivamente con agua purificada (1 l y después 2,1 l a 5 ± 5 °C) y metanol (2 x 1 l a 5 ± 5 °C). El sólido se secó *al vacío* a 50 °C para producir el compuesto del título (742,9 g).

15 LCMS: $t_{RET} = 3,71$ min; $MH^+ = 331, 333$

Intermedio 21: Ácido 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico

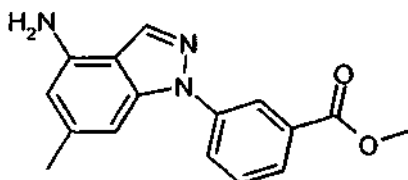


20 Una suspensión de ácido 3-(4-bromo-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico (1450,5 g, 4,38mol) y yoduro de cobre (I) (42,47 g, 0,22 mol, 5 mol %) en amoníaco acuoso (0,88 sg, 13,5 l) se calentó en un recipiente de presión sellado hasta que se generó una presión de $700 \text{ kPa} \pm 30 \text{ kPa}$ (contenidos a temperatura -78 °C). La agitación continuó durante un periodo de aproximadamente 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y después se cargó en un Reactor Controlado de Laboratorio equipado con una torre de lavado de HCl 5 M. La solución se calentó a reflujo para retirar el exceso de amoníaco para elevar gradualmente la temperatura de los contenidos a > 90 °C - punto final a pH 7,87. La mezcla de reacción después se enfrió a 60 ± 3 °C y se añadió lentamente ácido acético (725 ml, 12,7mol) para formar un precipitado - punto final a pH= 5,68. El lote se enfrió a 5 ± 3 °C y se agitó durante 825 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con agua (3 x 4,5 l). El sólido se secó *al vacío* a 50 °C para producir el compuesto del título (1112,3 g).

25 LCMS: $t_{RET} = 2,93$ min; $MH^+ = 268$

30

Intermedio 22: 3-(4-Amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo

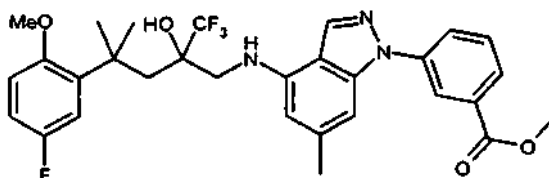


35 Se añadió cloruro de acetilo (1000 ml, 11,5 mol) lentamente a metanol frío (10,84 l a 0 ± 3 °C), en una atmósfera de nitrógeno, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante un periodo de tiempo adicional de 35 min a 0 ± 3 °C y después se añadió ácido 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico (1084,2 g, 4,06 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h y después se redujo el volumen por destilación hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se añadió acetato de isopropilo (10,84 l) manteniendo la temperatura por encima de 50 °C y se mantuvo la temperatura en 60 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a 0 °C durante un periodo de 3 horas y se maduró a 3 ± 3 °C durante un periodo adicional de

40

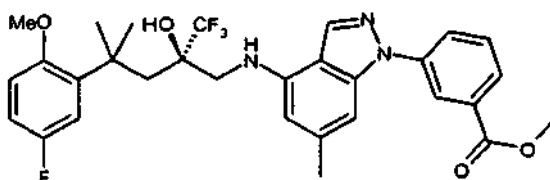
aproximadamente 10 horas. El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla de acetato de isopropilo:metanol frío (aproximadamente 10:1, 3,26 l a 3 ± 3 °C) y después con acetato de isopropilo frío (2,1 l a 3 ± 3 °C). El sólido se secó *al vacío* a 55 °C para producir el compuesto del título en forma de su sal de hidrocloreto (933,2 g): LCMS: $t_{RET} = 3,20$ min; $MH^+ = 282$ min. Una proporción de este material (874,1 g, 2,76 mol) en una mezcla de agua (5,28 l) y 2-metiltetrahydrofurano (8,7 l) se trató con hidróxido sódico (1 M, 2720 ml después 2 M, 13 ml) (hasta que se alcanza pH = 7). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (6,1 l) y los extractos de la fase acuosa se vuelven a extraer con 2-metiltetrahydrofurano (4,4 l). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron casi hasta sequedad y después se añadió tolueno (4,4 l) y la mezcla se evaporó para producir el compuesto del título (767,4 g). LCMS: $t_{RET} = 3,17$ min; $MH^+ = 282$.

10 Intermedio 23: 3-(4-([4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo



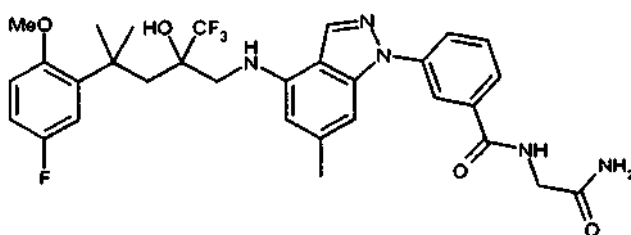
15 2-(2-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil)-2-(trifluorometil)oxirano (que se puede preparar de acuerdo con el documento WO 04/063163, 96 mg, 0,33 mmol), 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo (85 mg, 0,3 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (28 mg, 0,045 mmol) se agitaron en acetonitrilo (0,4 ml) con algunos tamices moleculares. La mezcla resultante después se calentó a reflujo (80 °C) durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera acuosa. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en ciclohexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg).
20 LCMS: $t_{RET} = 4,08$ min; $MH^+ = 574$

Intermedio 24: 3-(4-([(2R)-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]ami de no)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo



25 Se añadió (2R)-2-(2-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil)-2-(trifluorometil)oxirano (530 mg, 1,81 mmol) a acetonitrilo (2,5 ml), seguido de la adición de 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo (590 mg, 2,1 mmol) y trifluorometanosulfonato de itrio (197 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante después se calentó a reflujo (83 °C) durante una noche, después se permitió enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (7 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y agua (10 ml), se secó y se concentró. El residuo después se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 % en ciclohexano) para dar, después de la concentración, el compuesto del título (540 mg).
30 LCMS: $t_{RET} = 4,08$ min; $MH^+ = 574$

35 **Ejemplo 1: N-(2-Amino-2-oxoetil)-3-(4-([4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida**



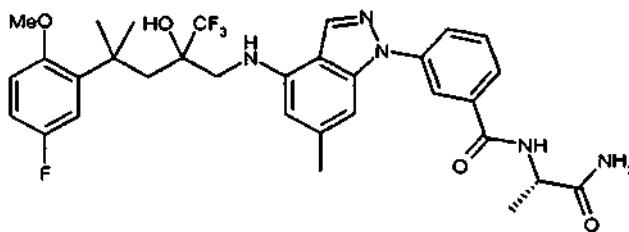
Se añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,109 ml, 0,625 mmol) a una solución de ácido 3-(4-([4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico (70 mg, 0,125 mmol) y

(diastereómero A, 42,4 mg) y el Ejemplo 3-B (diastereómero B, 45,2 mg)

Ejemplo 3-A (diastereómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : EtOH 2 : 8 eluyendo a 1 ml/min): $t_{RET} = 5,1$ min
LCMS: $t_{RET} = 3,66$ min; $MH^+ = 630$

- 5 Ejemplo 3-B (diastereómero B): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : EtOH 2 : 8 eluyendo a 1 ml/min): $t_{RET} = 10,9$ min
LCMS: $t_{RET} = 3,66$ min; $MH^+ = 630$

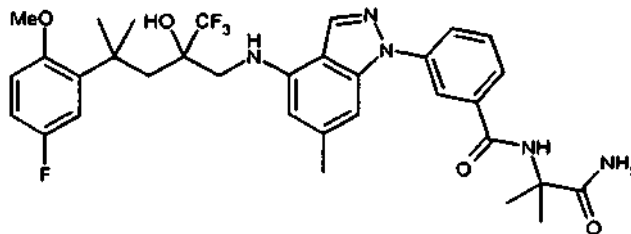
Ejemplo 4: N-[(1S)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida



- 10 Preparada de manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico e hidrocloreuro de L-alaninamida con un Sistema A usado para la purificación por autopurificación dirigida de masa.

LCMS: $t_{RET} = 3,53$ min; $MH^+ = 630$

- 15 **Ejemplo 5:** N-(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida



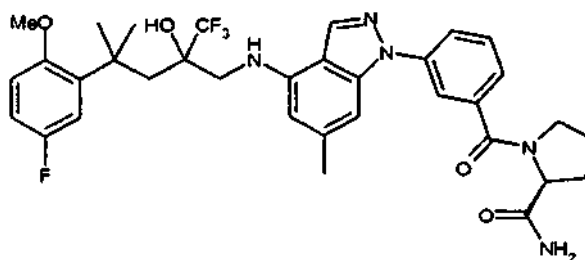
- 20 Preparada de manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico y 2-metilalaninamida.
LCMS: $t_{RET} = 3,70$ min; $MH^+ = 644$

16 mg de este material racémico se resolvieron por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD de 25 cm x 2 cm eluyendo con heptano : EtOH 1 : 1 con un caudal de 15 ml/min para proporcionar el Ejemplo 5-A (enantiómero A, 6,0 mg) y el Ejemplo 5-B (enantiómero B, 5,2 mg)

- 25 Ejemplo 5-A (enantiómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : EtOH 1 : 1 eluyendo a 1 ml/min): $t_{RET} = 14,8$ min
LCMS: $t_{RET} = 3,58$ min; $MH^+ = 644$

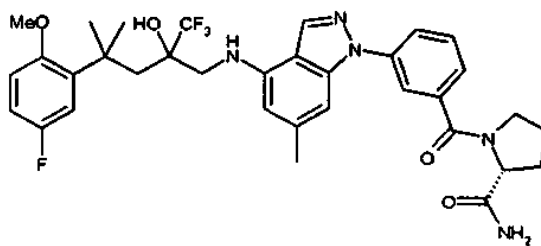
- 30 Ejemplo 5-B (enantiómero B): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : EtOH 1 : 1 eluyendo a 1 ml/min): $t_{RET} = 23,8$ min
LCMS: $t_{RET} = 3,58$ min; $MH^+ = 644$

Ejemplo 6: 1-[[3-(4-{[4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-L-prolinamida



5 Preparada de manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoico y L-prolinamida con el Sistema A usado para la purificación por autopurificación de masa dirigida.
LCMS: $t_{RET} = 3,52$ min; $MH^+ = 656$

Ejemplo 7: 1-[[3-(4-{[4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-prolinamida



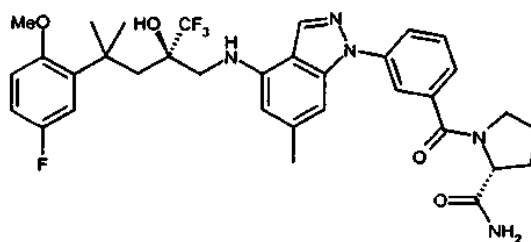
10 Preparada de manera similar a la del Ejemplo 1 a partir del ácido 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoico y D-prolinamida.
LCMS: $t_{RET} = 3,63$ min; $MH^+ = 656$

15 118,8 mg de esta mezcla de diastereómeros se resolvieron por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD de 5,08 cm x 20 cm eluyendo con heptano : EtOH 1 : 9 con un caudal de 75 ml/min para proporcionar el Ejemplo 7-A (diastereómero A, 59 mg) y el Ejemplo 7-B (diastereómero B, 61 mg)

Ejemplo 7-A (diastereómero A, isómero 2*R*): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : EtOH 1 : 9 eluyendo a 1 ml/min): $t_{RET} = 8,4$ min
LCMS: $t_{RET} = 3,63$ min; $MH^+ = 656$

20 Ejemplo 7-B (diastereómero B, isómero 2*S*): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano : EtOH 1 : 9 eluyendo a 1 ml/min): $t_{RET} = 22,4$ min
LCMS: $t_{RET} = 3,63$ min; $MH^+ = 656$

Ejemplo 7-A: 1-[[3-(4-{[(2*R*)-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-prolinamida



25 Procedimiento A:

N,N-Diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,098 mmol), seguido de HATU (7,8 mg, 0,02 mmol) se añadieron a una solución de ácido 3-(4-{[(2*R*)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoico (11 mg, 0,0196 mmol) en DMF anhidra (0,3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en

atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se añadió D-prolinamida (6 mg, 0,052 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se dejó en el frigorífico durante 6 días. La solución amarilla resultante se diluyó con metanol hasta 0,5 ml y se purificó por autopurificación de masa dirigida (Sistema B). Las fracciones que contenían el producto se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporó para dar el compuesto del título (4,7 mg). LCMS: $t_{RET} = 3,51$ min; $MH^+ = 656$. HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ 25 x 0,46 cm, heptano : EtOH 4 : 1 eluyendo a 1 ml/min): $t_{RET} = 13,9$ min. Usando este mismo sistema de HPLC quiral analítica, los diastereómeros previamente separados del Ejemplo 7 mostraron $t_{RET} = 13,8$ min (Ejemplo 7-A) y 20,9 min (Ejemplo 7-B).

10 Procedimiento B:

Se añadió ácido 3-(4-[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoico (464,3 g, 0,83mol) a DMF (2,8 l) en atmósfera de nitrógeno y la temperatura se ajustó a 20 ± 3 °C, seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (434 ml, 3 equiv.) y HATU (331 g, 1,05 equiv.). La mezcla resultante después se agitó a 20 ± 3 °C durante aproximadamente 1 hora. Después, se añadió D-prolinamida (115 g, 1,0 mol) y la mezcla resultante se agitó a 20 ± 3 °C hasta la finalización de la reacción (aproximadamente 2 horas). Se añadió agua (4,6 l) a la mezcla y el producto se extrajo en TBME (3 x 2,8 l). Los extractos de TBME combinados se lavaron con salmuera saturada (2 x aproximadamente 4,5 l) y después se concentraron a sequedad por presión reducida y finalmente se secaron a 40 °C al vacío para dar una mezcla del compuesto del título y su diastereómero 2S (1-[[3-(4-[[2S]-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-prolinamida) (512,1 g). LCMS: $t_{RET} = 3,53$ min; $MH^+ = 656$

86 g del material preparado de manera similar se separaron en sus diastereómeros por HPLC quiral usando un sistema Varian SD-2 800G para HPLC de purificación preparado con una columna para HPLC preparativa de 75 mm d.i. x 250 mm compactada con una fase estacionaria quiral Chiralpak AD de 20 micrómetros. El racemato se disolvió en etanol (lotes de 1,5 g a 2,7 g en 15 ml) para la inyección en la columna. La columna se eluyó con etanol:metanol 1:1 a un caudal de 140 ml/min durante aproximadamente de 15 a 18 min y después a 530 ml/min para eluir el segundo isómero eluido. El primer diastereómero 2*R* eluido se recogió en forma de una fracción eluyendo normalmente entre 8,8 min y 14,6 min. Las fracciones mezcladas se recogieron eluyendo normalmente de 14,6 min y 16,2 min y éstas se evaporaron y se volvieron a procesar usando el mismo procedimiento. La evaporación de las fracciones que contenían el primer diastereómero eluido se evaporaron para proporcionar 1-[[3-(4-[[2*R*]-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-prolinamida (diastereómero 2*R*, 39,7 g) que contenía el 1 % del diastereómero opuesto. 1-[[3-(4-[[2*R*]-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-prolinamida (diastereómero 2*R*): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD-H de 25 x 0,46 cm, etanol:metanol 1:1, eluyendo a 0,7 ml/min, temperatura de la columna 40 °C): $t_{RET} = 8,7$ min (t_{RET} del isómero 2S = 14,9 min).

Un lote de 1-[[3-(4-[[2*R*]-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-prolinamida preparada de manera similar se recrystalizó en tolueno. 1-[[3-(4-[[2*R*]-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-prolinamida (221 g) se añadió a tolueno (5,52 l) a 50 ± 3 °C. La solución se aclaró y se añadió una línea de lavado de tolueno (440 ml). Después, la mezcla se agitó a 50 ± 3 °C durante 45 min antes de enfriarla a 20 ± 3 °C durante aproximadamente 1 hora. La suspensión maduró a 20 ± 3 °C durante aproximadamente 2 horas, después se enfrió a 10 ± 3 °C y se maduró durante 95 min. El sólido se retiró por filtración al vacío, se lavó con tolueno (filtrado previo, 2 x 660 ml), y se secó al vacío a 80 °C a pesada constante para dar el compuesto del título (181 g).

Inicio del punto de fusión (DSC) 114 °C

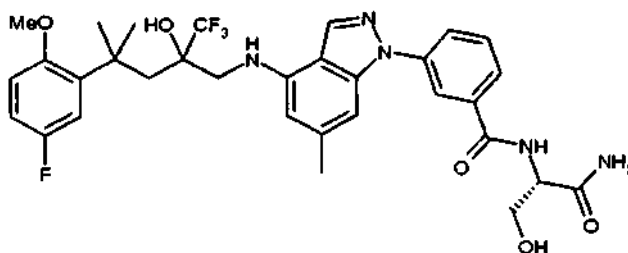
LCMS: $t_{RET} = 3,52$ min; $MH^+ = 656$

Los ángulos y los espaciados d característicos por XRPD se registran en la Tabla 1.

Tabla 1

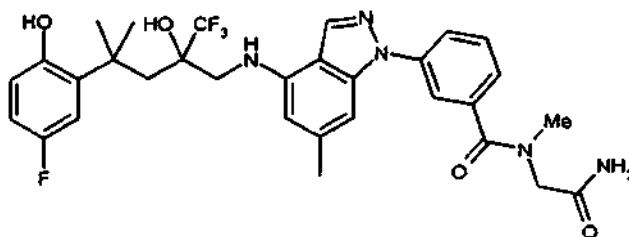
2 θ / °	Espaciado d / Å
5,7	15,4
7,1	12,4
8,2	10,7
10,0	8,9
10,8	8,2

Ejemplo 8: N-[(1S)-2-Amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida



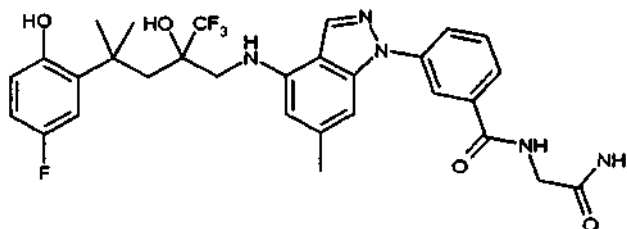
Preparada de manera similar a la del Ejemplo 1 a partir del ácido 3-(4-[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoico y L-serinamida con el Sistema A usado para la purificación por autopurificación de masa dirigida.
LCMS: $t_{RET} = 3,40$ min; $MH^+ = 646$

Ejemplo 9: N-(2-Amino-2-oxoetil)-3-(4-[[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il)-N-metilbenzamida



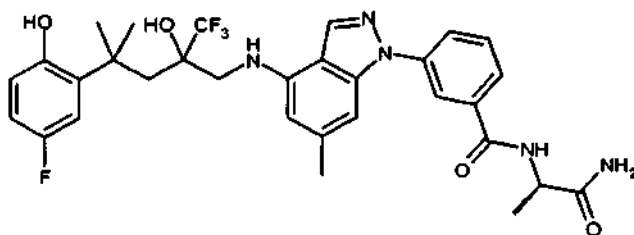
Se disolvió *N*-(2-Amino-2-oxoetil)-3-(4[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida (55,1 mg, 0,0875 mmol) en diclorometano anhidro (0,2 ml) y se enfrió a -78 °C (baño de hielo seco / acetona) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió después tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano) (0,435 ml, 0,435 mmol) en porciones y después de 5 minutos la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se volvió a enfriar a -78 °C y se inactivó con metanol (1 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente cuando se añadieron más diclorometano (1 ml) y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente y después se vertió en una frita hidrofóbica y la fase diclorometano se recogió y se evaporó *al vacío*. Este producto en bruto se purificó por autopurificación de masa dirigida (Sistema B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces más con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron *al vacío* para dar el compuesto del título (17,2 mg).
LCMS: $t_{RET} = 3,41$ min; $MH^+ = 616$

Ejemplo 10: N-(2-Amino-2-oxoetil)-3-(4-[[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida



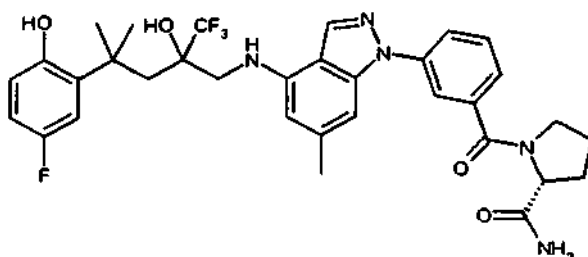
Preparada de manera similar a la del Ejemplo 9 a partir de *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il)benzamida.
LCMS: $t_{RET} = 3,43$ min; $MH^+ = 602$

Ejemplo 11: *N*-[(1*R*)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-[[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida



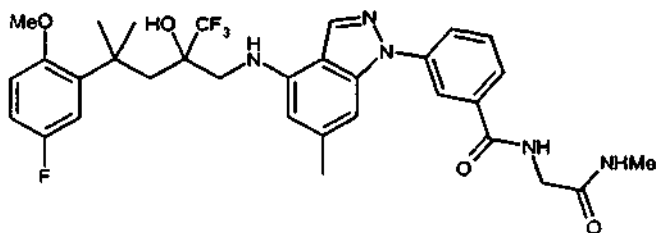
5 Preparada de manera similar a la del Ejemplo 9 a partir de *N*-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-[[4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida.
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,49$ min; $\text{MH}^+ = 616$

Ejemplo 12: 1-[[3-(4-[[4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-*D*-prolinamida



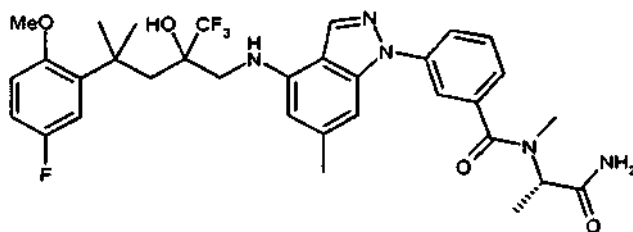
10 Preparada de manera similar a la del Ejemplo 9 a partir de 1-[[3-(4-[[4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-*D*-prolinamida excepto que después del calentamiento a temperatura ambiente la reacción se dejó durante una noche en lugar de durante 6 horas.
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,32$ min; $\text{MH}^+ = 642$

15 **Ejemplo 13:** 3-(4-[[4-(5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-[2-(metilamino)-2-oxoetil]benzamida



20 Preparada de manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de ácido 3-(4-[[4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoico y *N*¹-metilglicinamida con el Sistema A usado para la purificación por autopurificación de masa dirigida.
LCMS: $t_{\text{RET}} = 3,54$ min; $\text{MH}^+ = 630$

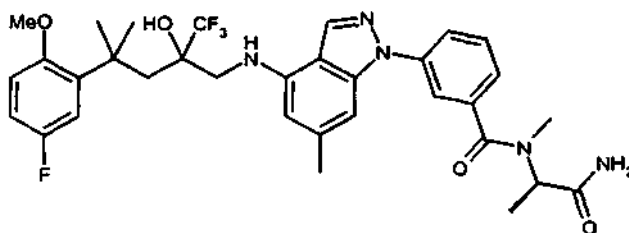
Ejemplo 14: *N*-[[(1*S*)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida



5 *N,N*-Diisopropiletilamina (0,044 ml, 0,25 mmol) y HATU (20,1 mg, 0,053 mmol) se añadieron a una solución de *N*-[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-*N*-metil-L-alanina (32,4 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se añadió amoniaco en dioxano (5 M, 1,01 ml, 5,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por autopurificación de masa dirigida (Sistema B) y las fracciones que contenían el producto se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se separó, se combinó con un segundo extracto de diclorometano, se lavó dos veces con agua, se secó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó para dar el compuesto del título (11 mg).

LCMS: $t_{RET} = 3,52$ min; $MH^+ = 644$

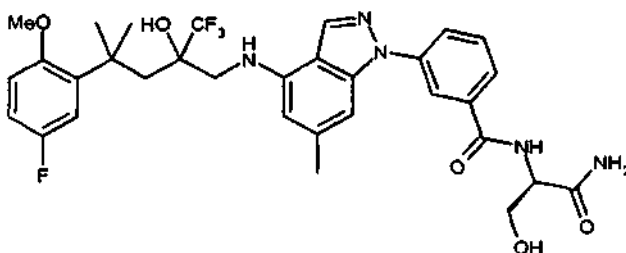
15 **Ejemplo 15:** *N*-[[(1*R*)-2-Amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida



Preparada de manera similar a la del Ejemplo 14 a partir de *N*-[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-*N*-metil-D-alanina y amoniaco.

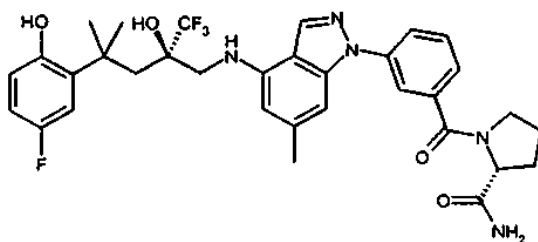
LCMS: $t_{RET} = 3,52$ min; $MH^+ = 644$

20 **Ejemplo 16:** *N*-[[(1*R*)-2-Amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida



Preparada de manera similar a la del Ejemplo 14 a partir de *N*-[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil]-D-serina y amoniaco.

25 LCMS: $t_{RET} = 3,41$ min; $MH^+ = 646$

Ejemplo 17: 1-[[3-(4-[[2R]-4-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida

Se disolvió 1-[[3-(4-[[2R]-4-(5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida (340 mg, 0,5185 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) y se enfrió a -78 °C (baño de hielo seco / acetona) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió después tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 2,57 ml, 2,57 mmol) en porciones y después de 5 minutos la mezcla agitada se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 4 horas, LCMS sugirió que se había producido una pequeña reacción y la mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió tribromuro de boro adicional (1,0 M en diclorometano, 2 ml, 2 mmol) y la mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. LCMS aún indicaba que la reacción era incompleta y la mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C una vez más y se añadió más tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 2 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de volverla a enfriar a -78 °C y se inactivó mediante la adición gradual de metanol (5 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente cuando se añadieron más diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (75 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La fase orgánica se separó pasándola a través de una frita hidrofóbica y se evaporó *al vacío*. Este producto en bruto se purificó por autopurificación de masa dirigida. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se repartieron entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó sucesivamente agua y salmuera, seco a través de una frita hidrofóbica y se evaporó *al vacío* para dar el compuesto del título (98 mg).

LCMS: $t_{RET} = 3,36$ min; $MH^+ = 642$

Polimorfo Experimental

1-[[3-(4-[[2R]-4-(5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida en la forma cristalina se preparó mediante el siguiente procedimiento:

Se añadió tolueno (0,5 ml) a 1-[[3-(4-[[2R]-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida amorfa (25 mg) y la suspensión se cicló con temperatura (de 0 a 40 °C en bloques de una hora) durante 2,5 días. El sólido se aisló forzando al disolvente a través de una frita sinterizada a temperatura ambiente a presión y después se dejó secar al aire a temperatura ambiente durante 1-2 días.

La forma cristalina resultante se caracterizó usando DSC (calorimetría diferencial de barrido) y XRPD (difracción de rayos X. de polvo).

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El termograma DSC de la 1-[[3-(4-[[2R]-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida cristalina se obtuvo usando un calorímetro TA Q1000, número de serie 1000-0126. La muestra se pesó en un recipiente de aluminio, con una tapa del recipiente colocada en la parte superior y ligeramente engarzada sin sellar el recipiente. El experimento se dirigió usando una tasa de calentamiento de 10 °C min^{-1} .

Los datos se ilustran en la Figura 1.

Difracción de Rayos X de polvo (XRPD)

El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la 1-[[3-(4-[[2R]-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1H-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida cristalina se muestra en la Figura 2. Los datos se obtuvieron en un difractor de polvo X'Pert Pro de PANalytical, modelo PW3040/60, número de serie DY1850 usando un detector X'Celerator. Las condiciones de obtención fueron: radiación: Cu $K\alpha$, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de inicio: 2,0° 2 θ , ángulo final: 40,0° 2 θ , tamaño de la etapa: 0,0167° 2 θ , tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando unos pocos miligramos de la muestra en placas con una lámina de Si (fondo nulo), dando como resultado una fina capa de polvo. Los ángulos y los espaciados d característicos de XRPD se registran en la Tabla 2.

Los picos característicos para la forma en estado sólido se resumen en la Tabla 2 con los espaciados de la rejilla calculados. Las posiciones de los picos se midieron usando un software de Highscore.

Tabla 2

2 θ / °	espaciado d / Å
4,1	21,7
5,7	15,5
7,1	12,4
8,2	10,8
9,0	9,8
10,0	8,9
10,7	8,2
11,4	7,8
12,8	6,9
13,4	6,6
14,1	6,3
14,5	6,1
15,6	5,7
17,6	5,0
18,0	4,9
18,7	4,7
20,6	4,3
21,0	4,2

Composición Farmacéutica Experimental

5 Composiciones para uso intranasal

En las composiciones a continuación, se expresan las cantidades como % en peso en base al peso total de la composición.

Procedimiento

- 10 Se pesa 1-{{3-(4-{{(2R)-4-[5-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida (10 mg \pm 1 mg) en un vial de centelleo y se añaden 5 ml del vehículo apropiado usando una Pipeta Gilson. Cada mezcla se trata con ultrasonidos durante 2 minutos con agitación manual ocasional para asegurar la completa dispersión y humectación. Las muestras se colocan después en un agitador mecánico y se agitaron con cuidado durante una noche.

Suspensión

- 15 Se prepara una composición de suspensión de 1-{{3-(4-{{(2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida, por ejemplo, usando los siguientes excipientes:

	1-{{3-(4-{{(2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi) fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)fenil] carbonil}-D-prolinamida	0,2 %
20	Xilitol	4,5 %
	Sorbato Potásico	0,3 %
	EDTA (Edetato disódico dihidrato)	0,015 %
	Citrato Sódico	1,48 %
	Ácido Cítrico	0,96 %
25	Polisorbato 80	0,005 %
	Agua	al 100 %

Solución

Se prepara una composición de solución de 1-[[3-(4-[[2*R*]-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino)-6-metil-1*H*-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida, por ejemplo, usando los siguientes excipientes:

5	1-[[3-(4-[[2 <i>R</i>]-4-[5-fluoro-2-(metiloxi) fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil) pentil]amino)-6-metil-1 <i>H</i> -indazol-1-il]fenil] carbonil]-D-prolinamida	0,2 %
	Xilitol	4,5 %
	Sorbato Potásico	0,3 %
	EDTA (Edetato disódico dihidrato)	0,015 %
10	Citrato Sódico	1,48 %
	Ácido Cítrico	0,96 %
	Polisorbato 80	1,0 %
	Agua	al 100 %

Experimentos Biológicos15 Datos In Vitro**Ensayo de unión del receptor de glucocorticoides**

La capacidad de los compuestos para unirse al receptor de glucocorticoides se determinó evaluando su capacidad para competir con un derivado de dexametasona etiquetada con fluorescencia Alexa 555. Se solvataron los compuestos y se diluyeron en DMSO y se transfirieron directamente a las 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 GR (incluyendo estabilización del péptido (número de catálogo P2815 de Panvera)) y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas en la oscuridad. La unión de cada compuesto se evaluó analizando el desplazamiento del ligando fluorescente midiendo la disminución en la señal de polarización de la fluorescencia a partir de la mezcla.

25 Los Ejemplos 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A, 2-B, 3, 3-A, 3-B, 4, 5, 5-A, 5-B, 6, 7, 7-A, 7-B y de 8 a 15 mostraron la unión de los glucocorticoides con un $pCl_{50} > 7$ en este ensayo.

Transrepresión mediada por Glucocorticoides de la actividad de NFκB

Se modificaron por ingeniería genética células epiteliales de pulmón A549 humano para contener un gen de fosfatasa alcalina placentaria segregada controlando la región distal del promotor ELAM dependiente de NFκB como se ha descrito previamente en Ray, K.P., Farrow, S., Daly, M., Talabot, F. y Searle, N. "Induction of the E-selectin promoter by interleukin 1 and tumour necrosis factor alpha, and inhibition by glucocorticoids" Biochemical Journal (1997) 328: 707-15. Los compuestos se solvataron y se diluyeron en DMSO y se transfirieron directamente a las placas de ensayo de manera que la concentración final de DMSO fue del 0,7 %. Siguiendo a la adición de las células (40 K por cada pocillo), las placas se incubaron durante 1 h antes de la adición de 3 ng/ml de TNFα recombinante humano. Después de la incubación continua durante 16 horas, se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina midiendo el cambio de la densidad óptica a 405 nM respecto al tiempo seguido de la adición de 0,7 volúmenes de tampón de ensayo (1 mg/ml p-nitrofenilfosfato disuelto en dietanolamina 1 M, NaCl 0,28 M, MgCl₂ 0,5 mM). Se construyeron las curvas de respuesta a las dosis a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀.

Los Ejemplos 1, 1-A, 2, 2-A, 2-B, 3, 3-A, 4, 5, 5-A, 6, 7, 7-A y de 8 a 17 muestran un $pCE_{50} > 8,5$ en este ensayo.

40 **Ensayo para la Actividad del Receptor de Progesterona**

Un matraz T225 de células CV-1 a una densidad del 80 % de confluencia se lavó con PBS, se separó del matraz usando tripsina al 0,25 % y haciendo el recuento usando un Sysmex KX-21 N. Las células se diluyeron en DMEM que contenía Hyclone al 10 %, L-Glutamato 2 mM y Pen/Strep al 1 % a 140 células/μl y se transdujeron con PRb-BacMam al 10 % y MMTV-BacMam al 10 %. Se dispensaron 70 ml de células en suspensión a cada pocillo de placas blancas de 384 pocillos de Nunc, que contenían los compuestos en la concentración requerida. Después de 24 h se añadieron 10 μl 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. Se construyeron las curvas de respuesta a las dosis a partir de las cuales se estimaron los valores de pCE₅₀.

50 Los Ejemplos 1-B, 2, 2-A, 2-B, 3-B, 5-B, 6, 7, 7-A, 7-B, de 8 a 10, 12, de 14 a 17 muestran un $pEC_{50} < 8$ en este ensayo.

En la descripción de los ejemplos de acuerdo con su actividad en los ensayos que se han mencionado anteriormente, se agradecerá que al menos un isómero, por ejemplo, un enantiómero en una mezcla de isómeros (tal como un racemato) tenga a la actividad que se ha descrito. El otro enantiómero puede tener una actividad similar, menos actividad, ninguna actividad o puede tener alguna actividad antagonista en el caso de un ensayo

funcional.

Datos In Vivo

LPS dosificada por vía intranasal induce neutrofilia en la rata CD macho

Tratamiento previo del Compuesto/Vehículo

- 5 Ratas CD macho de 150-200 g se anestesiaron con isoflurano (5 %, 2 U min O₂, 1 l/min NO) y se sostuvieron verticalmente mientras que se dosificaban con el compuesto de ensayo o con el vehículo (Tween 80 al 0,2 % en solución salina) a un volumen de dosis de 25 µl por cada orificio nasal, usando una pipeta Gilson de 100 µl. La punta de la pipeta se insertó a aproximadamente 3mm en el orificio nasal y se instiló la dosificación de la sustancia. Después de la dosificación, los animales se colocaron en posición supina durante la recuperación de la anestesia.

10 Protocolo de Estimulación con LPS

Aproximadamente treinta minutos después de la dosificación del compuesto o del vehículo, las ratas se volvieron a anestesiarse como se ha mencionado anteriormente y después se dosificaron de la misma manera con 25 µl/orificio nasal con un vehículo salino tamponado con fosfato, (PBS) o con 10 mg/ml de lipopolisacárido (LPS).

Protocolo de Lavado Nasal

- 15 Cuatro horas después de la estimulación con PBS/LPS, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico suministrada por vía intraperitoneal. La traquea quedó expuesta y se hizo una pequeña incisión, en la que se insertó un tubo ortógrado hacia la cavidad nasal. Después se lavó la nariz con 15 ml de fluido para lavado nasal (NAL) (3,72 g de EDTA y 1 g de albúmina suero bovino, disuelta en 1 litro de PBS).

- 20 Las muestras de NAL se centrifugaron a 1300 rpm durante 7 minutos, el gránulo celular resultante se volvió a suspender en 0,5 ml de fluido de NAL y 100 µl se sometieron a análisis FACS para determinar el recuento de neutrófilos. Los neutrófilos se expresaron por ml del volumen de NAL original.

Modelo de hipersensibilidad de Tipo Retardado (DTH) en piel de oreja de Ratón Inducido por Oxazolona

Protocolo de Sensibilización

- 25 Antes de la sensibilización se rasuraron los costados de todos los ratones (BALB/c hembra de 10-14 g, de Charles River, Reino Unido) para permitir el mejor contacto del agente de sensibilización con la piel. El vehículo (1 parte de aceite de Oliva a 4 partes de Acetona) se aplicó solamente a un grupo de fondo. La sensibilización se produjo por aplicación por vía tópica de 50 µl de una solución de Oxazolona al 2,5 % (25 mg/ml) en el costado rasurado. Cinco días después, se midió el grosor de la oreja bajo anestesia (Isoflurano al 5 %, 2 U min O₂) usando calibres de ingeniería.

30 Protocolo de Dosificación del Compuesto

Una hora antes de, y tres horas después de la estimulación, los animales se dosificaron por vía tópica, con anestesia sólo en la oreja derecha con 10 µl de vehículo (etanol) o de solución del compuesto.

Protocolo de Estimulación

- 35 Los animales se estimularon, con anestesia con una solución de oxazolona al 0,25 % (2,5 mg/ml en parte de aceite de Oliva a 4 partes de Acetona; 20 µl en el dorso de cada oreja). 24 horas después de la estimulación, se volvió a medir el grosor de la oreja.

El grosor medio de la oreja del grupo de fondo se restó después del de los grupos de estimulación y tratados con el compuesto para dar el aumento específico en el grosor de la oreja inducido por cada tratamiento. La oreja izquierda sin tratar da una indicación de la actividad sistémica de los compuestos del ensayo.

- 40 En los sistemas de modelo *in vivo* ensayados, se descubrió que la 1-[[3-(4-[[[(2R)-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il]fenil]carbonil]-D-prolinamida tenía una potencia similar o superior a la del propionato de fluticasona.

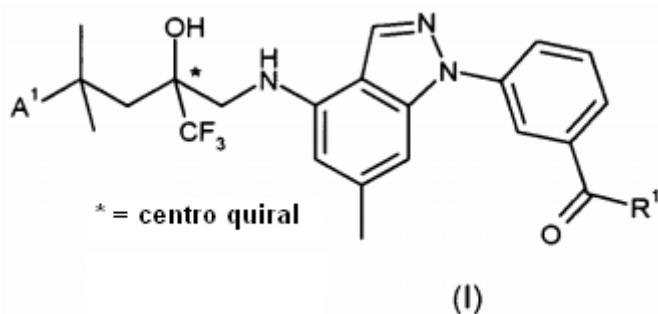
- 45 Durante toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen a continuación, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra 'comprenden' y las variaciones tales como 'comprende' y 'que comprende', se entenderá que implican la inclusión de un número entero indicado o una etapa o un grupo de números enteros pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o de etapas.

- 50 La solicitud de la cual forma parte esta descripción y las reivindicaciones, se puede usar como una base para la prioridad al respecto de cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior se pueden dirigir a cualquier característica o combinación de características que se han descrito en el presente documento. Pueden tomar la forma de producto, composición, procedimiento o uso de las reivindicaciones y pueden incluir, a modo de

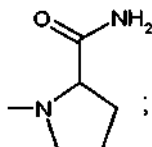
ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



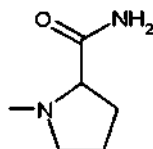
5 en la que
 A^1 representa 5-fluoro-2-metoxi-fenil o 5-fluoro-2-hidroxi-fenil;
 R^1 representa -N (R^2)C(R^3)(R^4)CONHR⁵ ó



10 R^2 representa hidrógeno o metilo;
 R^3 representa hidrógeno y R^4 representa hidrógeno, metilo o hidroximetilo, o R^3 y R^4 representan cada uno metilo;
 y
 R^5 representa hidrógeno o metilo;
 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A^1 representa 5-fluoro-2-metoxifenilo.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R^1 representa



4. Un compuesto como se ha descrito en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 17 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

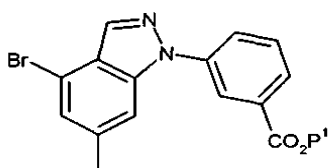
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

20 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero A);
 25 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero B);
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida (enantiómero A);
 30 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida (enantiómero B);
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-

- (trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (diastereómero A);
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (diastereómero B);
 5 *N*-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero A);
 10 *N*-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida (enantiómero B);
 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-L-prolinamida;
 15 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida;
 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida (diastereómero A);
 1-{[3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida (diastereómero B);
 20 *N*-[(1*S*)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
 25 *N*-(2-amino-2-oxoetil)-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
 1-{[3-(4-{[4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida;
 30 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-[2-(metilamino)-2-oxoetil]benzamida;
N-[(1*S*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
 35 *N*-[(1*R*)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-metilbenzamida;
N-[(1*R*)-2-amino-1-(hidroximetil)-2-oxoetil]-3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzamida;
 1-{[3-(4-{[(2*R*)-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida; o
- 40 Una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
- 1-{[3-(4-{[(2*R*)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida; o
- una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 45 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que es:
- 1-{[3-(4-{[(2*R*)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que es:
- 50 1-{[3-(4-{[(2*R*)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenil]carbonil}-D-prolinamida o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en la forma cristalina.
9. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en medicina humana o veterinaria.
10. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias y/o alérgicas.
- 55 11. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o

rinitis.

12. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de la rinitis.
- 5 13. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de pacientes con enfermedades de la piel.
14. Un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de pacientes con eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y/o reacciones de hipersensibilidad.
- 10 15. Uso de un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.
16. Uso de un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis.
- 15 17. Uso de un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con rinitis.
18. Uso de un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de
- 20 19. Uso de un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y/o reacciones de hipersensibilidad.
- 25 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con uno o más diluyentes y/o vehículos fisiológicamente aceptables.
21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en la que dicha composición está adaptada para la descarga intranasal.
- 30 22. Una composición farmacéutica de aerosol que comprende un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o las mezclas de los mismos como propulsor, opcionalmente junto con un tensioactivo y/o un cosolvente.
23. Una composición farmacéutica de aerosol de acuerdo con la reivindicación 22 en la que el propulsor se selecciona entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y las mezclas de los mismos.
- 35 24. Una combinación que comprende un compuesto como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o varios otros agentes terapéuticamente activos.
25. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 24 en la que dicho agente terapéuticamente activo es un agonista del receptor adrenérgico β_2 .
- 40 26. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 24 en la que dicho agente terapéuticamente activo es un antihistamínico.
27. Un compuesto de fórmula (X):



(X)

en la que P^1 es un grupo protector de éster.

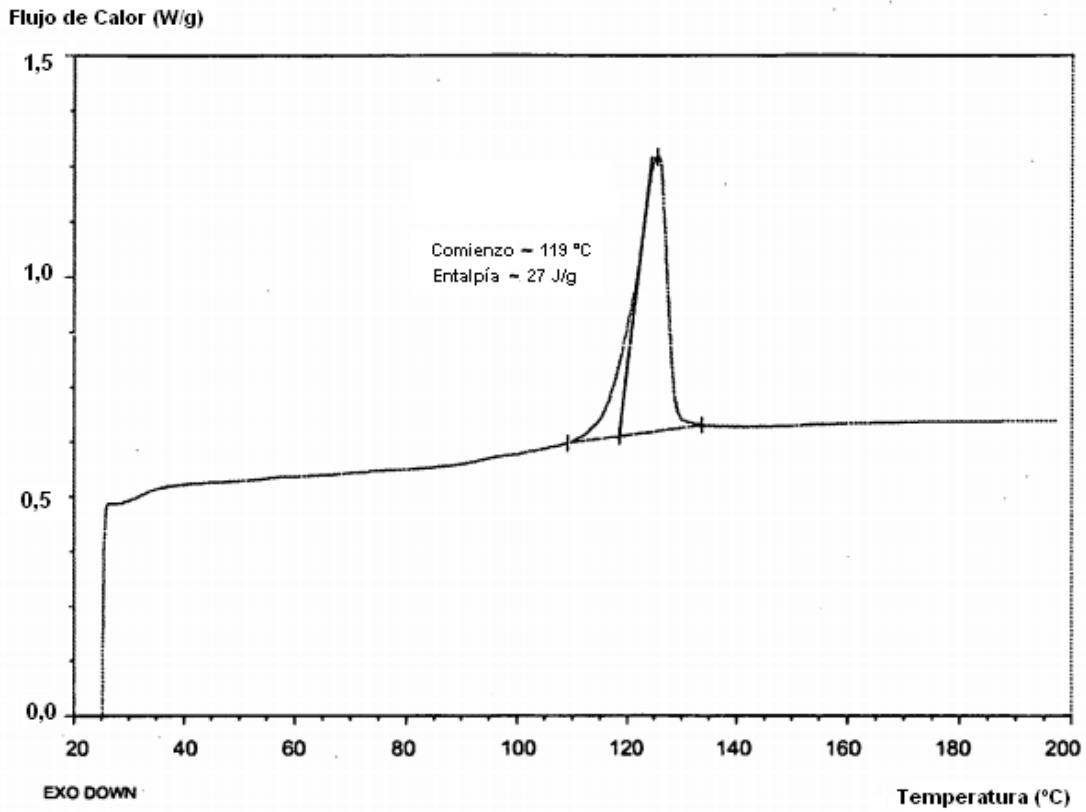


Figura 1

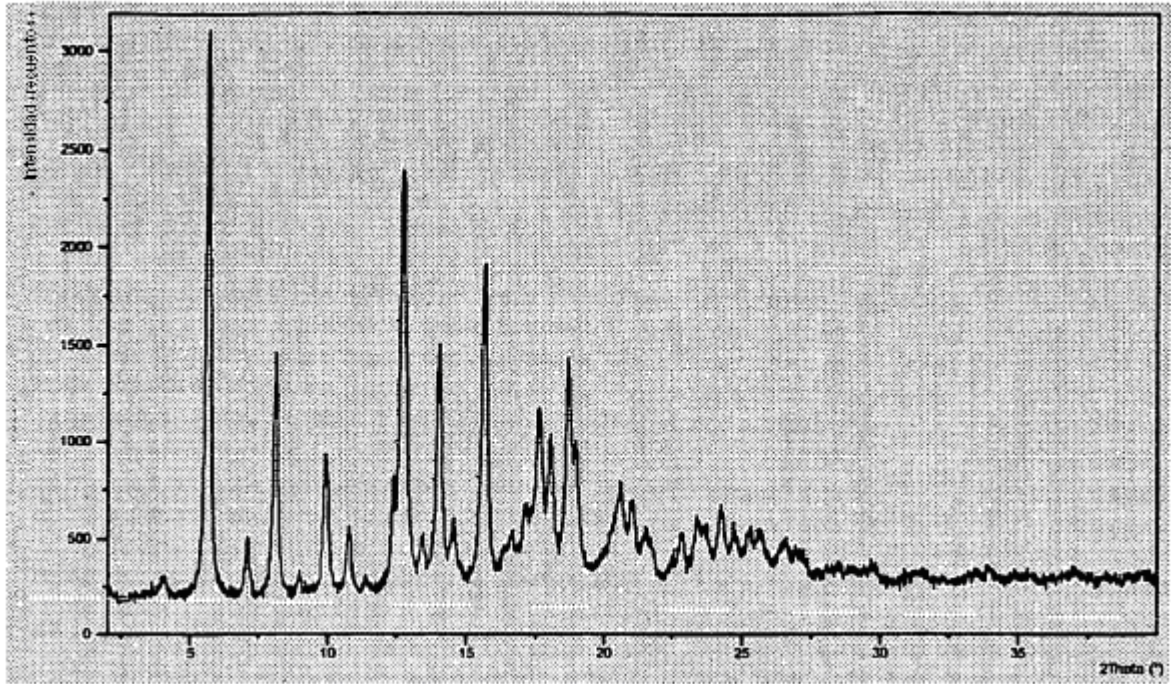


Figura 2

5