

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 009**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07835228 .3**

96 Fecha de presentación: **22.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2097384**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54

Título: **Derivados de indazolil sulfonamida útiles como moduladores de glucocorticoides**

30

Prioridad:

23.11.2006 SE 0602501

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

73

Titular/es:

ASTRAZENECA AB (50.0%)
151 85 Södertälje, SE y
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)

72

Inventor/es:

BERGER, MARKUS;
BERGSTRÖM, LENA;
DAHÉN, JAN;
ERIKSSON, ANDERS;
GABOS, BALINT;
HEMMERLING, MARTIN;
HENRIKSSON, KRISTER;
IVANOVA, SVETLANA;
LEPISTÖ, MATTI;
MCKERRECHER, DARREN;
NILSSON, STINABRITT;
REHWINKEL, HARTMUT y
TAFLIN, CAMILLA

74

Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 393 009 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

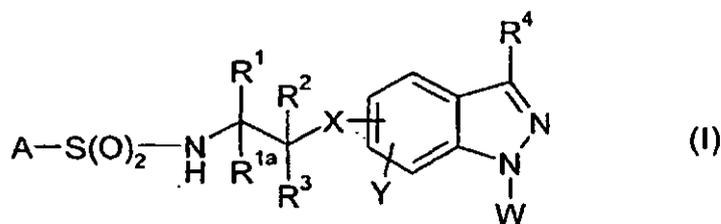
Derivados de indazolil sulfonamida útiles como moduladores de glucocorticoides

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indazolil sulfonamida, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados, a procedimientos para preparar dichos nuevos derivados y al uso de dichos derivados como medicamentos (por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria).

En los documentos WO 2004/019935 y WO 2004/050631 se describen derivados de sulfonamida como anti-inflamatorios. También se describen sulfonamidas farmacéuticamente activas en Arch. Pharm. (1980) 313 166-173, J. Med. Chem. (2003) 46 64-73, J. Med. Chem (1997) 40 996-1004, en los documentos EP 0031954, EP 1190710 (WO 200124786), US 5861401, US 4948809, US3992441 y WO 99/33786.

Es sabido que ciertos compuestos no esteroideos interactúan con el receptor de glucocorticoides (GR) y, como resultado de esta interacción, producen una supresión de la inflamación (véase, por ejemplo, el documento US6323199). Dichos compuestos pueden mostrar una clara disociación entre las acciones anti-inflamatorias y las metabólicas, que les hace superiores a los glucocorticoides esteroideos y no esteroideos descritos con anterioridad. La presente invención proporciona además compuestos no esteroideos como moduladores (por ejemplo agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales) del receptor de glucocorticoides.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

A es alquilo de C₁₋₁₀, arilo de C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, alquil C₁₋₆-OC(O)alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)Oalquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-oxi-alquilo de C₁₋₁₀ o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₆, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄;

R² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más B, o, junto con B, forma un grupo dihidrobenzodioxinilo;

B es hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tio-alquilo de C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₀₋₄-tio, alquil C₀₋₃-S(O)_n-alquilo de C₀₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halógeno, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₀₋₆-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₆-C(O)alquilo de C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo de C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵N-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH o NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo de C₀₋₄;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₄ o haloalquilo de C₁₋₄;

W es hidrógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tio-alquilo de C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₀₋₄-tio, alquil C₀₋₄-S(O)_n-alquilo de C₀₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)-alquilo de C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH y NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo de C₀₋₄;

X es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂ o NH;

Y es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, nitro, ciano, hidroxilo, R⁵C(O), R⁵OC(O), R⁵C(O)O, S(O)_n-alquil C₁₋₄, R⁵R⁶NS(O)_n, benciloxi, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR⁵R⁶C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR⁵R⁶;

5 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₇, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)-aril C₅₋₁₀-C(O)-; y

n es 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención describe:

Un compuesto de fórmula (I), en la que:

10 A es alquilo de C₁₋₁₀, arilo de C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₁₋₇-alquilo de C₁₋₄, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-oxi-alquilo de C₁₋₁₀ o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₆, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

15 R² es hidrógeno;

R³ es aril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-O-alquilo de C₀₋₃ o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃ que están opcionalmente sustituidos con uno o más B;

B es hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halógeno o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄;

20 R⁴ es hidrógeno;

W es cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

X es O, S o S(O)₂;

Y es hidrógeno o halógeno; y

25 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)-aril C₅₋₁₀-C(O)-,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula (I), en la que:

30 A es alquilo de C₁₋₁₀, haloalquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆ o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B.

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

R² es hidrógeno;

35 R³ es aril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-O-alquilo de C₀₋₃ o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃ que están opcionalmente sustituidos con uno o más B;

B es hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halógeno o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄;

R⁴ es hidrógeno;

40 W es cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

X es O, S o S(O)₂;

Y es hidrógeno o halógeno; y

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)-aril C₅₋₁₀-C(O)-,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula (I), en la que:

5 A es arilo de C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₄₀-alcoxi de C₁₋₆ o aril C₅₋₁₀-oxi-alquilo de C₁₋₁₀, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

R² es hidrógeno;

10 R³ es aril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-O-alquilo de C₀₋₃ o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃ que están opcionalmente sustituidos con uno o más B;

B es hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halógeno o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄;

R⁴ es hidrógeno;

15 W es cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

X es O, S o S(O)₂;

Y es hidrógeno o halógeno; y

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)-aril C₅₋₁₀-C(O)-,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula (I), en la que:

A es heteroarilo de C₅₋₁₀ o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄;

25 R² es hidrógeno;

R³ es aril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-O-alquilo de C₀₋₃ o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más B;

B es hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halógeno o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄;

30 R⁴ es hidrógeno;

W es cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno;

X es O, S o S(O)₂;

Y es hidrógeno o halógeno; y

35 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)-aril C₅₋₁₀-C(O)-,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos de fórmula (I), en la que:

40 A es alquilo de C₁₋₁₀, arilo de C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₆-OC(O)-

alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-oxi-alquilo de C₁₋₁₀ o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₆, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B;

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄;

5 R² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R³ es cicloalquilo de C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo de C₁₋₆), aril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-O-alquilo de C₀₋₃, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₁₋₆ o alquino de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más B;

10 B es hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tio-alquilo de C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₀₋₄-tio, alquil C₀₋₃-S(O)_n-alquilo de C₀₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halógeno, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₀₋₆-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo de C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵N-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH o NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo de C₀₋₄;

15 R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₄ o haloalquilo de C₁₋₄;

20 W es cicloalquilo de C₁₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tio-alquilo de C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₀₋₄-tio, alquil C₀₋₄-S(O)_n-alquilo de C₀₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)alquilo de C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)-alquilo de C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵N-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH y NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo de C₀₋₄;

X es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂ o NH;

25 Y es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, nitro, ciano, hidroxilo, R⁵C(O), R⁵OC(O), R⁵C(O)O, S(O)_n-alquilo de C₁₋₄, R⁴R⁶NS(O)_n, benciloxi, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR⁵R⁶C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₇, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)-aril C₅₋₁₀-C(O)-; y

30 n es 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en la que

35 A es alquilo de C₁₋₁₀, arilo de C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-oxi-alquilo de C₁₋₁₀ o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₆, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B.

En una realización adicional, A es cicloalquilo de C₃₋₆. Se describen además compuestos de fórmula (I) en la que : A es ciclopropilo o ciclopentilo.

A es cicloalquil C₃₋₆-alquilo de C₁₋₂.

40 A es ciclopentil-metilo.

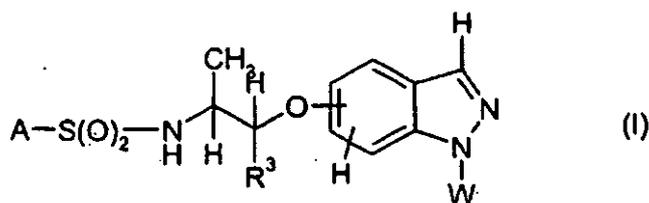
A es alquilo de C₁₋₁₀.

A es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo.

A es metilo. A es n-propilo. A es n-pentilo o s-pentilo. A es s-butilo o n-butilo. A es n-hexilo.

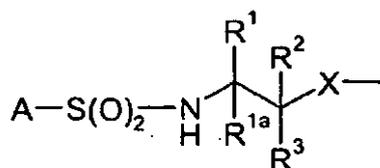
45 A es haloalquilo de C₁₋₆. En otra realización, A es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetil o trifluoropropilo. A es trifluorometilo. A es trifluorometilo, trifluoroetilo o trifluoropropilo.

- A es heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆.
- A es dioxoisindolil-etilo.
- A es heteroarilo de C₅₋₆ opcionalmente sustituido con B.
- A es imidazolilo o isooxazolilo opcionalmente sustituido con B.
- 5 A es imidazolilo o isooxazolilo sustituido con uno o dos metilo.
- A es aril C₅₋₆-alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi de C₁₋₄.
- A es fenil-etoxi sustituido con metoxi.
- A es alquil C₁₋₄-OC(O)-alquilo de C₁₋₄. A es alquil C₁₋₂-OC(O)alquilo de C₁₋₂. A es propanoato.
- A es heteroarilo de C₅₋₁₀. A es piridinilo.
- 10 Compuestos de fórmula I en la que R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄.
- R¹ es hidrógeno.
- R¹ es metilo.
- R^{1a} es hidrógeno.
- R² es hidrógeno.
- 15 Compuestos de fórmula I en la que R³ es aril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃, aril C₅₋₁₀-O-alquilo de C₀₋₃ o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₀₋₃ opcionalmente sustituido con uno o más B. R³ es arilo de C₅₋₆. En otra realización, R³ es fenilo. En una realización adicional, R³ es fenilo sustituido con B. En aún una realización adicional, R³ es fenilo sustituido con halógeno o R⁵S(O)₂, en el que R⁵ es alquilo de C₁₋₄. En una realización, B es fluoro. En otra realización, B es metil-S(O)₂.
- 20 Se describen compuestos de fórmula (I) en la que R³ es heteroarilo de C₅₋₆. R³ es piridinilo sustituido con B. R³ es piridinilo sustituido con alcoxi de C₁₋₄. R³ es piridinilo sustituido con metoxi.
- En otra realización, R³ junto con B forman un grupo dihidrobenzodioxinilo como en el ejemplo 43.
- Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en la que R¹ es alquilo de C₁₋₄, R^{1a} es hidrógeno, R² es hidrógeno y R³ es fenilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más B. En otra realización, B es halógeno o R⁵S(O)₂.
- 25 Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en la que W es cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno. W es cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₄, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno. W es fenilo. W es fenilo sustituido con halógeno. En una realización adicional, W es fenilo sustituido con fluoro. W es ciclopentilo. W es isopropilo. W es piridinilo.
- 30 Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en la que X es O. En otra realización, X es S. En una realización adicional, X es S(O)₂.
- Compuestos de fórmula I en la que R' es alquilo de C₁₋₄, R^{1a} es hidrógeno, R² es hidrógeno, X es O y R³ es arilo de C₅₋₁₀, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más B. B es halógeno o R⁵S(O)₂.
- 35 Compuestos de fórmula I en la que Y es hidrógeno. Y es halógeno. Y es cloro.
- Compuestos de fórmula I en la que R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄. R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)aril C₅₋₁₀-C(O)-.
- Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (IA)



en la que A, R³ y W son como se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que el grupo:



5 está enlazado en la posición 5 del sistema anular indazolilo.

Para evitar dudas, se debe entender que cuando en esta memoria descriptiva un grupo se califica como “definido aquí anteriormente”, “anteriormente definido aquí” o “definido antes”, dicho grupo engloba la primera y la más amplia definición, así como todas y cada una de las otras definiciones para ese grupo.

10 Para evitar dudas, se debe entender que, en esta memoria descriptiva, “C₀₋₆” significa un grupo carbonado que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

En esta memoria descriptiva, excepto que se señale de otro modo, el término “alquilo” incluye tanto los grupos alquilo de cadena lineal como de cadena ramificada, y pueden ser, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo. El término alquilo C₁₋₄ tiene 1 a 4 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o *terc*-butilo. El término “C₀” se refiere a una situación en la que no está presente ningún átomo de carbono.

El término “alcoxi”, excepto que se señale de otro modo, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en la que R se selecciona de un radical hidrocarburo. El término “alcoxi” puede incluir, pero sin limitarse a ellos, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi o propargiloxi.

20 En esta memoria descriptiva, excepto que se señale de otro modo, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o de puente, opcionalmente sustituido, parcial o completamente saturado. El término “cicloalquilo de C₁₋₆” puede ser, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En esta memoria descriptiva, excepto que se señale de otro modo, los términos “halo” y “halógeno” pueden ser flúor, yodo, cloro o bromo.

25 En esta memoria descriptiva, excepto que se señale de otro modo, el término “haloalquilo” significa un grupo alquilo como se define antes, que está sustituido con halógeno como se define antes. El término “haloalquilo de C₁₋₆” puede incluir, pero sin limitarse a ellos, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo o bromopropilo. El término “haloalquil C₁₋₃-O” puede incluir, pero sin limitarse a ellos, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi o difluoroetoxi.

30 En esta memoria descriptiva, excepto que se señale de otro modo, el término “arilo de C₅₋₁₀” se refiere a un grupo aromático tal como por ejemplo fenilo o naftilo.

En esta memoria descriptiva, excepto que se señale de otro modo, el término “heteroarilo de C₅₋₁₀” se refiere a un anillo aromático o parcialmente aromático monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Son ejemplos de heteroarilos oxazolilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, o benzotienilo. El heteroarilo puede ser también dihidrobenzodioxinilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

35 Cuando el fenilo está sustituido con OCH₂O, OCH₂CH₂O o OCH₂CH₂, estos grupos se unen a carbonos adyacentes en el anillo de fenilo.

Aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₄ es, por ejemplo, bencilo. Aril C₅₋₁₀-alcoxi de C₁₋₄ es, por ejemplo, un metoxi sustituido con un fenilo. Alcoxi C₁₋₄-arilo de C₅₋₁₀ es, por ejemplo, un fenilo sustituido con metoxi.

5 Se apreciará que a lo largo de la memoria descriptiva, el número y la naturaleza de los sustituyentes en los anillos en los compuestos de la invención se seleccionarán de manera que se eviten combinaciones estéricamente indeseables.

Los compuestos de la presente invención han sido nombrados con ayuda del programa de ordenador (ACDLabs 8.0/Name(IUPAC)).

En otra realización, los compuestos de la invención se seleccionan de

- 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-1-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-4-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(6-fluoropiridin-3-il)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-1-fenil-metanosulfonamida,
 15 1,1,1-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 5-[(1R,2S)-2-(dimetilsulfamiloilamino)-1-fenil-propoxi]-1-(4-fluorofenil)indazol,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-2-sulfonamida,
 2-(1,3-dioxoisoiindol-2-il)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]etanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-3-(4-metoxifenoxi)propano-1-sulfonamida,
 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]etanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]pentano-2-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butano-2-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butano-1-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida,
 25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]pentano-1-sulfonamida,
 3,3,3-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-1-sulfonamida,
 3-[[1-(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]sulfamiloil]propanoato de metilo,
 1-ciclopentil-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopentanosulfonamida,
 30 2.2.2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]etanosulfonamida,
 1-ciclohexil-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]hexano-1-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]piridin-3-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-metil-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 35 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1S,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]metanosulfonamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

N-[(1R,2S)-1-(1-ciclopentilindazol-5-il)oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

N-[(1R,2S)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

N-[(1R,2R)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

N-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfanil-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfanil-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,

10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfonil-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,

N-[(2R)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida,

N-[(2S)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida,

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-quinolin-3-il-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

15 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

N-{1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida de ácido ciclopropanosulfónico,

N-{1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[(1-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico,

N-{1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico,

N-{1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]butan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico,

20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico, y

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]amida del ácido 3,5-dimetilisooxazol-4-sulfónico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto individual:

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, o en formas no solvatadas, así como en formas cocrystalinas, y la presente invención engloba todas estas formas.

30 Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden convertir en una de sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente una sal de adición de ácidos tal como hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, ascorbato, benzoato, fumarato, hemifumarato, furoato, succinato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, xinafoato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, etanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, mesitilenosulfonato, ácido nítrico, 1,5-naftaleno-disulfonato, *p*-xilenosulfonato, aspartato o glutamato.

35 También pueden incluir sales de adición básica tales como una sal de un metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio, una sal de un metal alcalino-térreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio, una sal de un metal de transición tal como una sal de cinc, una sal de una amina orgánica, por ejemplo una sal de trietilamina, dietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, piperazina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina, colina o 2-aminoetanol, o aminoácidos, por ejemplo lisina o arginina.

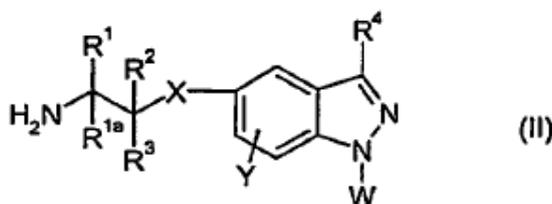
40 Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir un centro asimétrico y ser de naturaleza quiral. Cuando el compuesto es quiral, puede estar en forma de un estereoisómero individual, tal como un enantiómero, o puede estar en forma de mezclas de estos estereoisómeros en cualquier proporción, incluyendo mezclas racémicas. Por lo tanto, todos los

enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada o HPLC. De forma alternativa, los isómeros ópticos se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

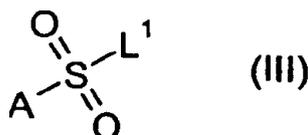
Procedimiento

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando o adaptando métodos descritos en la técnica, o usando o adaptando el método descrito en el Ejemplo que sigue. Los materiales de partida para los métodos preparativos o están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando o adaptando los métodos de la bibliografía.

Una realización se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) acoplado un compuesto de la fórmula (II):



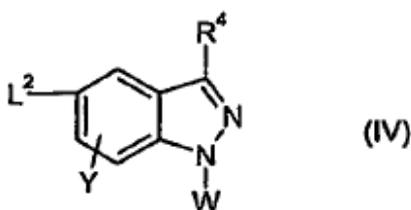
con un compuesto de fórmula (III):



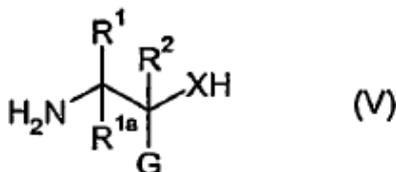
en la que L^1 es un grupo saliente (tal como halógeno (por ejemplo cloro) o mesilato o tosilato), en un disolvente adecuado (tal como piridina, THF o DMF), en presencia de una base adecuada (tal como una tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo diisopropiletilamina, o piridina) y a una temperatura adecuada (tal como -10 a 50°C).

Una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (II) en la que X es O, S o NH,

(a) acoplado un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^4 , W y Y se definen como en los compuestos de fórmula (I), y L^2 es un grupo saliente (tal como halógeno o triflato), con un compuesto de la fórmula (V)

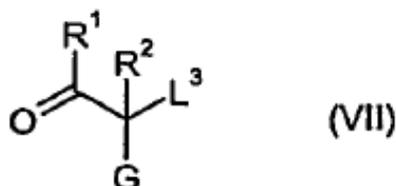


en la que R^1 , R^{1a} y R^2 se definen como en los compuestos de la fórmula (I), y G corresponde a R^3 o un precursor de R^3 protegido, y en el que la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (tal como un disolvente aromático, por ejemplo tolueno) o un disolvente polar, aprótico, tal como DMF o butironitrilo, en presencia de una base adecuada (tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo *tert*-butóxido de sodio) o carbonato de cesio,

preferiblemente mediado por un catalizador de un metal adecuado tal como yoduro de cobre(I) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el intervalo de 80° a 120°C),

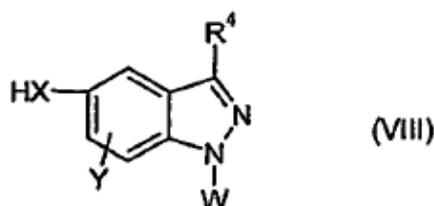
o,

(b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)



5

con un compuesto de fórmula (VIII)



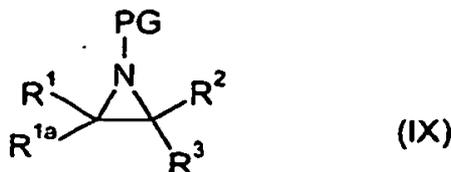
10

en las que R¹, R², R⁴, X, W e Y se definen como en los compuestos de fórmula (I), G corresponde a R³ o un precursor de R³ protegido, y L³ es un grupo saliente (tal como halógeno, mesilato o tosilato), y en el que la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (tal como DCM, DMF o acetonitrilo), en presencia de una base adecuada (tal como un carbonato de un metal alcalino, por ejemplo carbonato de cesio o carbonato de potasio) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el intervalo -10 a 50°C), seguido de una etapa posterior de aminación reductora usando o adoptando los métodos de la bibliografía,

o,

15

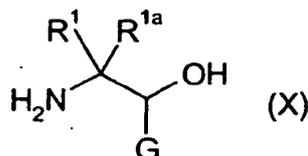
(c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX)



20

en la que R¹, R^{1a}, R² y R³ se definen como en los compuestos de fórmula (I), y PG es un grupo protector adecuado tal como BOC, Ms, Ns, Ts o restos relacionados de carbonilo o sulfonilo, y en el que la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como DCM o tolueno en presencia de una base adecuada, tal como NaH o KOtBu, seguido de una etapa de desprotección usando o adoptando métodos de la bibliografía.

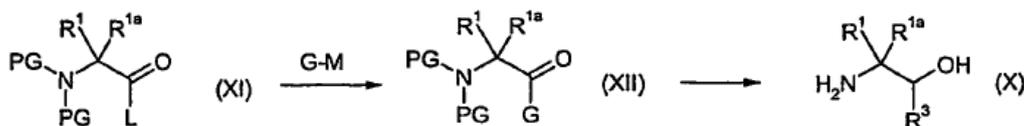
Como un caso específico de un compuesto de fórmula (V), se puede usar un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹, R^{1a} y G se definen como en los compuestos de la fórmula (V).

25

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar un nucleófilo G-M con un compuesto carbonílico de la fórmula (XI), seguido de la reducción y posterior desprotección del intermedio de la fórmula (XII)



en las que R^1 y R^{1a} se definen como en los compuestos de fórmula (I), y G corresponde a R^3 o a un precursor de R^3 protegido, y L es un grupo saliente (tal como alcoxi, metoxi(metil)amino). M es un metal tal como haluro de Li o Mg.

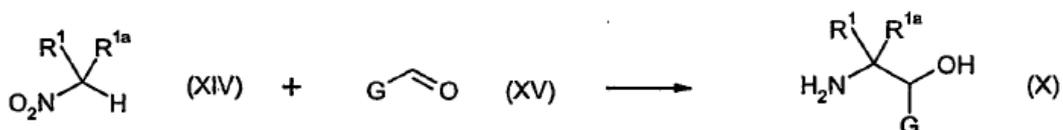
5 La adición del nucleófilo se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico adecuado, tal como THF, a temperatura moderada entre -10 y 50°C . Las siguientes etapas de reducción y de desprotección se pueden llevar a cabo usando o adoptando métodos de la bibliografía.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar mediante una reacción de un nucleófilo G-M con un aldehído de fórmula (XIII) y una posterior desprotección.



10 en las que R^1 y R^{1a} se definen como en los compuestos de fórmula (I), y G corresponde a R^3 o un precursor de R^3 protegido, y PG es un grupo protector o hidrógeno. M es un metal tal como un metal alcalino (por ejemplo Li) o haluro de Mg. La reacción se puede llevar a cabo siguiendo los protocolos descritos para la adición de carbaniones a aldehídos.

15 Otra manera de preparar un compuesto de fórmula (X) es la reacción de nitroalquilos de fórmula (XIV) con aldehídos de fórmula (XV), seguido de la reducción de la función nitro



en las que R^1 y R^{1a} se definen como en los compuestos de fórmula (I), y G corresponde a R^3 o a un precursor de R^3 protegido, y PG es un grupo protector o hidrógeno.

Ambas etapas se pueden llevar a cabo siguiendo o adoptando métodos de la bibliografía.

20 La invención se refiere a procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I), así como los intermedios.

Uso médico

25 Debido a su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides, los compuestos de fórmula (I) son útiles como agentes anti-inflamatorios, y pueden presentar también acciones antialérgicas, inmunodepresoras y anti-proliferativas. De este modo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede usar como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una o más de las siguientes afecciones patológicas (enfermedades) en un mamífero (tal como un ser humano):

(i) Neumopatías, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- neumopatías crónicamente obstructivas de cualquier origen, principalmente asma bronquial,
- 30 • bronquitis de diferentes orígenes
- todas las formas de neumopatías restrictivas, principalmente alveolitis alérgica
- todas las formas de edema pulmonar, principalmente edema pulmonar tóxico
- sarcoidosis y granulomatosis, tal como enfermedad de Boeck

(ii) Enfermedades reumáticas/enfermedades auto-inmunitarias/enfermedades degenerativas de las articulaciones, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, colagenosis

- 5
- artritis reactiva
 - enfermedades inflamatorias del tejido blando de otros orígenes
 - síntomas artríticos en enfermedades articulares degenerativas (artrosis)
 - artritis traumáticas

- 10
- enfermedades del colágeno de otros orígenes, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, panarteritis nudosa, arteritis temporal
 - síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty

(iii) Alergias, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 15
- todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo edema de Quincke, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a agentes farmacéuticos, hemoderivados, medios de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto

(iv) Enfermedades dermatológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 20
- dermatitis atópicas (principalmente en niños)
 - psoriasis
 - enfermedades eritematosas, provocadas por diferentes agentes nocivos, por ejemplo radiación, productos químicos, quemaduras, etc.
 - quemaduras por ácidos
 - dermatosis ampollosas
 - enfermedades del grupo liquenoide
 - picores (por ejemplo de origen alérgico)
- 25
- todas las formas de eccema, tales como, por ejemplo, eccema atópico o eccema seborreico
 - rosácea
 - pénfigo vulgar
 - eritema exudativo multiforme
 - eritema nudoso
- 30
- balanitis
 - vulvitis
 - caída del pelo inflamatoria, tal como alopecia areata
 - linfoma cutáneo de células T

(v) Nefropatías, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 35
- síndrome nefrótico
 - todas las nefritis

(vi) Enfermedades hepáticas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- descomposición aguda de células hepáticas
- hepatitis aguda de diferentes orígenes, por ejemplo inducida por agentes víricos, tóxicos o farmacéuticos
- hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente

(vii) Enfermedades gastrointestinales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 5
- enteritis regional (enfermedad de Crohn)
 - colitis ulcerosa
 - gastroenteritis de otros orígenes, por ejemplo esprue nativo

(viii) Enfermedades proctológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 10
- eczema anal
 - fisuras
 - hemorroides
 - proctitis idiopática

(ix) Enfermedades oculares, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 15
- queratitis alérgica, uveitis iritis
 - conjuntivitis
 - blefaritis
 - neuritis óptica
 - corioiditis
 - oftalmía simpática

20

(x) Enfermedades del área garganta-nariz-oidos, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- rinitis alérgica, fiebre del heno
- otitis externa, por ejemplo causada por dermatitis de contacto, infección, etc.
- otitis media

25

(xi) Enfermedades neurológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- edema cerebral, principalmente edema cerebral inducido por un tumor
- esclerosis múltiple
- encefalomiелitis aguda
- diferentes formas de convulsiones, por ejemplo espasmos infantiles de cabeceo

30

(xii) Enfermedades hematológicas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- anemia hemolítica adquirida
- trombocitopenia idiopática

(xiii) Enfermedades tumorales, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 35
- leucemia linfática aguda
 - linfoma maligno

- linfogranulomatosis
- linfosarcoma
- metástasis extensas, principalmente en cánceres de mama y de próstata

(xiv) Enfermedades endocrinas, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 5
- orbitopatía endocrina
 - crisis tirotóxica
 - tiroiditis de Quervain
 - tiroiditis de Hashimoto
 - hipertiroidismo

10 (xv) Trasplantes, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos;

(xvi) Condiciones de choque severo, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, por ejemplo choque anafiláctico

(xvii) Terapia de sustitución, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, con:

- insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo síndrome adrenogenital congénito,
- 15 • insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, meta-infecciosa, tumores, metástasis, etc.
- insuficiencia suprarrenal secundaria innata, por ejemplo hipopituitarismo congénito,
- insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo meta-infecciosa, tumores, etc.

(xviii) Emesis, que coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

- 20 • por ejemplo en combinación con un antagonista de 5-HT₃ en los vómitos inducidos por un agente citostático.

Sin perjuicio de lo anterior, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar también para tratar trastornos tales como: síndrome de Conies, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción (diuresis) de magnesio y de potasio, aumento de la retención hídrica, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter, trastornos asociados con niveles excesivos de catecolamina, insuficiencia cardíaca congestiva sistólica y diastólica (CHF), vasculopatía periférica, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascitis, varices esofágicas, enfermedad de Addison, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de melanina de la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, trastornos autoinmunitarios, rechazo de tejidos asociado con el trasplante de órganos, neoplasias tales como leucemias y linfomas, insuficiencia suprarrenal aguda, hiperplasia suprarrenal congénita, fiebre reumática, panarteritis nudosa, panarteritis granulomatosa, inhibición de líneas celulares mieloides, proliferación inmune/apoptosis, depresión y regulación del eje HPA (hipotalámico-pituitario-adrenal), hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citocinas Th1/Th2, nefropatía crónica, apoplejía y lesión de la médula espinal, hipercalcemia, hiperglucemia, insuficiencia suprarrenal aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, edema cerebral, trombocitopenia, y síndrome de Little, inflamación sistémica, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discorde, panarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre del heno, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis exfoliativa, urticaria, edema angioneurótico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tendinitis, bursitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis activa autoinmunitaria crónica, hepatitis, cirrosis, alopecia inflamatoria del cuero cabelludo, paniculitis, soriasis, cistos inflamados, piodermia gangrenosa, pénfigo vulgar, pénfigoide ampolloso, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, policondritis recurrente, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva tipo 1, hemangiomas capilares, liquen plano, eritema nudoso, acné, hirsutismo, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, linfoma de células T cutáneas, psicosis, trastornos cognitivos (tales como alteraciones de la memoria), trastornos anímicos (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad y trastornos de la personalidad.

5 Como se usa en esta memoria, la expresión “insuficiencia cardíaca congestiva” (CHF) o “enfermedad cardíaca congestiva” se refiere a una enfermedad del sistema cardiovascular por la cual el corazón es incapaz de bombear eficientemente un volumen adecuado de sangre para cubrir las necesidades de los sistemas de tejidos y órganos del cuerpo. Típicamente, la CHF se caracteriza por insuficiencia del ventrículo izquierdo (disfunción sistólica) y acumulación de fluidos en los pulmones, atribuyéndose la causa subyacente a una o más enfermedades cardíacas o cardiovasculares, incluyendo enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca valvular, y cardiomiopatía. La expresión “insuficiencia cardíaca congestiva diastólica” se refiere a un estado de la CHF caracterizado por el deterioro de la capacidad del corazón para relajarse apropiadamente y llenarse de sangre. A la inversa, la expresión “insuficiencia cardíaca congestiva sistólica” se refiere a un estado de la CHF caracterizado por el deterioro de la capacidad del corazón para contraerse apropiadamente y expulsar sangre.

15 Como podrán apreciar los expertos en la técnica, los trastornos fisiológicos se pueden presentar como una enfermedad “crónica”, o como un episodio “agudo”. El término “crónica”, como se usa aquí, significa una enfermedad de lento progreso y de larga continuidad. Como tal, una enfermedad crónica se trata cuando es diagnosticada y el tratamiento se continúa a lo largo de todo el curso de la enfermedad. A la inversa, el término “agudo” significa un suceso o ataque exacerbado, de corta duración, seguido por un período de remisión. De este modo, el tratamiento de trastornos fisiológicos contempla tanto los sucesos agudos como las enfermedades crónicas. En un suceso agudo, el compuesto se administra al inicio de los síntomas y se suspende cuando desaparecen los síntomas.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia (tal como terapia como se describe anteriormente).

25 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides (tal como una enfermedad descrita anteriormente).

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria (tal como una enfermedad artrítica).

35 En todavía un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.

40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

45 La presente invención proporciona además un método para tratar una enfermedad mediada por el receptor de glucocorticoides, una enfermedad inflamatoria, asma y/o EPOC, en un mamífero (tal como el hombre), que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” también incluye “profilaxis”, a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben ser interpretados de manera correspondiente.

55 En esta memoria descriptiva, excepto que se señale de otro modo, los términos “inhibidor” y “antagonista” significan un compuesto que bloquea, parcial o completamente, por cualquier medio, la ruta de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el agonista. El término “agonista” significa un compuesto que provoca, parcial o completamente, por cualquier medio, la ruta de transducción que conduce a la producción de una respuesta.

60 El término “trastorno”, excepto que se señale de otro modo, significa cualquier afección y enfermedad asociada con la actividad del receptor de glucocorticoides.

Composición farmacéutica

65 Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, dicho ingrediente activo se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica.

70 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (ingrediente activo) y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0,05 a 99 % p (por ciento en peso), por ejemplo de 0,05 a 80 % p,

tal como de 0,10 a 70 % p, (por ejemplo de 0,10 a 50 % p), de ingrediente activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

5 Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de una manera estándar para la enfermedad que se desee tratar, por ejemplo por administración tópica (tal como a los pulmones y/o a las vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. De este modo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede formular en forma de, por ejemplo, un aerosol, un polvo (por ejemplo seco o dispersable), un comprimido, una cápsula, un jarabe, un gránulo, una disolución o suspensión acuosa u oleosa, una emulsión (lipídica), un supositorio, una pomada, una crema, gotas, o una disolución o suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril.

10 Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo un comprimido o cápsula que contiene entre 0,1 mg y 1g de ingrediente activo.

En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea, intraarticular o intramuscular.

15 Para ayudar a la formulación, se pueden utilizar tampones, codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol o etanol, o agentes complejantes tales como hidroxipropil β -ciclodextrina.

Las formulaciones anteriores se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos se pueden recubrir entéricamente por medios convencionales que proporcionan, por ejemplo, un recubrimiento de acetato-ftalato de celulosa.

20 La invención se refiere además a terapias o composiciones de combinación en las que un agonista de GR de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un agonista de GR de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra concurrentemente (posiblemente en la misma composición) o secuencialmente con uno o más agentes para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades anteriores.

25 Por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, EPOC, asma o rinitis alérgica, se puede combinar un agonista de GR de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes para el tratamiento de dicha enfermedad. Cuando dicha combinación es para ser administrada por inhalación, entonces el uno o más agentes se selecciona de la lista que comprende:

- un inhibidor de la PDE4, incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- 30 • un agonista selectivo del adrenorreceptor β_2 , tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol;
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- 35 • un esteroide (tal como budesonida);
- un modulador de la función del receptor de quimiocinas (tal como un antagonista del receptor CCR1); o
- un inhibidor de la función de la cinasa p38.

40 En otra realización de la invención en la que dicha combinación es para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica, el agonista de GR de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede administrar por inhalación o por vía oral, y éste está en combinación con una xantina (tal como aminofilina o teofilina) que se puede administrar por inhalación o por vía oral. El agonista de GR de fórmula (I) y la xantina se pueden administrar juntos. Se pueden administrar secuencialmente. O se pueden administrar por separado.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. En los Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

- 45 TFA Ácido trifluoroacético;
 THF Tetrahidrofurano
 DCM Diclorometano

HPLC Cromatografía de líquidos de altas prestaciones;

LC/MS Cromatografía de líquidos en columna/ Espectroscopía de masas;

GC Cromatografía de gases

DMSO Dimetilsulfóxido;

5 APCI-MS Espectroscopía de masas con ionización química a presión atmosférica;

r.t. temperatura ambiente, que es una temperatura en el intervalo de 16°C a 25°C

Métodos generales

10 Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX 300 MHz o en un instrumento Varian Inova 400MHz. Los picos centrales de cloroformo-d (H 7,27 ppm), acetona (H 2,05 ppm), diclorometano-d2 (H 5,32 ppm) o DMSO-d₆ (H 2,50 ppm) se usaron como referencias internas.

Para el análisis por LC/MS se usó el siguiente método:

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2,1 x 30 mm; Masas por APCI; Caudal 0,7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Disolvente A: agua + 0,1 % de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % de TFA; Gradiente 15-95% de B 2,7 min, 95 % de B 0,3 min.

15 El siguiente método fue usado para el análisis de GC-MS:

Los espectros de masas de baja resolución y la determinación exacta de las masas se registraron en un sistema Hewlett-Packard GC. MS equipado con cámara de ionización EI, 70eV.

El siguiente método fue usado para el análisis por LC:

Método A. Instrumento Agilent 1100; Columna: Kromasil C18 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5 μ,

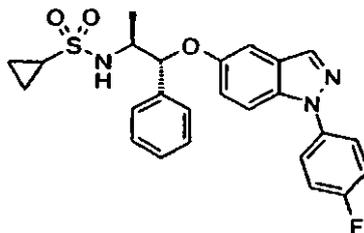
20 Disolvente A: 0,1% de TFA/agua, disolvente B: 0,08% de TFA/acetonitrilo Caudal: 1 ml/min,

Gradiente 10-100% de B 20 min, 100% de B 1 min. Se midió la absorción a 220, 254 y 280 nm.

25 Para la HPLC preparativa, se usó una columna Kromasil KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua (0,1 % de TFA) a un caudal de 10 ml/min. A menos que se señale de otra manera, los materiales de partida estuvieron comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se usaron como se recibieron.

Ejemplo 1

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida



30 Se disolvió (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (**1a**, 16 mg, 0,044 mmoles) en piridina seca (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (16 μl, 0,056 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La progresión de la reacción se siguió mediante HPLC (R.P C-18, gradiente de 20-90% de CH₃CN en agua, 0,1% de TFA). Después de 45 y 75 min., se añadieron porciones adicionales de cloruro de ciclopropanosulfonilo (5 y 6 μl respectivamente). Como la reacción transcurrió muy lentamente, se añadió trietilamina (27 μl, 0,2 mmoles) después de un total de 2,5 h de agitación. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 18,5 h adicionales, y la mezcla de reacción se repartió después entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (1,7M). La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso (1,7M), después con agua y finalmente con salmuera. La evaporación y la cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente

35

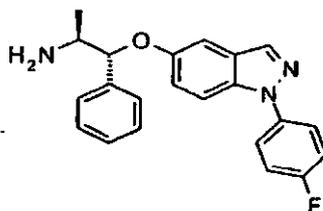
de 0-50% de EtOAc en heptano) y finalmente la liofilización en dioxano dio el compuesto del título (7 mg, 33%) que contiene 15% en moles de dioxano.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (1H, s), 7,76-7,73 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,44-7,34 (7H, m), 7,28 (1H, t, acoplado adicionalmente), 7,11 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 5,33 (1H, d), 3,73 (1H, m), 2,39-2,33 (1H, m), 1,24 (3H, d), 0,89-0,79 (4H, m).

RMN ^{19}F (DMSO- d_6): -115,8 (tt, sin resolver)

APCI-MS m/z: 466,0 [MH^+].

(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (1a)



El compuesto del subtítulo se preparó esencialmente mediante un método descrito por Job y Buchwald: Org. Lett. 2002, 4 (21), 3703-3706.

Se suspendieron 1-(fluorofenil)-5-yodoindazol (43 mg, 0,12 mmoles), (1*R*,2*S*)-norefedrina (16 mg, 0,1 mmoles), yoduro de cobre (I) (2,2 mg, 5% en moles) y carbonato de cesio (84 mg, 0,26 mmoles) en butironitrilo (1 ml). La vasija de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 125°C. El progreso de la reacción se siguió mediante HPLC (R.P C-18, gradiente de 20-90% de CH_3CN en agua, 0,1% de TFA). Después de 7,5 h, se añadieron (1*R*,2*S*)-norefedrina (70 mg), yoduro de cobre (I) (16 mg) y carbonato de cesio (136 mg) adicionales, y la agitación se continuó a 125°C. Después de 2 h, todo el 1-(fluorofenil)-5-yodoindazol se había consumido, y la mezcla se enfrió, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , gradiente de 0-30% de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del subtítulo (19 mg, 41%).

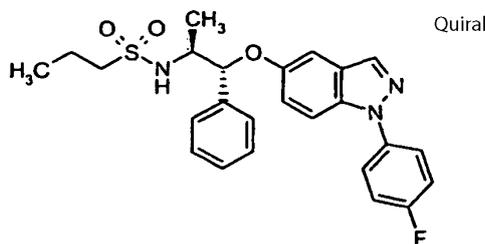
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O , TFA añadido) δ 8,16 (1H, d), 7,76-7,68 (3H, m), 7,43-7,28 (8H, m), 7,12 (1H, d), 5,64 (1H, d), 3,70 (1H, qd), 1,16 (3H, d).

RMN ^{19}F (DMSO- d_6): δ -115,97 (tt, sin resolver).

APCI-MS m/z: 362,2 [MH^+].

Ejemplo 2

N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-1-sulfonamida

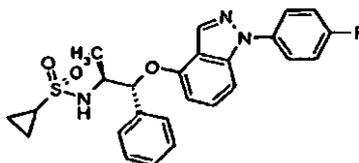


A una disolución agitada de (1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (1a, 18 mg, 50 μmoles) en acetonitrilo (1 ml) se añadió trietilamina (100 μl), seguido de cloruro de propano-1-sulfonilo (21 mg, 150 μmoles). La agitación se continuó toda la noche. La mezcla se diluyó después con agua (300 μl), y el compuesto del título se aisló mediante HPLC preparativa para proporcionar 23 mg (83%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -acetona) δ 8,04 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 7,27 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7$).

APCI-MS m/z: 468 [MH^+]

Ejemplo 3

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-4-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida

Preparada según el protocolo descrito para el Ejemplo 1 usando (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-4-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (1a, 30 mg, 0,08 mmoles) y cloruro de ciclopropilsulfonilo (22 μ l, 0,21 mmoles). Rendimiento: 20 mg (53%).

RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 7,77 (td, J = 8,7, 3,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 6H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 6,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 - 0,79 (m, 4H).

APCI-MS: 466 m/z [MH^+]

(1R,2S)-1-[1-(4-Fluorofenil)indazol-4-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (3a)

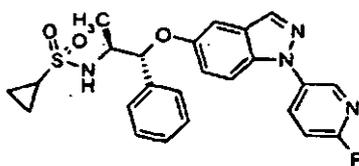
Preparada según el protocolo descrito para **1a** partiendo de 4-yodo-(4-fluorofenil)indazol (**3b**, 332 mg, 0,98 mmoles) y (1R,2S)-norefedrina (742 mg, 4,9 mmoles). Rendimiento: 150 mg (42%).

APCI-MS: 362 m/z [MH^+]

4-yodo-(4-fluorofenil)indazol (3b)

Se mezclaron 4-bromo-(4-fluorofenil)indazol (291 mg, 1 mmol), yoduro de cobre(I) (9,5 mg, 0,05 mmoles), yoduro de sodio (300 mg, 2 mmoles) y (1R,2R)-(N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (14,2 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (1 ml) y se agitaron en argón a 110°C. Todo el material de partida se consumió tras 24 h. La mezcla se enfrió, y se añadieron amoníaco (5 ml, 28% en agua) y agua (20 ml), seguido de extracción con DCM (2 x 15 ml). La fase orgánica se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título (322 mg, 98%).

APCI-MS m/z: 339 [MH^+].

Ejemplo 4*N-[(1R,2S)-1-[1-(6-fluoropiridin-3-il)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida*

Preparada según el protocolo descrito para el Ejemplo 1 usando 1-[1-(6-fluoro-1-piridin-3-il)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (20 mg, 0,06 mmoles) y cloruro de ciclopropilsulfona (18 μ l, 0,17 mmoles). Rendimiento: 5 mg (71%).

RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,36 (ddd, J = 9,1, 6,8, 2,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 - 0,80 (m, 4H)

APCI-MS: 466 m/z [MH^+]

1-[1-(6-fluoro-1-piridin-3-il)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-amina (4b)

Se mezclaron 4-yodo-(6-fluoro-1-piridin-3-il)indazol (**4c**, 191 mg, 0,56 mmoles), (1R,2S)-norefedrina (426 mg, 2,8 mmoles), yoduro de cobre(I) (139 mg, 0,73 mmoles) y carbonato de cesio (1,8 g, 5,6 mmoles) en butironitrilo (3 ml), y se agitaron en argón a 12°C durante 2 h. El material de partida se consumió según LC-MS. La mezcla bruta se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano/metanol), seguido de HPLC preparativa (MeCN/agua/1% de TFA) para obtener el compuesto del título (20 mg, 10%).

APCI-MS m/z: 363 [MH⁺].

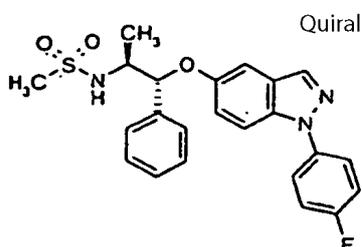
4-yodo-(6-fluoro-1-piridin-3-il)indazol (4c)

5 Se mezclaron 4-bromo-(6-fluoro-1-piridin-3-il)indazol (184 mg, 0,63 mmoles), yoduro de sodio (189 mg, 1,26 mmoles), yoduro de cobre(I) (6 mg, 0,03 mmoles) y (1R,2R)-(N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8,5 mg, 0,06 mmoles) en dioxano (1 ml) y se agitaron a 110°C en argón. Se añadieron amoníaco (5 ml, 28% en agua) y agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con 2 x 15 ml de DCM. La fase orgánica se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título (191 mg, 89%).

10 APCI-MS m/z: 340 [MH⁺].

Ejemplo 5

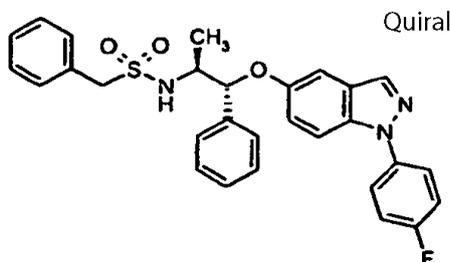
N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida



15 Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 11 mg. APCI-MS m/z: 440 [MH⁺]

Ejemplo 6

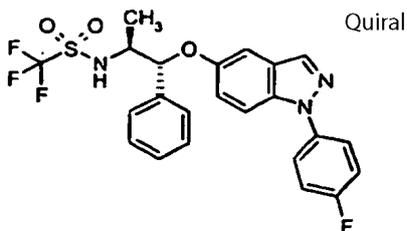
N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-1-fenil-metanosulfonamida



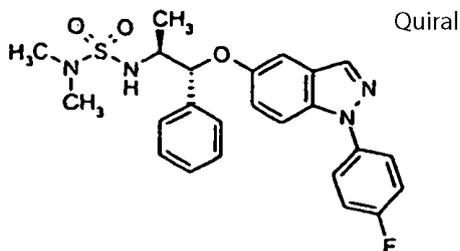
20 Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 5,7 mg. APCI-MS m/z: 516 [MH⁺]

Ejemplo 7

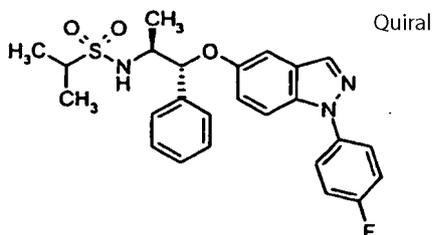
1,1,1-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida



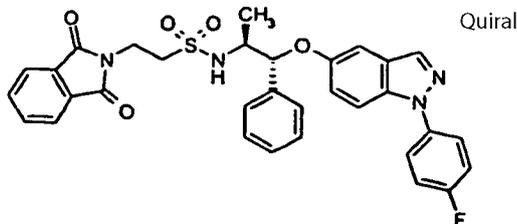
25 Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 9,5 mg. APCI-MS m/z: 494 [MH⁺]

Ejemplo 8*5-[(1R,2S)-2-(dimetilsulfamiloilamino)-1-fenil-propoxi]-1-(4-fluorofenil)indazol*

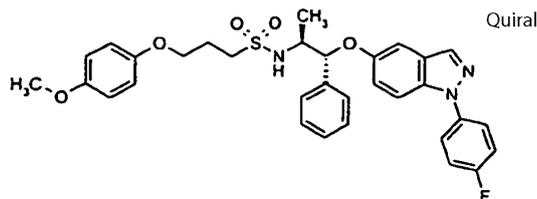
5 Preparado y purificado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 12,3 mg. APCI-MS m/z: 469 [MH⁺]

Ejemplo 9*N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-2-sulfonamida*

10 Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 1,2 mg. APCI-MS m/z: 468 [MH⁺]

Ejemplo 10*2-(1,3-Diozaisoindol-2-il)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]jetanosulfonamida*

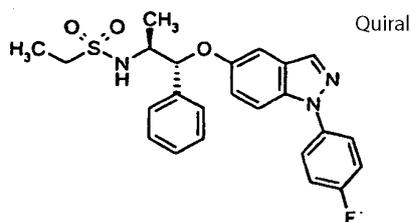
15 Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 2,8 mg. APCI-MS m/z: 599 [MH⁺]

Ejemplo 11*N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-3-(4-metoxifenoxi)propano-1-sulfonamida*

20 Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 11,3 mg. APCI-MS m/z: 590 [MH⁺]

Ejemplo 12

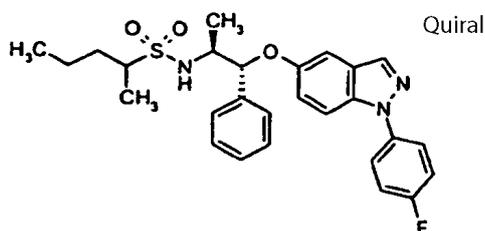
N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]jetanosulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 10,6 mg. APCI-MS m/z: 454 [MH⁺]

5 **Ejemplo 13**

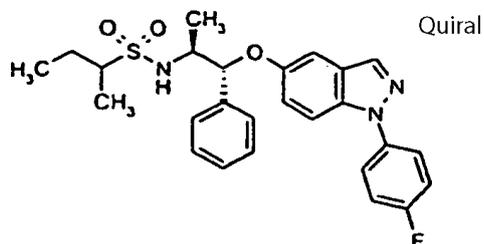
N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]pentano-2-sulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 0,4 mg. APCI-MS m/z: 496 [MH⁺]

10 **Ejemplo 14**

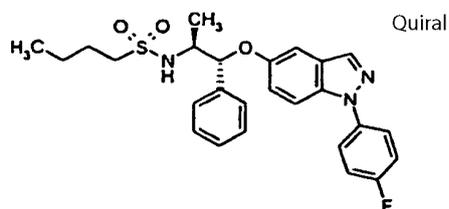
N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butano-2-sulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 0,9 mg. APCI-MS m/z: 482 [MH⁺]

15 **Ejemplo 15**

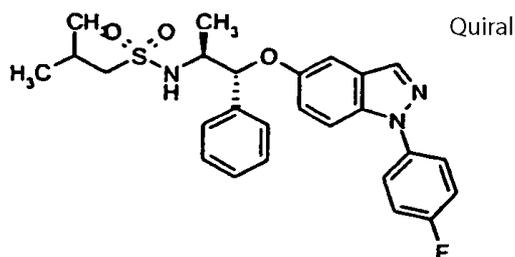
N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]jetanosulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 1,2 mg. APCI-MS m/z: 482 [MH⁺]

20 **Ejemplo 16**

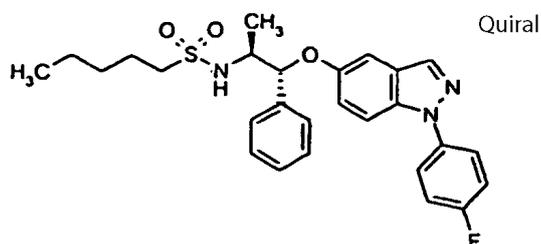
N[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 7,2 mg. APCI-MS m/z: 482 [MH⁺]

Ejemplo 17

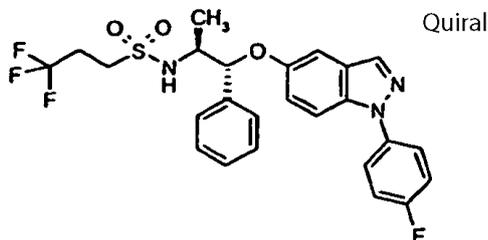
- 5 *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]pentano-1-sulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 8,8 mg. APCI-MS m/z: 496 [MH⁺]

Ejemplo 18

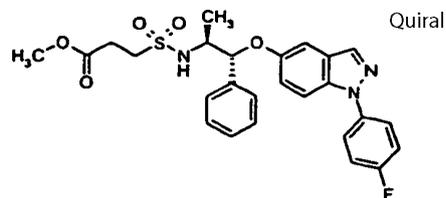
- 10 3,3,3-Trifluoro-*N*[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]-oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-1-sulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 16,4 mg. APCI-MS m/z: 522 [MH⁺]

Ejemplo 19

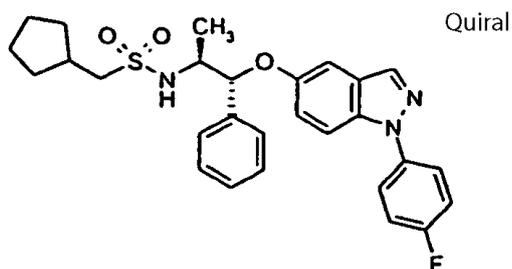
- 15 3-[[[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]sulfamoil]propanoato de metilo



Preparado y purificado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 8 mg. APCI-MS m/z: 512 [MH⁺]

Ejemplo 20

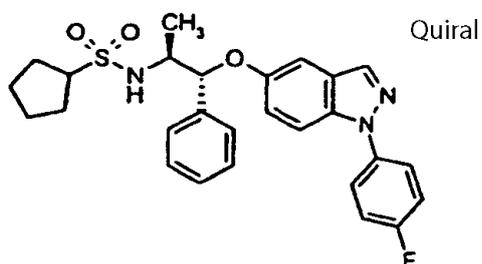
- 20 1-Cicloptenil-*N*[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 9,1 mg. APCI-MS m/z: 508 [MH⁺]

Ejemplo 21

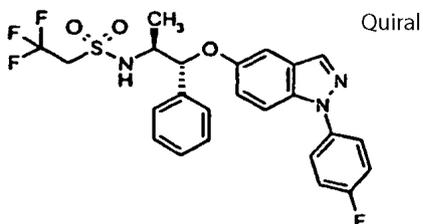
- 5 *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopentanosulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 0,7 mg. APCI-MS m/z: 494 [ME⁺]

Ejemplo 22

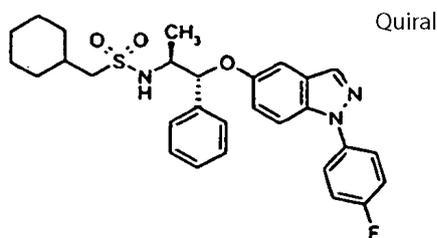
- 10 2,2,2-trifluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]etanosulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 6,7 mg. APCI-MS m/z: 508 [MH⁺]

Ejemplo 23

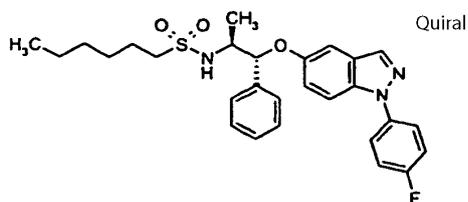
- 15 1-Ciclohexil-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 5,6 mg. APCI-MS m/z: 522 [MH⁺]

Ejemplo 24

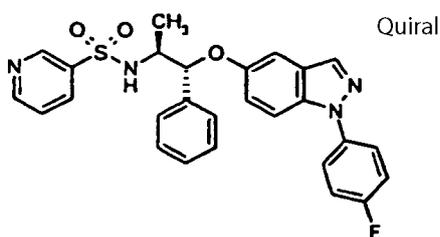
N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]hexano-1-sulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 5,3 mg. APCI-MS m/z : 510 $[MH^+]$

5 **Ejemplo 25**

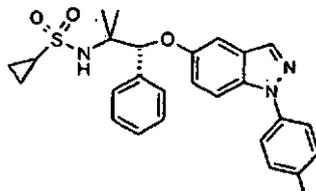
N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]piridin-3-sulfonamida



Preparada y purificada usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento 18,6 mg. APCI-MS m/z : 503 $[MH^+]$

10 **Ejemplo 26**

(*R*)-*N*-(2-metil-1-fenil-1-(1-*p*-tolil-1*H*-indazol-5-iloxi)propan-2-il)ciclopropanosulfonamida



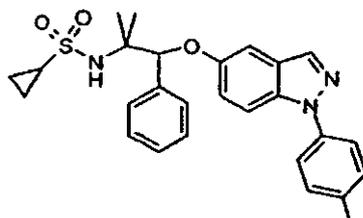
15 La mezcla racémica de *N*-(1-(1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-iloxi)-2-metil-1-fenilpropan-2-il)ciclopropanosulfonamida (**26-rac**, 10 mg) se separó en una columna Thales SFC, Chiralpak IA (70% de CO_2 , 20% de MeOH) recogiendo el primer pico que elúa.

Rendimiento: 4 mg (40%)

APCI-MS: m/z 468 $[MH^+]$

El análisis quiral se realizó usando una columna CHIRALPAK® IB, 150 x 0,46 mm, 10% de MeOH/90% de CO_2 , 3,5 ml/min., UV = 254 nm: >98%ee, R_t = 9,0 min.

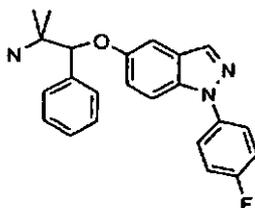
20 (*RS*)-*N*-(2-metil-1-fenil-1-(1-*p*-tolil-1*H*-indazol-5-iloxi)propan-2-il)ciclopropanosulfonamida (**26-rac**)



Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (155 μ l, 1,52 mmoles) a 1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-metil-1-fenilpropan-2-amina (**26a**, 0,070 g, 0,19 mmoles) y trietilamina (80 μ l, 0,57 mmoles) en MeCN (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó toda la noche, se concentró, se diluyó con NaHSO₄ al 10% (ac.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHSO₄ al 10% (ac.). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC. Rendimiento 25 mg (30%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,89 (m, 4H). APCI-MS: m/z 480,2 [MH⁺]

1-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-2-metil-1-fenilpropan-2-amina (**26a**)

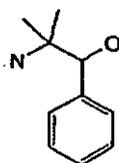


El compuesto del subtítulo se preparó esencialmente mediante el método descrito por Job y Buchwald: Org. Lett. 2002, 4 (21), 3703-3706.

Una mezcla de 2-amino-2-metil-1-fenilpropan-1-ol (**26b**, 231 mg, 1,39 mmoles), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (47 mg, 1,39 mmoles), yoduro de cobre(I) (38,1 mg, 0,20 mmoles) y Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,20 mmoles) en butironitrilo (20 ml) se calentó durante 5 horas a 100°C en un vial cerrado herméticamente inundado con argón. La mezcla de reacción se enfrió, se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera. El producto bruto se purificó en HPLC. Rendimiento 70 mg (14%).

APCI-MS: m/z 376,2 [MH⁺]

2-Amino-2-metil-1-fenilpropan-1-ol (**26b**)



Se añadió ácido clorhídrico al 37% (1 ml) a una disolución agitada de 2-metil-2-nitro-1-fenilpropan-1-ol (**26c**, 0,12 g, 0,6 mmoles) en EtOH (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió lentamente en pequeñas porciones cinc en polvo (0,241 g, 3,6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas a +70°C. La mezcla se filtró para eliminar los residuos sólidos de cinc y se concentró hasta 1/3 de su volumen mediante evaporación, se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con éter (125 ml). La fase acuosa ácida se hizo básica usando disolución (ac.) de KOH, la suspensión formada se extrajo con éter (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC. Rendimiento 60 mg (60%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 5,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 164 [MH⁺]

2-Metil-2-nitro-1-fenilpropan-1-ol (**26c**)

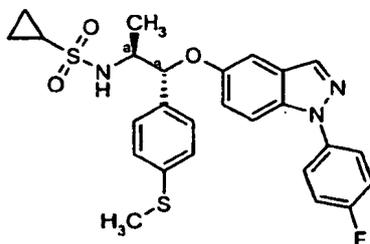
A un matraz de fondo redondo se añadió sulfato de magnesio anhidro (3,5 g, 29 mmoles) y 2-nitropropano (16 ml). El matraz se vació y se llenó con argón. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente para obtener una suspensión homogénea antes de añadir benzaldehído (1,3 ml), 13-1 mmoles). Después de agitar durante 5 min., se añadió 2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano,2,8,9-tris(1-metiletilo) (395 mg, 1,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente antes de purificarla mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, heptano-acetato de etilo). Rendimiento 0,8 g (30%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (m, 5H), 6,07 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 376,2 [MH⁺]

Ejemplo 27

N-[(1RS,2SR)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida



a = mezcla relativa

5 La mezcla racémica de (1RS,2SR)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (**27a**, 11 mg, 0,02 mmoles) se disolvió en THF (1,5 ml). Se añadió en porciones durante un período de 3 horas *N*-etil-diisopropilamina (0,185 ml, 1,1 mmoles) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,063 ml, 0,62 mmoles) en exceso. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se paralizó mediante adición de agua y se purificó mediante HPLC. Las fracciones con producto se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Se realizó HPLC quiral usando una columna Chiralpak IBTM, 150 x 0,46 mm, 15% de EtOH en iso-hexano, 0,5 ml/min., UV = 254 nm. Se observaron dos picos en una relación 1:1.

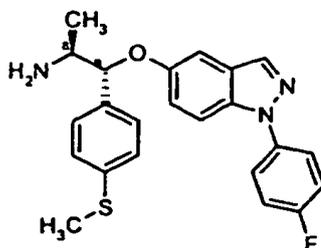
Rendimiento 6 mg (58%)

HPLC quiral: dos picos, relación 1:1, Rt = 30,64 + 32,92 min.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (d, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,28-7,19 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 5,28 (d, J = 4,38Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,76Hz, 3H), 0,90-0,80 (m, 4H)

APCI-MS m/z: 512,1 [MH⁺].

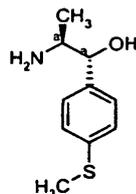
(1RS,2SR)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (27a)



a = mezcla relativa

20 El compuesto racémico del subtítulo se preparó como se describe en Ejemplo 1a partiendo de (1RS,2SR)-2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol racémico (49 mg, 0,25 mmoles), 1-(fluorofenil)-5-yodoindazol (**27b-eritro**, 100 mg, 0,3 mmoles), CuI (5 mg, 0,03 mmoles), y Cs₂CO₃ (163 mg, 0,5 mmoles) en butironitrilo (0,5 ml) a +125°C toda la noche. Después del tratamiento y purificación mediante HPLC, el compuesto del subtítulo se aisló como la sal del ácido trifluoroacético, no se llevó a cabo la RMN de este material, se usó LC/MS para la identificación, y todo el material obtenido se usó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento 11 mg (8%) APCI-MS m/z: 408,1 [MH⁺ - TFA]

25 *(1RS,2SR)-2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol* y *(1R*,2R*)-2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol (27b-eritro)*



a = mezcla relativa

5 Se añadió ácido clorhídrico al 37% (13 ml, 166 mmoles) a una disolución agitada de 1-[4-(metiltio)fenil]-2-nitropropan-1-ol (2,14 g, 9,41 mmoles) en EtOH (60 ml) y agua (30 ml). Se añadió lentamente en pequeñas porciones cinc en polvo (3,7 g, 56,6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas a +70°C. La mezcla se filtró para eliminar los restos de cinc sólido y se concentró hasta 1/3 de su volumen mediante evaporación, se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con éter (125 ml). La fase acuosa ácida se hizo básica usando disolución (ac.) de KOH, y la suspensión formada se extrajo con éter (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó adicionalmente y se separó en sus dos pares diastereómeros racémicos mediante HPLC.

10 Una pequeña muestra de cada par se disolvió en DCM/THF y se trató con 1 eq. en moles de 1-1'-carbonildiimidazol y se cicló a la oxazolidinona correspondiente, que se aisló y se analizó mediante RMN. Comparando los desplazamientos y las constantes de acoplamiento con valores bibliográficos de oxazolidinonas preparadas a partir de norefedrinas con estereoquímica conocida (Tetrahedron assym, 1993, vol. 4. n° 12, p. 2513-2516 & Org. Lett, 2005, 7, 13, 2755-2758), se determinó la estereoquímica relativa de los racematos obtenidos.

El análisis de pureza del compuesto del subtítulo se realizó usando una columna Xterra® C18, 5 µm, 3,0 x 100 mm, 20 min., gradiente de 10% de MeCN en 15 mM de NH₃/agua hasta 100% de MeCN, 1 ml/min., UV = 254 nm.

15 Se obtuvo el compuesto racémico del subtítulo **27b-eritro**:

Rendimiento 243 mg (13%)

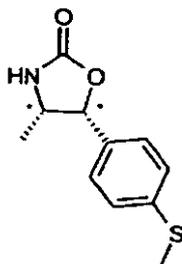
HPLC: Rt = 3,9 min. 99,3% d.e.

APCI-MS m/z: 198,2 [MH⁺].

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,22 (m, 4H), 5,14 (vbrs, 1H, -OH), 4,28 (d, J =4,78Hz, 1H), 3,26 (vbrs, 3,3H - NH₂+agua), 2,86 (brm, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,84 (d, J =6,37Hz, 1H)

El material anterior se cicló a la oxazolidinona racémica correspondiente:

(4R*,5S*)-4-metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

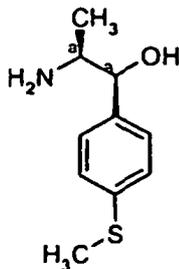


HPLC: Rt = 6,27 min. 100% d.e.

25 APCI-MS m/z: 223,9 [MH⁺].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 4H), 5,68 (d, J =7,83Hz, 1H), 5,45 (brs, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,83 (d, J =6,63Hz, 3H).

(1RS,2RS)-2-amino-1-(4-(metiltio)fenil]propan-1-ol (**27b-treo**)



a = mezcla relativa

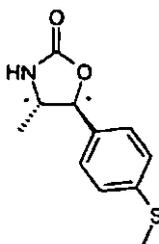
Aislado como el isómero eluido en segundo lugar mediante la separación de los diastereómeros de 2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol como se describe para **27b-eritro**. Rendimiento 418 mg (22%) HPLC: Rt=4,5 min. 96,4% d.e.

APCI-MS m/z: 198,2 [MH⁺].

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,21 (m, 4H), 5,22 (vbrs, 1H, -OH), 4,07 (brd, 1H), 2,75 (brm, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,51 (vbrs, 2H, -NH₂), 0,76 (brd, 3H)

El material anterior se cicló a la oxazolidinona racémica correspondiente:

(4R*,5R*)-4-metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona.

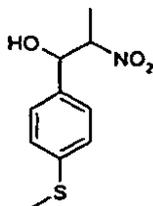


10 HPLC: Rt = 6,41 min. 100% d.e.

APCI-MS m/z: 224,0 [MH⁺].

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (m, 4H), 5,59 (brs, 1H), 5,01 (d, J = 7,43Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,11 Hz, 3H)

1-[4-(metiltio)fenil]-2-nitropropan-1-ol (**27c**)



15

Se añadió 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiclo-[3.3.3]undecano (395 mg, 1,3 mmoles) en nitroetano (8 ml) a una suspensión agitada de MgSO₄ libre de agua (3,5 g) y 4-(metiltio)benzaldehído (2 g, 13,1 mmoles) en nitroetano (8 ml) a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se agitó toda la noche, se diluyó con éter y se filtró a través de un tapón de sílice corto que se lavó con éter. Se eliminaron los disolventes mediante evaporación, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0% de EtOAc hasta 30% de EtOAc en heptano. El producto se obtuvo como un aceite que cristalizó al dejar reposar. LC/MS y GC/MS no dieron ninguna m/z correspondiente a la masa deseada. La RMN apoyó la estructura y mostró una mezcla diastereomérica de 10:19. Rendimiento 2,4 g (81%)

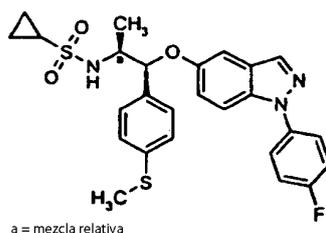
20

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (m, 4H), 5,36 (d, J=3,74 Hz, 0,35H), 5,00 (d, J=9 Hz, 0,65H), 4,81-4,63 (m, 1H), 2,51+2,50 (s+s, total 3H), 2,39 (vbrs, 1H), 1,52 (d, J=6,84 Hz, 1,02H), 1,33 (d, J=6,84 Hz, 1,98H)

25

Ejemplo 28

N-[[(1*RS*,2*RS*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]]ciclopropanosulfonamida



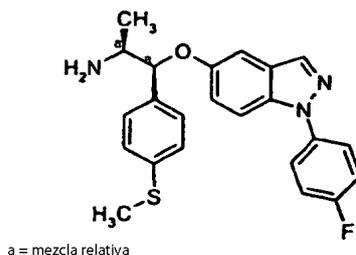
La mezcla racémica de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (**28a**, 32 mg, 0,06 mmoles) se disolvió en THF (2 ml). Se añadió en porciones durante un período de 3 horas N-etildiisopropilamina (0,285 ml, 1,7 mmoles) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,069 ml, 0,68 mmoles) en exceso. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se paralizó mediante adición de agua y se purificó mediante HPLC. Las fracciones con producto se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Se realizó HPLC quirral usando una columna Chiralpak IB™, 150 x 0,46 mm, 15% de EtOH en iso-hexano, 0,5 ml/min., UV = 254 nm. Se observaron dos picos en una relación 1:1. Rendimiento 9 mg (29%)

HPLC quirral: dos picos, relación 1:1, Rt = 30,07 + 35,59 min.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (d, 1H), 7,78-7,64 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,30-7,13 (m, 5H), 5,25 (d, J = 5,57Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,77Hz, 3H), 0,90-0,81 (m, 4H).

APCI-MS m/z: 512,1 [MH⁺].

(1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (**28a**)

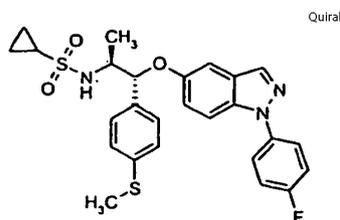


El compuesto racémico del subtítulo se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

Partiendo de (1R,2S)-2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol racémico (**27b-treo**, 46 mg, 0,23 mmoles), 1-(fluorofenil)-5-yodoindazol (95 mg, 0,28 mmoles), CuI (5 mg, 0,03 mmoles), Cs₂CO₃ (163 mg, 0,5 mmoles) en butironitrilo (0,5 ml) a +125°C toda la noche. Después del tratamiento y purificación mediante HPLC, el compuesto del subtítulo se aisló como la sal del ácido trifluoroacético, no se llevó a cabo RMN de este material, se usó LC/MS para la identificación y todo el material obtenido se usó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento 32 mg (26%) APCI-MS m/z: 408,2 [MH⁺ - TFA]

Ejemplo 29

N-[[1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi]-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida.



Se disolvió (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (**29a**, 100 mg, 0,24 mmoles) en MeCN (3 ml), se añadió trietilamina (0,104 ml, 0,75 mmoles) seguido de la adición de cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,025 ml, 0,25 mmoles). La reacción se siguió mediante LC/MS. Después de 1 hora aproximadamente se detectó una conversión del 50%, se añadieron más reactivos de cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,025 ml, 0,25 mmoles) y trietilamina (0,07 ml, 0,50 mmoles) en un intento para incrementar la conversión, sin ningún éxito. La reacción se paralizó mediante adición de NH₄Cl saturado (ac.) y se concentró. El

material residual se purificó mediante HPLC, las fracciones recogidas se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Se realizó HPLC quiral usando una columna Chiralpak IB™, 150 x 0,46 mm, 15% de EtOH en iso-hexano, 0,5 ml/min., UV = 254 nm, un pico principal a 32,39 min. (99,7%) y un pico secundario a 30,69 min. (0,3%).

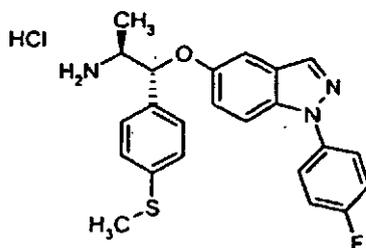
5 Rendimiento 48 mg (39%).

HPLC quiral: Rt = 32,39 min., 99,4% e.e.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16 (d, 1H), 7,79-7,66 (m, 3H), 7,45-7,30 (m, 5H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 5,28 (d, J = 4,34Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 0,89-0,81 (m, 4H)

APCI-MS m/z: 512,2 [MH⁺].

10 *Hidrocloruro de (1R,2S)-1-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-[4-(metiltio)fenil]propan-2-amina (29a)*



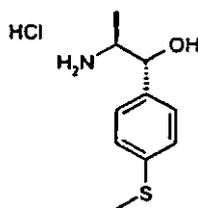
El compuesto del subtítulo se preparó como se describe en el Ejemplo 1:

15 (1R,2S)-2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol (595 mg, 3 mmoles), 1-(fluorofenil)-5-yodoindazol (913 mg, 2,7 mmoles), CuI (28 mg, 0,15 mmoles), Cs₂CO₃ (1,95 g, 6 mmoles) en butironitrilo (5 ml) y tolueno (2 ml) a +125°C durante 6 horas. Después del tratamiento y purificación mediante HPLC, el compuesto del subtítulo se aisló como la sal de hidrocloruro mediante adición de disolución 6-7 N de HCl/2-propanol y evaporaciones repetidas a partir de MeCN para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido beige. Rendimiento 300 mg (25%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (brs, 3H), 8,20 (d, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,45-7,24 (m, 7H), 7,14 (d, 1H), 5,69 (d, J = 2,92 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,19 (d, 3H).

20 APCI-MS m/z: 408,0 [MH⁺-HCl]

Hidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-[4-(metiltio)fenil]propan-1-ol (29b)



El compuesto del subtítulo se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Jingjun Yin et. al. J. Org. Chem. 2006, 71, 840-843.

25 Una mezcla de 1-(4-(metiltio)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (**29c**, 2,7 g, 9,14 mmoles), isopropóxido de aluminio (0,373 g, 1,83 mmoles) y 2-propanol (7,75 ml, 100,54 mmoles) en tolueno (11,5 ml) se calentó a +50°C en argón durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió EtOAc (100 ml) y HCl 0,5N (60 ml), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar 2,65 de producto bruto como un sólido incoloro.

30 El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, un gradiente de 10% de EtOAc hasta 30% de EtOAc en heptano, seguido de concentración final isocrática hasta que todo el producto se hubo eluído. Se obtuvieron 2,18 g del compuesto intermedio del subtítulo protegido con BOC como un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 180,1, 198,1, 224,1 [MH⁺-BOC-agua, MH⁺-BOC, MH⁺-tBu-agua]. El material obtenido se disolvió en EtOAc (50 ml) y se trató con HCl 1,5 M en EtOAc (40 ml, 60,00 mmoles) a +70°C durante 90 minutos. Los

disolventes se eliminaron mediante evaporación, y el residuo sólido se suspendió en EtOAc (30 ml) y Et₂O (100 ml), la sal se recogió mediante filtración y se lavó con éter (50 ml). Rendimiento 1,68 g (78% rendimiento)

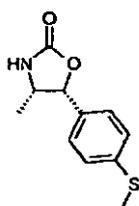
APCI-MS m/z: 198,1 [MH⁺]

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,05 (brs, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,02 (d, J=4,24Hz, 1H), 4,89 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 0,94 (d, 3H)

Una muestra del material anterior se cicló a la oxazolidinona correspondiente con 1 eq. en moles de 1-1'-carbonildiimidazol y trietilamina en DCM.

10 Mediante análisis de RMN y comparando los desplazamientos y constantes de acoplamiento con los valores bibliográficos de oxazolidinonas preparadas a partir de norefedrinas con estereoquímica conocida (Tetrahedron *assym*, 1993, vol. 4. n° 12, p. 2513-2516 & *Org. lett*, 2005, 7, 13, 2755-2758), se determinó la estereoquímica relativa, y consecuentemente la estereoquímica absoluta del compuesto del subtítulo.

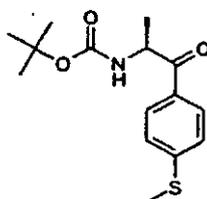
(4S,5R)-4-metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona.



APCI-MS m/z: 224,0 [MH⁺]

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (d, 2H, Ar-H), 7,22 (d, 2H), 5,77 (brs, 1H, -NH), 5,68 (d, J=7,96 Hz, 1H, PhCH), 4,19 (m, 1H, -CH(Me)-), 2,50 (s, 3H, Ar-SCH₃), 0,83 (d, J=6,5 Hz, 3H, -CH₃) ppm.

1-(4-(metiltio)fenil)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (29c)



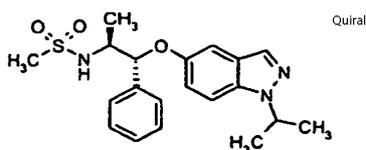
20 Se suspendió 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (2,32 g, 9,99 mmoles) en THF seco (20 ml) y se volvió inerte con argón. La suspensión se enfrió usando un baño de hielo/acetona a -15 hasta -10°C, y se cargó lentamente con disolución 2,0M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (4,74 ml, 9,49 mmoles). Tras la adición se obtuvo una disolución transparente, se añadió lentamente a esta disolución bromuro de 4-tioanisolmagnesio 0,5M en THF (24 ml, 12,00 mmoles), y tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se paralizó vertiéndola en HCl 1 N (100 ml), y se añadió EtOAc (250 ml) a la mezcla. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, y las fases acuosas se volvieron a extraer con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice. Se usó un gradiente de disolvente. 100% de heptano hasta 50% de heptano/DCM + 5% de MeOH, y después se mantuvo a una relación de disolvente final hasta que el producto eluyó. Las fracciones con producto se combinaron, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 2,7 g (92%)

LC/MS (APCI): (M+1)=295,9

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,89 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,21 (d, 3H) APCI-MS m/z: 295,9, 195,9 [MH⁺, MH⁺-BOC]

Ejemplo 30

35 *N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]metanosulfonamida*

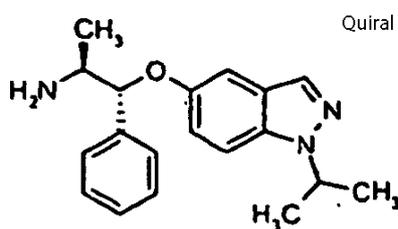


El compuesto del título se preparó a partir de (1R,2S)-1-[(1-isopropil-1H-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**30b**, 31 mg, 100 μ moles) y cloruro de metanosulfonilo (34 mg, 300 μ moles) como se describe en el Ejemplo 2b. Rendimiento 28 mg (72%).

5 APCI-MS: m/z 388 [MH⁺]

RMN ¹H (400 MHz, d₆-acetona) δ 7,75 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,88 (septete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,47 (dd, *J* = 6,7, 3,5 Hz, 6H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

(1R,2S)-1-[(1-isopropil-1H-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**30b**)



10

Una mezcla de 5-yodo-1-isopropil-1H-indazol (**30c**, 461 mg, 1,26 mmoles), (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol (286 mg, 1,89 mmoles), yoduro de cobre (I) (25 mg, 130 μ moles), y carbonato de cesio (1,45 g, 3,8 mmoles) en butironitrilo (5 ml) se agitó a 125°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, el material inorgánico se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. Las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol). Rendimiento 200 mg (51%) de un aceite marrón.

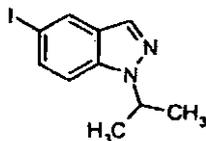
15

APCI-MS: m/z 310 [MH⁺]

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O/TFA) δ 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,03 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,86 (septete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,15 (quintete, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,41 (dd, *J* = 6,4, 5,5 Hz, 6H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

20

5-yodo-1-isopropil-1H-indazol (**30c**)



25

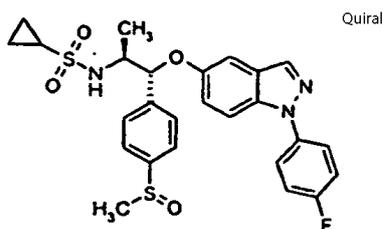
Una mezcla de 5-yodo-1H-indazol (488 mg, 2 mmoles), bromuro de isopropilo (244 mg, 2 mmoles), y KOtBu (336 mg, 3 mmoles) en DMF seca (4 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), y se secó con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente, y la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del subtítulo (298 mg, 52%) junto con 5-yodo-2-isopropil-2H-indazol (227 mg, 40%).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (septete, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). APCI-MS: m/z 287 [MH⁺]

Ejemplo 31

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsufinilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida



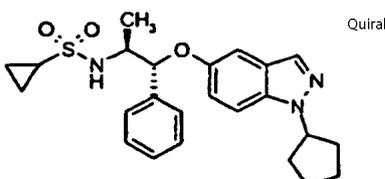
Se disolvió *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida (**29**, 20,5 mg, 0,04 mmoles) en DCM (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (70-75%) (10 mg, 0,04 mmoles) disuelto en DCM (0,1 ml). La reacción se agitó durante 30 min., se paralizó mediante adición de disolución al 10% de Na₂SO₃ (0,5 ml). La purificación mediante HPLC y la liofilización de las fracciones con producto dio el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 17 mg (80%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (d, 1H), 7,78-7,58 (m, 7H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,40 (d, *J*=4,51 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,90-0,80 (m, 4H)

APCI-MS *m/z*: 528,1 [MH⁺]

Ejemplo 32

N-[(1*R*,2*S*)-1-(1-ciclopentilindazol-5-il)oxi-1-fenilpropan-2-il]ciclopropanosulfonamida

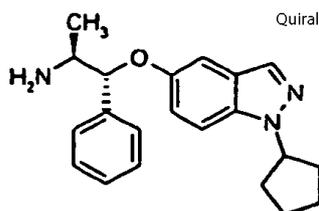


El compuesto del título se preparó a partir de (1*R*,2*S*)-1-[(1-ciclopentil-1*H*-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**32b**, 17 mg, 51 μmoles) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (34 mg, 153 μmoles) como se describe en Ejemplo 2b. Rendimiento 10 mg (45%).

RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-acetona) δ 7,73 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,06 (quintete, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 - 0,83 (m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 440 [MH⁺]

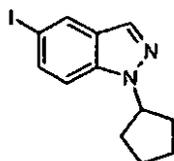
(1*R*,2*S*)-1-[(1-ciclopentil-1*H*-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**32b**)



Preparada a partir de 1-ciclopentil-5-yodo-1*H*-indazol (**37c**, 158 mg, 500 μmoles) como se describe durante **30b**. Rendimiento 34 mg (20%).

APCI-MS: *m/z* 336 [MH⁺]

1-Ciclopentil-5-yodo-1*H*-indazol (**32c**)



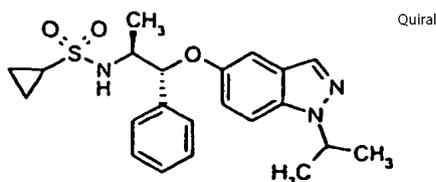
Una mezcla de 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (500 mg, 2 mmoles), ciclopentilhidrazina (273 mg, 2 mmoles), y carbonato de cesio (1,91 g, 5 mmoles) en NMP (5 ml) se agitó a 100°C toda la noche. , se añadieron KOtBu (560 mg, 5 mmoles) y DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 150°C durante 5 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua (3 x 50 ml), y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó un residuo, que se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y el material insoluble se eliminó mediante filtración. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (n-heptano/acetato de etilo) proporcionó un aceite amarillo, 158 mg (25%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H, parcialmente cubierto con la señal del disolvente), 4,95 (quintete, J = 7,4 Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 313 [MH⁺]

Ejemplo 33

N-[(1*R*,2*S*)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida



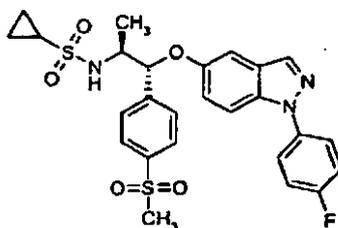
El compuesto del título se preparó a partir de (1*R*,2*S*)-1-[(1-isopropil-1*H*-indazol-5-il)oxi]-1-fenilpropan-2-amina (**30b**, 31 mg, 100 μmoles) y cloruro de ciclopropanolsulfonilo (42 mg, 300 μmoles) como se describe en el Ejemplo 2b. Rendimiento 33 mg (80%).

RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-acetona) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,88 (septete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 6,6, 3,8 Hz, 6H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01-0,83 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 414 [MH⁺]

Ejemplo 34

N-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida.



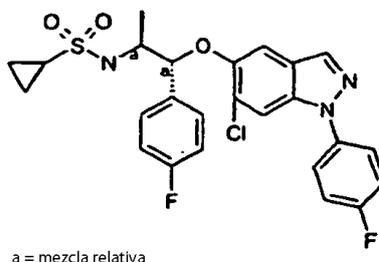
Se disolvió *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida (**29**, 19 mg, 0,037 mmoles) en ácido acético (1,5 ml), se añadió H₂O₂ al 35% (1 ml), y la mezcla se agitó a +60°C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se purificó mediante HPLC. Las fracciones recogidas que contienen el producto deseado se liofilizaron. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento 16 mg (57%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,17 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,78-7,65 (m, 5H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,45 (d, *J*=4,51 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,90-0,80 (m, 4H)

APCI-MS *m/z*: 544,1 [MH⁺]

Ejemplo 35

- 5 *N*-[(1*RS*,2*SR*)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida

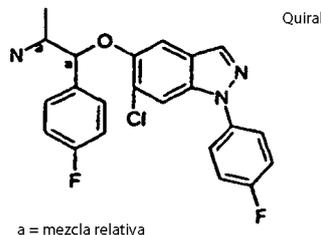


Preparada según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 partiendo de (1*RS*,2*SR*)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**35a-rac-2**, 55 mg, 0,13 mmoles) y cloruro de ciclopropilsulfonilo (42 μl, 0,4 mmoles). Rendimiento: 2 mg (3%).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (td, *J* = 8,7, 3,8 Hz, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 12,4, 8,5, 3,7 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,48 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,90 (dt, *J* = 11,5, 6,8 Hz, 1H), 2,39 (tt, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,03 - 0,99 (m, 2H), 0,92 - 0,87 (m, 2H).

APCI-MS: 518 *m/z* [MH⁺]

- 15 1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**35a**)



Se mezclaron 1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)acetona (500 mg, 1,21 mmoles), acetato de amonio (**35b**, 934 mg, 12,11) y cianoborohidruro en un soporte polimérico (1,82 g, 3,63 mmoles) en metanol (3 ml), y se calentaron en micro a 140°C durante 10 min. La mezcla se concentró y se trató con NaHCO₃ y DCM. La fase orgánica se concentró, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano, seguido de EtOAc/metanol). Los diastereómeros se separaron en HPLC preparativa (columna Kromasil, agua tamponada con 2 g de NH₄OAc/l, pH ajustado a 5,5 con HOAc, y MeCN, 25%-75%) para dar el isómero *syn* (*RS*,2*RS*)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**35a-rac-1**) como el primer isómero eluido (asignación mediante RMN ¹H).

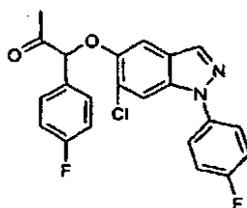
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (tt, *J* = 4,6, 2,3 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 12,0, 1,9 Hz, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). APCI-MS: 414 *m/z* [MH⁺].

El isómero *anti* (1*RS*,2*SR*)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**35a-rac-2**) eluyó en segundo lugar.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 20,8, 3,4 Hz, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 5,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,46 (dt, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

APCI-MS: 414 *m/z* [MH⁺].

1-[[6-cloro-1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-il]oxi]-1-(4-fluorofenil)acetona (**35b**)

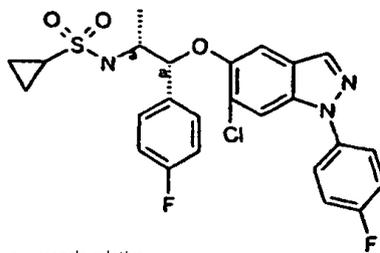


5 Se enfrió hasta 0°C 4-fluorofenilacetona (388 μ l, 2,9 mmoles) en DCM (12 ml) y se añadió bromo (672 mg, 2,9 mmoles) lentamente. La mezcla se agitó durante 30 min., y después se concentró a vacío. El intermedio bruto se añadió a una mezcla de 6-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ol, preparación descrita en el caso 102561, ejemplo 4, (762 mg, 2,9 mmoles) y carbonato de potasio (804 mg, 5,8 mmoles) en THF (12 ml). La mezcla se agitó durante 4 h, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano, producto eluido a 40% de EtOAc) para dar el compuesto del título (1,06 g, 88%).

APCI-MS: 413 m/z [MH⁺].

Ejemplo 36

10 *N-[(1RS,2RS)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida*



a = mezcla relativa

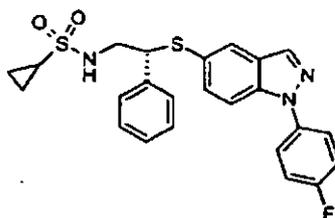
Preparada según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 partiendo de (1RS,2SR)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina (**35a-rac-1**, 35 mg, 0,08 mmoles) y cloruro de ciclopropilsulfonilo (27 μ l, 0,25 mmoles). Rendimiento: 2 mg (5%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (td, *J* = 8,7, 4,1 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,8, 5,4 Hz, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 15,6, 5,3, 3,3 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,04 (dt, *J* = 12,0, 6,8 Hz, 1H), 2,52 (tt, *J* = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,05 - 0,90 (m, 4H).

APCI-MS: 518 m/z [MH⁺]

Ejemplo 37

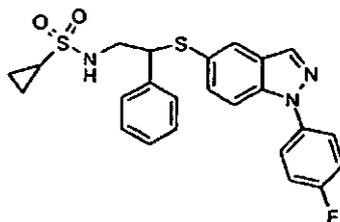
20 *(R)-N-[2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfanil-2-feniletil]ciclopropanosulfonamida*



La mezcla racémica de *N*-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-2-metil-1-fenilpropan-2-il)ciclopropanosulfonamida (**37-rac**, 10 mg) se separó en una columna Thales SFC, Chiralpak IA (74% CO₂, 26% de MeOH) recogiendo el primer pico que elúa. Rendimiento: 4 mg (40%).

25 APCI-MS: m/z 376,2 [MH⁺]

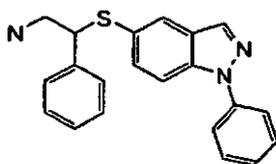
El análisis quiral se realizó usando una columna CHIRALPAK® IB, 150 x 0,46 mm, 26% de MeOH/74% de CO₂, 3,5 ml/min., UV = 254 nm: >98%ee, Rt = 6,78 min.

N-(2-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-2-feniletil)ciclopropanosulfonamida (**37a**)

5 Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (7 μ l, 0,068 mmoles) a 2-fenil-2-(4-p-tolil-1H-indazol-5-iloxi)-etilamina (**37b**, 0,01 g, 0,027 mmoles), trietilamina (15 μ l, 0,11 mmoles) en MeCN (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se concentró, se diluyó con NaHSO₄ al 10% (ac.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHSO₄ al 10% (ac.). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC. Rendimiento 12 mg (95%).

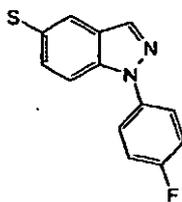
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 3H), 7,31 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H), 4,43 (t, *J* = 22,1 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,41 (m, 1H), 0,78 (s, 4H).

10 APCI-MS: m/z 468 [MH⁺]

2-(1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-2-fenil-etilamina (**37b**)

15 Se agitaron 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-tiol (**37c**, 0,068 g, 0,28 mmoles), (E)-(2-nitrovinil)bencono (0,055 g, 0,37 mmoles) y DMAP (cantidad cat.) en THF (5 ml) a 70°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y la mezcla se repartió entre agua/EtOAc. La fase orgánica se secó y se evaporó a presión reducida. A esta mezcla se añadieron EtOH (5 ml), agua (3 ml), HCl conc. (1 ml) y Zn (0,26 g), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (15 ml), y el EtOH se evaporó. El pH de la mezcla se ajustó a pH 10 con NaOH (5N, ac.) y se extrajo con EtOAc (3*25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron, el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación se realizó mediante HPLC. Rendimiento 0,010 g (10%).

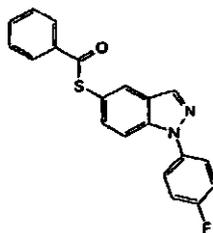
20 APCI-MS: m/z 364 [MH⁺]

1-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-tiol (**37c**)

25 A benzotioato de S-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-ilo (**37d**, 0,046 g, 0,13 mmoles) en metanol (3 ml), se añadió carbonato de potasio (0,011 ml, 0,20 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Después se añadió agua, HCl 1N (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2*20 ml), se secó, se evaporó y después se purificó sobre HPLC. Las fracciones relevantes se recogieron, se liofilizaron y se analizaron mediante LC/MS.

APCI-MS: m/z 245 [MH⁺]

Benzotioato de S-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il (**37d**)

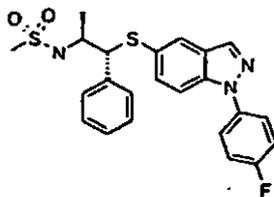


5 A una disolución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (0,224 g, 0,66 mmoles), ácido tiobenzoico (0,093 ml, 0,79 mmoles), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (0,031 g, 0,13 mmoles) y *N,N*-diisopropilamina (0,220 ml, 1,32 mmoles) en tolueno (2,5 ml) se añadió yoduro de cobre(I) (2,245 μ l, 0,07 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 110C O/N. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó y después se purificó sobre HPLC. Las fracciones relevantes se recogieron, y se liofilizaron para dar 45 mg (20%) de producto, que se analizó mediante LC/MS.

APCI-MS: m/z 349 [MH^+]

Ejemplo 38

10 *N*-((1*R*,2*S*)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio)-1-fenilpropan-2-il)metanosulfonamida

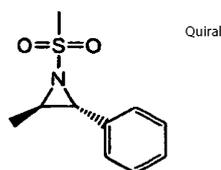


15 A (2*R*,3*R*)-2-metil-1-(metilsulfonyl)-3-fenilaziridina (**38a**, 0,03 g, 0,14 mmoles) en THF (4 ml) se añadió 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-tiol (**37c**, 0,038 g, 0,16 mmoles) e hidruro de sodio (5,11 mg, 0,21 mmoles) en un baño de hielo con agitación. El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó, y la mezcla se purificó sobre HPLC. Rendimiento 0,007 g (11%).

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,19 (m, 2H), 4,42 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 456 [MH^+]

20 (2*R*, 3*R*)-2-Metil-1-(metilsufonil)-3-fenilaziridina (**38a**)



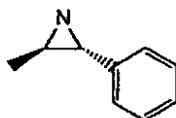
25 A (2*R*,3*R*)-2-metil-3-fenilaziridina (**38b**, 0,08 g, 0,60 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropil-metilamina (0,219 ml, 1,32 mmoles), y la mezcla de reacción se enfrió hasta $-10^\circ C$ antes de añadir cloruro de metanosulfonylo (0,051 ml, 0,66 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min. a $-10^\circ C$ y después a temperatura ambiente durante 1 h. La muestra bruta se añadió a una columna Chromasil C18 y se eluyó con 35-70% de MeCN/ H_2O , 20 min.

Rendimiento 0,055 g (43%).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 (m, 5H), 3,72 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 253,1 [MH^+]

30 (2*R*, 3*R*)-2-Metil-3-fenilaziridina (**38b**)



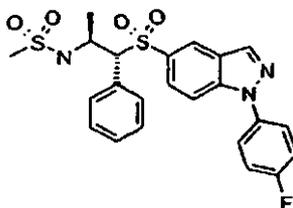
A (1R,2S)-(-)-norefedrina (1 g, 6,61 mmoles) en THF (20 ml), se añadieron trifetilfosfina (1,98 ml, 7,94 mmoles), azodicarboxilato de diisopropilo (1,401 ml, 7,27 mmoles) y trietilamina (2,6 ml, 18,8 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó, y el material bruto se purificó sobre sílice eluyendo con heptano/EtPac 1+4 hasta EtOAc 100% y EtOAc/MeOH 95+5%, las fracciones que contienen producto se recogieron, dando 2,5 g de un sólido que contiene un montón de P(Ph)₃O según LC/MS. Este sólido se agitó en hexano (50 ml) O/N y después se filtró a través de una almohadilla de Celite 545 dando 0,6 g de un aceite.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (m, 5H), 2,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,45 (d, J = 5,5 Hz, 3H)

APCI-MS m/z 134,1 [MH⁺]

Ejemplo 39

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-iltio]sulfonil-1-fenilpropan-2-il]metanosulfonamida



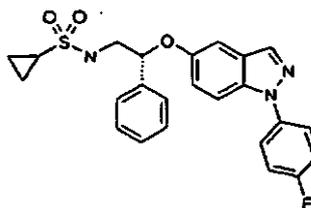
Se disolvió N-((1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iltio]-1-fenilpropan-2-il)metanosulfonamida (Ejemplo 38, 3,00 mg, 6,59 μmoles) en H₂O₂ (0,5 ml, 16,32 mmoles) y ácido acético (0,5 ml), y se agitó a 50°C durante 120 min. Después de eliminar los disolventes, la mezcla se purificó sobre HPLC. Rendimiento 0,0015 g (46%)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (q, J = 4,6 Hz, 3H), 7,56 (m 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 505 [MH⁺+18]

Ejemplo 40

N-[(2R)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida



Preparada según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a partir de [(1R)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-etan-2-amina (40a, 31 mg, 0,09 mmoles) y cloruro de ciclopropilsulfona (28 μl, 0,27 mmoles). Rendimiento: 10 mg (25%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 4H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,41 (dd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 3,61-3,47 (m, 2H), 2,51 (tt, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 1,06-0,90 (m, 4H).

APCI-MS: 452 m/z [MH⁺]

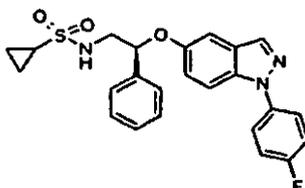
[(1R)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-etan-2-amina (40a)

Preparada a partir de (1R)-1-fenil-etan-2-amina (294 mg, 2,15 mmoles) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodindazol (484 mg, 1,43 mmoles) según el protocolo para **1a**. Rendimiento: 125 mg (17%).

APCI-MS: 348 m/z [MH⁺]

Ejemplo 41

5 *N*-[(2S)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida



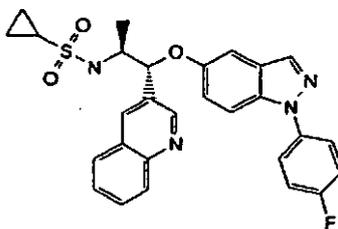
Preparada según el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a partir de [(1S)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-etan-2-amina (**41a**, 31 mg, 0,09 mmoles) y cloruro de ciclopropilsulfona (28 μ l, 0,27 mmoles). Rendimiento: 22 mg (54%).

10 [(1S)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-etan-2-amina (**41a**)

Preparada a partir de (1S)-1-fenil-etan-2-amina (294 mg, 2,15 mmoles) y 1-(4-fluorofenil)-5-yodindazol (484 mg, 1,43 mmoles) según el protocolo para **1a**. Rendimiento: 175 mg (23%). APCI-MS: 348 m/z [MH⁺]

Ejemplo 42

N-((1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(quinolin-3-il)propan-2-il)ciclopropanosulfonamida.



15

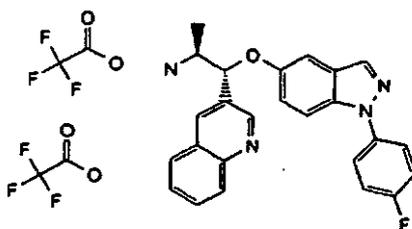
Se disolvió bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(quinolin-3-il)propan-2-amina (**42a**, 65 mg, 0,10 mmoles) en THF (1,5 ml), se añadió trietilamina (75 μ l, 0,54 mmoles) seguido de cloruro de ciclopropanosulfonilo (15 μ l, 0,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, después de 1,5 horas se añadió otra porción de trietilamina (75 μ l, 0,54 mmoles) y cloruro de ciclopropanosulfonilo en exceso (50 μ l, 0,49 mmoles). La mezcla de reacción se dejó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante evaporación, y el material residual se purificó mediante HPLC. Rendimiento 18 mg (34%).

20

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,99 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80-7,66 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,48-7,22 (m, 5H), 5,53 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 0,89-0,74 (m, 4H).

APCI-MS m/z: 517 [MH⁺]

25 *Bis*(2,2,2-trifluoroacetato) de (1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)-1-(quinolin-3-il)propan-2-amina (**42a**)

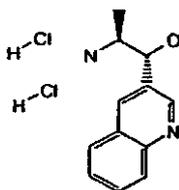


5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Partiendo de dihidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(quinolin-3-il)propan-1-ol (**42b**, 250 mg, 0,80 mmoles), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (340 mg, 1,01 mmoles), Cs₂CO₃ (1070 mg, 3,28 mmoles) y CuI (36 mg, 0,19 mmoles) en butironitrilo (4 ml), la vasija de reacción se cerró herméticamente y se inundó con argón, la suspensión resultante se agitó a +125°C durante 5 horas, la temperatura se disminuyó después hasta 100°C y la mezcla se agitó toda la noche 16 horas. El tratamiento y la purificación mediante HPLC proporcionaron el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo higroscópico. Rendimiento 200 mg (39%)

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,01 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,26 (brs, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,02 (t, 2H), 7,84-7,68 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 5,89 (d, J=3,32 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 1,26 (d, 3H)

10 APCI-MS m/z: 413,1[MH⁺ -2TFA]

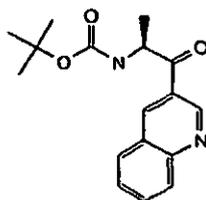
Dihidrocloruro de (1R,2S)-2-amino-1-(quinolin-3-il)propan-1-ol (42b)



15 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **29b**. Partiendo de 1-oxo-1-(quinolin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (**42c**, 1,6 g, 5,33 mmoles), isopropóxido de aluminio (0,68 g, 3,33 mmoles) y 2-propanol (4,5 ml, 59,16 mmoles) en tolueno (7 ml) agitado a +50°C en un tubo de reacción cerrado herméticamente inundado con argón durante 16 horas. El tratamiento y desprotección de la amina intermedia protegida con BOC proporcionó el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento 1,29 g (88%).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42-8,24 (m, 5H), 8,06 (t, 1H), 7,89 (t, 1H), 6,68 (vbrs, 1H), 5,28 (d, J=3,72 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,10 (d, 3H). APCI-MS m/z: 203 [MH⁺ -2HCl]

20 *1-oxo-1-(quinolin-3-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (42c)*



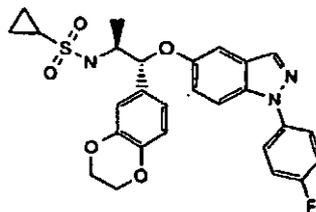
25 Se suspendió 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (2,5 g, 10,76 mmoles) en THF (5 ml) y se agitó a -10°C, se añadió disolución 2,0M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (5,4 ml, 10,80 mmoles) y se formó una disolución. A esta disolución se añadió una disolución de tri(3-quinolinil)magnesiato de litio en THF/hexano, preparada a partir de 3-bromoquinolina (1,471 ml, 10,81 mmoles) según el procedimiento descrito por Sylvain Dumouchel et al. en Tetrahedron 59 (2003) 8629-8640. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó toda la noche, 15 h. La mezcla de reacción, una disolución roja clara, se vertió lentamente en HCl 1M (ac.) enfriado con hielo (100 ml). Se añadió EtOAc (150 ml), y la mezcla se agitó durante unos pocos minutos, la fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc, las disoluciones de EtOAc combinadas se lavaron adicionalmente con NaHCO₃ saturado (ac.) y salmuera. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un gradiente de 0% hasta 40% de EtOAc en heptano. El material obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite pegajoso amarillo. Rendimiento 1,6 g (49%)

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,44 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 5,53 (brd, 1H), 5,42 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,47 (s, 9H).

35 APCI-MS m/z: 301,1 [MH⁺]

Ejemplo 43

N-((1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-il)ciclopropanosulfonamida

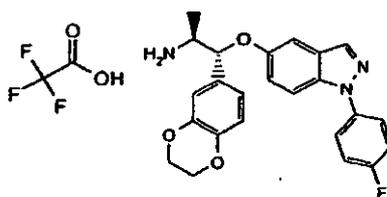


5 Se disolvieron (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**43a**, 102 mg, 0,24 mmoles) y DIPEA (170 μ l, 0,97 mmoles) en NMP (2 ml). Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (40 μ l, 0,39 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó para dar un residuo oleoso (residuos NMP). El material bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC. Rendimiento 80 mg (62%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,18 (d, 1H), 7,79-7,67 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,89-6,81 (m, 3H), 5,21 (d, 1H), 4,20 (s, 4H), 3,67 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 0,90-0,81 (m, 4H).

10 APCI-MS m/z: 524,1 [MH⁺]

Trifluoroacetato de (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-iloxi)propan-2-amina (**43a**)

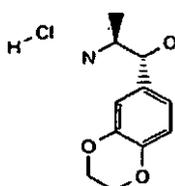


15 El compuesto del subtítulo se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Partiendo de hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propan-1-ol (**43b**, 1,46 g, 5,94 mmoles), 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-indazol (2,4 g, 7,10 mmoles), carbonato de cesio (5,8 g, 17,80 mmoles) y CuI (0,23 g, 1,21 mmoles) en butironitrilo (18 ml). El tubo de reacción se tapó y se inundó con argón, la mezcla de reacción se agitó a +100°C durante 16 horas. La purificación final se realizó mediante HPLC. Rendimiento 1,16 g (36%)

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, 1H), 8,13 (brs, 3H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,94-6,82 (m, 3H), 5,51 (d, J=3,32 Hz, 1H); 4,21 (s, 4H), 3,68 (m, 1H), 1,17 (d, 3H)

APCI-MS m/z: 420,1 [MH⁺-TFA]

Hidrocloreto de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propan-1-ol (**43b**)



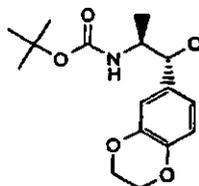
25 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **29b**. Partiendo de 1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (**43c**, 3,76 g, 12,23 mmoles), 2-propanol (12 ml, 157,75 mmoles) e isopropóxido de aluminio (0,5 g, 2,45 mmoles) en tolueno (22 ml) agitados a +50°C en argón durante 16 horas. Tratamiento y purificación mediante cromatografía ultrarrápida. EtOAc:hexano (1:2) como eluyente proporcionó 3,19 g (84%) del compuesto del subtítulo intermedio protegido con BOC. APCI-MS m/z: 236, 210, 192, compuesto no estable en el sistema LC/MS.

30 La desprotección del grupo BOC proporcionó el compuesto del subtítulo como una sal higroscópica. Rendimiento 2,10 g (70%)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (brs, 3H), 6,87-6,75 (m, 3H), 5,93 (brd, 1H), 4,79 (brt, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,32 (m, 1H), 0,95 (d, 3H).

APCI-MS m/z: 210 [MH^+ -HCl]

1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (43c)



5

Se añadió cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (6,5 ml, 13,00 mmoles) a una suspensión de 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (3 g, 12,92 mmoles) en THF (30 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . Se añadió bromuro de (2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)magnesio 0,7M en THF (20 ml, 14,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas.

10

Se enfrió HCl 1N (300 ml) en un baño de hielo hasta $+10^\circ\text{C}$, la mezcla de reacción se vertió en la disolución acuosa ácida y se extrajo con TBME = terc-butil metil éter. El éter se lavó con agua, con salmuera y se secó (Na_2SO_4). La filtración y evaporación de los disolventes produjo un producto bruto como un aceite ligeramente amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando TBME:heptano = 1:2 como eluyente.

Rendimiento 3,76 g (95%) como un aceite/goma pegajoso ligeramente amarillo.

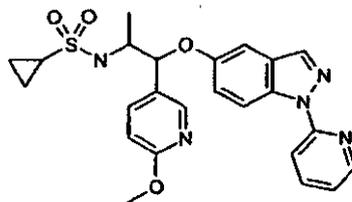
15

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,19 (d, 3H).

APCI-MS m/z: 208 [MH^+ -BOC]

Ejemplo 44

N-{1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico



20

A una disolución agitada de 1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[(1-(piridin-2-il)indazol-5-il)oxi]propan-2-amina (50 mg, 130 μmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (44 μl), seguido de cloruro del ácido ciclopropanosulfónico (28 mg, 200 μmoles) y DMAP (1,6 mg, μmoles). La agitación se continuó durante 20 min. a temp. ambiente. La mezcla de reacción se vertió en disolución sat. de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano, después el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 24 mg como una mezcla racémica de dos diastereómeros (37%).

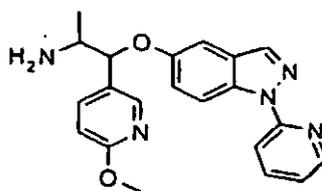
25

ESI+MS: m/z 480 [MH^+]

RMN ^1H (CDCl_3); δ = 8,74 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,24 (d, 0,5H), 8,20 (d, 0,5H), 8,01 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,66 (dd, 0,5H), 7,59 (dd, 0,5H), 7,21 (dd, 0,5H), 7,18 (dd, 0,5H), 7,13 (m, 1H), 7,0 (d, 0,5H), 6,98 (d, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 5,42 (d, 0,5H), 5,22 (d, 0,5H), 4,66 (d, 0,5H), 4,58 (d, 0,5H), 3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,43 (dddd, 0,5H), 2,18 (dddd, 0,5H), 1,45 (d, 1,5H), 1,33 (d, 1,5H), 1,20-0,78 (m, 4H).

30

1-[6-Metoxipiridin-3-il]-1-[(1-(piridin-2-il)indazol-5-il)oxi]propan-2-amina



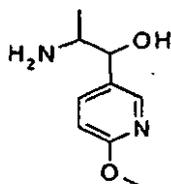
El compuesto del título se preparó esencialmente mediante el método descrito por Job y Buchwald: Org. Lett. 2002, 4 (21), 3703-3706.

5 Se suspendieron 5-yodo-1-(2-piridinil)indazol (2,82 g, 8,8 mmoles), 2-amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-2-ol (1,6 g, 8,8 mmoles, mezcla de diastereómeros), yoduro de cobre(I) (167 mg, 0,88 mmoles) y carbonato de cesio (5,72 g, 17,6 mmoles) en butironitrilo (6 ml) y tolueno (12 ml). La vasija de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 130°C durante tres días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de celita. Después, el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 1,2 g (36%) como una mezcla racémica de dos diastereómeros.

10 ESI+MS: m/z 376 [MH⁺]

RMN ¹H (CDCl₃); δ = 8,70 (d, 0,5H), 8,68 (d, 0,5H), 8,47 (d, 1H), 8,20 (d, 0,5H), 8,17 (d, 0,5H), 7,99 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,79 (ddd, 1H), 7,62 (dd, 0,5H), 7,59 (dd, 0,5H), 7,20 (dd, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,03 (d, 0,5H), 6,98 (d, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 5,08 (br., 0,5H), 4,91 (br., 0,5H), 3,91 (s, 3H), 3,50 (br., 3H), 1,24 (br., 1,5Hz, 1,11 (br., 1,5H).

2-Amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-2-ol



15

Se disolvió 1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitro-propan-1-ol (2,20 g, 10,37 mmoles) en metanol (410 ml) y se hidrogenó usando un reactor de hidrogenación H-Cube™ (THALES nanotechnology) equipado con un cartucho de Pd al 10%/C. El caudal se ajustó a 0,8 ml/min., temperatura 80°C y producción completa de hidrógeno a modo completo. Después de evaporar la disolución, los diastereómeros se pueden separar mediante HPLC preparativa (XTerra C₁₈, 19 x 50 mm) usando un gradiente de 5-30% de acetonitrilo en agua (+1% de NH₃) para dar el compuesto del subtítulo puro (448 mg, 24%).

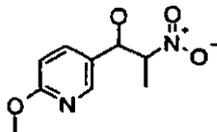
20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05 (1H, d); 7,63 (1H, dd); 6,76 (1H, d); 4,29 (1H, d); 3,82 (3H, s); 2,90 (1H, quintete); 0,87 (3H, d).

APCI-MS: m/z 183,0 [MH⁺].

25

1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitro-propan-1-ol

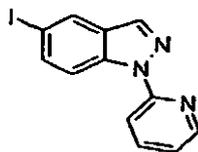


A un matraz de fondo redondo se añadió sulfato de magnesio anhidro (4,77 g, 40 mmoles) y nitroetano (15 ml). El matraz se vació y se llenó con argón. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente para obtener una suspensión homogénea antes de añadir 6-metoxinicotinaldehído (2,37 g, 18 mmoles en 5 ml de nitroetano). Después de agitar durante 5 min., se añadió 2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano,2,8,9-tris(1-metiletilo) (1082 mg, 3,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente antes de purificarla mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, heptano-acetato de etilo). Rendimiento 2,22 g, 58%.

30

APCI-MS: m/z 213,1 [MH⁺].

5-Yodo-1-(2-piridinil)indazol



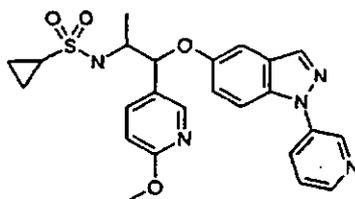
Se añadió carbonato de cesio (29,86 g, 91,6 mmoles) a una suspensión de 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (11,45 g, 45,8 mmoles) y 2-piridilhidrazina (5 g, 45,8 mmoles) en 230 ml de N-metilpirrolidona. La mezcla de reacción se agitó dos horas a temperatura ambiente. Después de comprobar que se había formado la hidrazona (RMN ^1H), la mezcla de reacción se calentó durante tres horas a 150°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y la suspensión marrón oscura se vertió en agua con hielo. Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 4,8 g (33%).

ES+MS: 322 (MH^+)

RMN ^1H (CDCl_3); δ = 7,18 (ddd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,84 (ddd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,66 (1H).

Ejemplo 45

N-{1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[(1-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico

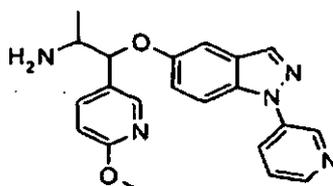


A una disolución agitada de 1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[1-(1-(piridin-3-il)indazol-5-il)oxipropan-2-amina (45 mg, 120 μmoles) en diclorometano (4,5 ml) se añadió trietilamina (40 μl), seguido de cloruro del ácido ciclopropanosulfónico (25 mg, 180 μmoles) y DMAP (1,5 mg, 12 μmoles). La agitación se continuó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en disolución sat. de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano, después el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 4 mg como una mezcla racémica de dos diastereómeros (7%).

ES+MS: m/z 480 [MH^+]

RMN ^1H (CDCl_3); δ = 9,03 (br., 1H), 8,60 (br., 1H), 8,24 (d, 0,5H), 8,20 (d, 0,5H), 8,07 (s, 0,5H), 8,06 (s, 0,5H), 8,03 (d, 1H), 7,66 (dd, 0,5H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (dd, 0,5H), 7,48 (ddd, 1H), 7,19 (dd, 0,5H), 7,16 (dd, 0,5H), 7,05 (d, 0,5H), 7,02 (d, 0,5H), 6,76 (d, 1H), 5,42 (d, 0,5H), 5,22 (d, 0,5H), 4,71 (d, 0,5H), 4,60 (d, 0,5H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 2,44 (dddd, 0,5H), 2,19 (dddd, 0,5H), 1,43 (d, 1,5H), 1,33 (d, 1,5H), 1,24 - 0,78 (m, 4H).

1-[6-Metoxipiridin-3-il]-1-[1-(1-(piridin-3-il)indazol-5-il)oxipropan-2-amina



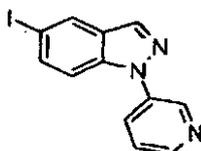
Se suspendieron 5-yodo-1-(3-piridinil)indazol (750 mg, 2,3 mmoles), 2-amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-2-ol (410 mg, 2,2 mmoles), yoduro de cobre(I) (42 mg, 0,22 mmoles) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,5 mmoles) en butironitrilo (2,4 ml) y tolueno (4,8 ml). La vasija de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 130°C durante 20 horas. Después, el

disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 254 mg (30%) como una mezcla racémica de dos diastereómeros.

ESI+MS: m/z 376 [MH⁺]

5 RMN ¹H (CDCl₃); δ = 9,01 (br., 1H), 8,57 (d, 1H), 8,19 (d, 0,5H), 8,17 (d, 0,5H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,46 (ddd, 1H), 7,18 (d, 0,5H), 7,14 (d, 0,5H), 7,05 (d, 0,5H), 7,02 (d, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 5,16 (d, 0,5H), 5,15 (d, 0,5H), 3,93 (s, 3H), 3,13 (dq, 0,5H), 3,11 (dq, 0,5H), 1,20 (d., 1,5H), 1,10 (d, 1,5H).

5-Yodo-1-piridin-3-il-1H-indazol



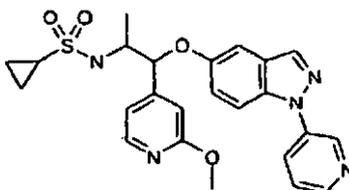
10 Se añadió carbonato de cesio (26,84 g, 82,38 mmoles) a una suspensión de 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (6,87 g, 27,46 mmoles) y dihidrocloruro de 3-piridilhidrazina (5 g, 27,46 mmoles) en 136 ml de N-metilpirrolidona. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de comprobar que la hidrazona se había formado (RMN ¹H), la mezcla de reacción se calentó durante cuatro horas a 160°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y la suspensión marrón oscura se vertió en 1000 ml de agua con hielo. Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 45 minutos, el producto precipitado se separó por succión vía un filtro de microfibra de vidrio, se lavó con agua y se secó en un evaporador a 45°C. Se obtuvieron 8,28 g (93,9%) del compuesto del título.

MS (CI⁺): m/z 322 (M⁺)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO [d₆]): δ = 7,62 (1H), 7,72 (2H), 8,20 (1H), 8,32 (1H), 8,49 (1H), 8,61 (1H), 9,01 (1H).

Ejemplo 46

20 *N*-{1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il)-1H-indazol-5-il]oxi]propan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico

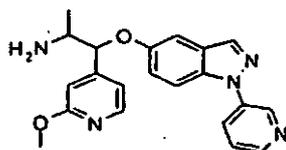


25 A una disolución agitada de 1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[1-(piridin-2-il)indazol-5-il]oxipropan-2-amina (41 mg, 110 μmoles) en diclorometano.(4 ml) se añadió trietilamina (36 μl), seguido de cloruro del ácido ciclopropanosulfónico (23 mg, 160 μmoles) y DMAP (1,3 mg, 11 μmoles). La agitación se continuó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en disolución sat. de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano, después el disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 4 mg (7,6%) como una mezcla racémica de un diastereómero.

ES+MS: m/z 480 [MH⁺]

30 RMN ¹H (CDCl₃); δ = 9,04 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,44 (dddd, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,21 (m, 1H), 1,01 (m, 3H).

1-[2-Metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il)indazol-5-il]oxipropan-2-amina

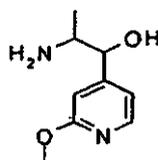


El compuesto del título se preparó esencialmente mediante el método descrito por Job y Buchwald: *Org. Lett.* 2002, 4 (21), 3703-3706.

5 Se suspendieron 5-yodo-1-(3-piridinil)indazol (750 mg, 2,3 mmoles), 2-amino-1-[6-metoxipiridin-3-il]propan-2-ol (410 mg, 2,2 mmoles), yoduro de cobre(I) (42 mg, 0,22 mmoles) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,5 mmoles) en butironitrilo (2,4 ml) y tolueno (4,8 ml). La vasija de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 130°C durante 20 horas. Después, el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 243 mg (30%) como una mezcla racémica de un diastereómero.

10 RMN ¹H (CDCl₃); δ = 9,01 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (dq, 1H), 1,27 (d, 3H).

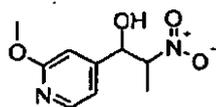
2-Amino-1-[2-metoxipiridin-4-il]propan-2-ol



15 Se añadió formiato de amonio (1,13 g, 18 mmoles) y paladio sobre carbón (10%, 175 mg) a una disolución de 1-(2-metoxipiridin-4-il)-2-nitropropan-1-ol (760 mg, 3,6 mmoles) en 17,5 ml de THF y 17,5 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró. Rendimiento 620 mg de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 95%.

RMN ¹H (CDCl₃); δ = 8,11 (d, 1H), 6,85 (d, 0,5H), 6,83 (d, 0,5H), 6,74 (s, 0,5H), 6,73 (s, 0,5H), 4,53 (d, 0,5H), 4,22 (d, 0,5H), 3,93 (s, 3H), 3,24 (dq, 0,5H), 3,03 (d, 0,5H), 1,63 (br. 2H), 1,11 (d, 1,5H), 0,90 (d, 1,5H).

1-(2-Metoxipiridin-4-il)-2-nitropropan-1-ol

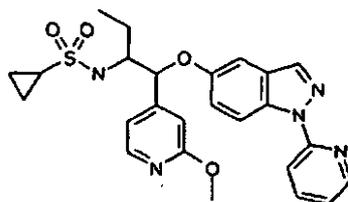


20 A un matraz de fondo redondo se añadió sulfato de magnesio anhidro (0,97 g, 8 mmoles) y nitroetano (1,34 ml, 18,7 mmoles). El matraz se evacuó y se llenó con argón. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente para obtener una suspensión homogénea antes de añadir 2-metoxipiridin-4-carboxaldehído (500 mg, 3,65 mmoles). Después de agitar durante 5 min., se añadió 2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano,2,8,9-tris(1-metiletilo) (109 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente antes de purificarla mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, éter dietílico). Rendimiento 770 mg de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 99%.

RMN ¹H (CDCl₃); δ = 8,17 (d, 0,5H), 8,15 (d, 0,5H), 6,87 (d, 0,5H), 6,85 (d, 0,5H), 6,80 (s, 0,5H), 6,75 (s, 0,5H), 5,42 (d, 0,5H), 4,98 (d, 0,5H), 4,73 (dq, 0,5H), 4,67 (d, 0,5H), 3,94 (s, 3H), 1,47 (d, 1,5H), 1,40 (d, 1,5H).

30 Ejemplo 47

N-{1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]butan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico

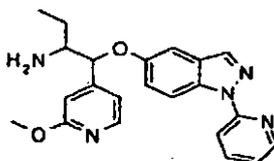


5 A una disolución agitada de 1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]butan-2-amina (122 mg, 310 μ moles) en diclorometano (11 ml) se añadió trietilamina (100 μ l), seguido de cloruro del ácido ciclopropanosulfónico (66 mg, 470 μ moles) y DMAP (3,8 mg, 31 μ moles). La agitación se continuó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en disolución sat. de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano, después el disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 10 mg (6,5%) como una mezcla racémica de dos diastereómeros.

ESI+MS: m/z 494 [MH^+]

10 RMN ^1H (CDCl_3); δ = 8,76 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,21 (d, 0,5H), 8,16 (d, 0,5H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (ddd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,83 (br, 0,5H), 6,77 (br, 0,5H), 5,47 (d, 0,5H), 5,29 (d, 0,5H), 4,62 (d, 0,5H), 4,56 (d, 0,5H), 3,94 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,47 (dddd, 0,5H), 2,28 (dddd, 0,5H), 1,94 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,22 (t, 1,5H), 1,09 (t, 1,5H), 0,98 (m, 2,5H), 0,78 (m, 0,5H).

1-[2-Metoxipiridin-4-il]-1-[1-(piridin-2-il)indazol-5-il]oxibutan-2-amina

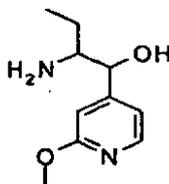


15 El compuesto del título se preparó esencialmente mediante el método descrito por Job y Buchwald: Org. Lett. 2002, 4 (21), 3703-3706.

20 Se suspendieron 5-yodo-1-(2-piridinil)indazol (830 mg, 2,6 mmoles), 2-amino-1-[2-metoxipiridin-4-il]butan-2-ol (510 mg, 2,6 mmoles), yoduro de cobre(I) (49 mg, 0,26 mmoles) y carbonato de cesio (1,68 g, 5,2 mmoles) en butironitrilo (1,7 ml) y tolueno (3,5 ml). La vasija de reacción se tapó, y la mezcla se agitó a 130°C durante 60 horas. Después, el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 680 mg (67%) como una mezcla racémica de dos diastereómeros.

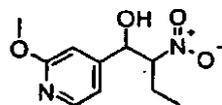
RMN ^1H (CDCl_3); δ = 8,71 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 0,5H), 8,11 (d, 0,5H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,77 (s, 0,5H), 6,72 (s, 0,5H), 5,22 (d, 0,5H), 5,05 (d, 0,5H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (m, 0,5H), 2,98 (m, 0,5H), 2,36 (br., 2H), 1,60 (m, 2H), 1,02 (t, 1,5H), 0,98 (t, 1,5H).

25 2-Amino-1-[2-metoxipiridin-3-il]butan-2-ol



30 Se añadió formiato de amonio (2,5 g, 40 mmoles) y paladio sobre carbón (10%, 390 mg) a una disolución de 1-(2-metoxipiridin-4-il)-2-nitrobutan-1-ol (1,7 g, 7,5 mmoles) en 38 ml de THF y 38 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró. Rendimiento 620 mg de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 42%.

RMN ^1H (CDCl_3); δ = 8,11 (d, 0,5H), 8,10 (d, 0,5H), 6,84 (d, 0,5H), 6,83 (d, 0,5H), 6,74 (s, 0,5H), 6,72 (s, 0,5H), 4,61 (d, 0,5H), 4,31 (d, 0,5H), 3,92 (s, 3H), 2,95 (ddd, 0,5H), 2,77 (ddd, 0,5H), 2,33 (br. 2H), 1,55 (m, 0,5H); 1,38 (m, 0,5H), 1,30 (m, 0,5H), 1,12 (m, 0,5H), 0,96 (t, 1,5H), 0,90 (t, 1,5H).

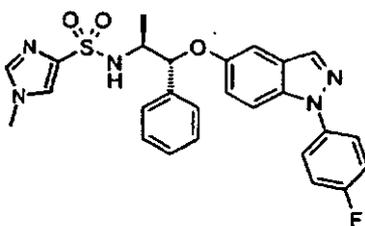
1-(2-Metoxipiridin-4-il)-2-nitrobutan-1-ol

5 A un matraz de fondo redondo se añadió sulfato de magnesio anhidro (3,09 g, 25,7 mmoles) y nitropropano (5,35 ml, 60 mmoles). El matraz se evacuó y se llenó con argón. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente para obtener una suspensión homogénea antes de añadir 2-metoxipiridin-4-carboxaldehído (500 mg, 3,65 mmoles) en 5 ml. Después de agitar durante 5 min., se añadió 2,8,9-tris(1-metiletil)-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (350 mg, 1,2 mmoles) en 5 ml de nitropropano. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente antes de purificarla mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, éter dietílico). Rendimiento 1,7 g de una mezcla racémica de dos diastereómeros, 64%.

10 RMN ¹H (CDCl₃); δ = 8,17 (d, 0,5H), 8,15 (d, 0,5H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (s, 0,5H), 6,74 (s, 0,5H), 5,19 (d, 0,5H), 4,98 (d, 0,5H), 4,58 (ddd, 0,5H), 4,55 (ddd, 0,5H), 3,94 (s, 3H), 2,16 (m, 0,5H), 1,90 (m, 0,5H), 1,78 (m, 0,5H), 1,55 (m, 0,5H), 0,93 (t, 1,5H), 0,92 (t, 1,5H).

Ejemplo 48

N-[(1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)indazol-5-il)oxi-1-fenilpropan-2-il]amida del ácido 1-metilimidazol-4-sulfónico

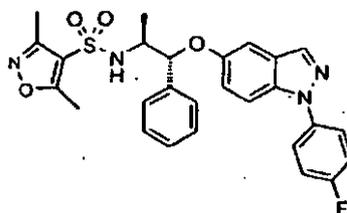


15 A (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 60 mg, 0,14 mmoles, 130 μmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió trietilamina (55 μl), seguido de cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (36 mg, 200 μmoles) y DMAP (2 mg, 17 μmoles). La agitación se continuó durante 18 horas a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 39 mg (46%). MS (Cl⁺): m/z 506 (MH⁺).

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,93 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 3,93 (dq, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 49

25 *N-[(1R,2S)-1-(1-(4-fluorofenil)indazol-5-il)oxi-1-fenilpropan-2-il]amida del ácido 3,5-dimetilisooxazol-4-sulfónico*



30 A (1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenilpropan-2-amina (**1a**, 60 mg, 0,14 mmoles, 130 μmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió trietilamina (55 μl), seguido de cloruro de 3,5-dimetilisooxazol-4-sulfonilo (39 mg, 200 μmoles) y DMAP (2 mg, 17 μmoles). La agitación se continuó durante 18 horas a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento 31 mg (36%). MS (Cl⁺): m/z 521 (MH⁺).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,96 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 3,77 (dq, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).

Ensayo

Ensayo del receptor de glucocorticoides (GR) humano

5 El ensayo se basa en un kit comercial de Panvera/Invitrogen (número de catálogo P2893). La tecnología del ensayo es polarización de fluorescencia. El kit utiliza GR recombinante humano (Panvera, número de catálogo P2812), un trazador marcado Fluoromone™ (Rojo GS, Panvera, número de catálogo P2894) y un péptido estabilizante 10X (Panvera, número de catálogo P2815). Los reactivos, GR y péptido estabilizante, se conservan a -70°C mientras que el Rojo GS se conserva a -20°C. También se incluyen en el kit DTT 1 M (Panvera, número de catálogo P2325, conservado a -20°C) y tampón de cribado de GR 10X (Panvera, número de catálogo P2814, conservado a -70 °C inicialmente pero una vez descongelado conservado a temperatura ambiente). Se deben evitar repetidas congelaciones/descongelaciones para todos los reactivos. El tampón de cribado de GR 10X comprende fosfato de potasio 100 mM, molibdato de sodio 200 mM, EDTA1 mM y DMSO al 20 %.

15 Los compuestos de ensayo (1 µl) y los controles (1 µl) en DMSO al 100% se añadieron a placas negras de poliestireno de 384 pocillos (Greiner, fondo plano negro de bajo volumen, número de catálogo 784076). El control de 0% fue DMSO al 100%, y el control de 100% fue dexametasona 10 µM. Se añadió disolución base (8 µl; tampón de ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT y agua MQ enfriada con hielo) a los pocillos base. Se añadió disolución de rojo GS (7 µl; tampón de ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT, rojo GS y agua enfriada con hielo) a todos los pocillos excepto los pocillos base. Se añadió disolución GR (7 µl; tampón de ensayo 10X, péptido estabilizante, DTT, GR y agua enfriada con hielo) a todos los pocillos. Se selló la placa y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 2 h. La placa se leyó en un lector de placas Analyst (LJL Biosystems/Molecular Devices Corporation) u otro lector de placas capaz de registrar la polarización de fluorescencia (longitud de onda de excitación 530 nm, longitud de onda de emisión 590 nm y un espejo dicróico a 561 nm). Se calcularon los valores IC50 usando XLfit modelo 205.

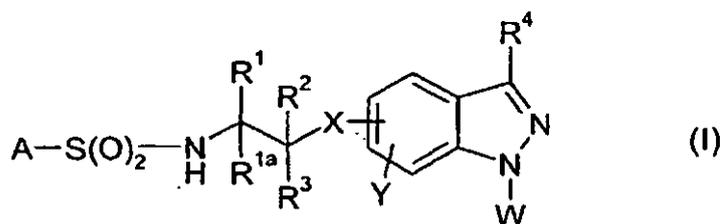
Ejemplo	GRhuFL_FP_v2 IC50 media (nM)
1	6
2	6,9
3	90
4	4,9
5	2,3
6	5,9
7	4,6
8	4,6
9	3,2
10	6,5
11	6,9
12	2,8
13	5
14	4,3
15	5,4
16	6,4
17	5,7
18	4,3

ES 2 393 009 T3

Ejemplo	GRhuFL_FP_v2 IC50 media (nM)
19	5,1
20	8,7
21	9,9
22	2,7
23	9,5
24	7,6
25	7
26	77
27	6,3
28	6,3
29	21
30	330
31	6,4
32	7,6
33	170
34	2,5
35	6,2
36	4,3
37	17
38	4,8
39	280
40	13
41	250
42	3,6
43	2,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 A es alquilo de C₁₋₁₀, arilo de C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, alquil C₁₋₆-OC(O)alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)Oalquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-oxi-alquilo de C₁₋₁₀ o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₆, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B;

10 R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₄;

R² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B, o R³, junto con B, forma un grupo dihidrobenzodioxinilo;

15 B es hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tio-alquilo de C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₀₋₄-tio, alquil C₀₋₃-S(O)_n-alquilo de C₀₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halógeno, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₀₋₆-O-alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₆-C(O)alquilo de C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo de C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH o NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo de C₀₋₄;

20 R⁴ es hidrógeno, hidroxil, halógeno, alquilo de C₁₋₄ o haloalquilo de C₁₋₄;

25 W es hidrógeno, cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo, tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o pirimidinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxialquilo de C₀₋₃, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₀₋₄-tio-alquilo de C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₀₋₄-tio, alquil C₀₋₄-S(O)_n-alquilo de C₀₋₄, haloalquilo de C₁₋₆, haloalcoxi de C₁₋₄, halo, nitro, ciano, alquil C₁₋₄-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-alquilo de C₁₋₆, alquil C₀₋₆-C(O)-alquilo de C₀₋₆, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶C(O)O-alquilo de C₀₋₄, NR⁵R⁶OC(O)-alquilo de C₀₋₄, R⁶C(O)R⁵-alquilo de C₀₋₄, alquil C₀₋₄-OC(O)-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)O-alquil C₀₋₄-NH, alquil C₀₋₄-C(O)-alquil C₀₋₄-NH y NR⁵R⁶S(O)_n-alquilo de C₀₋₄;

X es CH₂, O, S, S(O), S(O)₂ o NH;

30 Y es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, haloalquilo de C₁₋₄, haloalcoxi de C₁₋₄, nitro, ciano, hidroxil, R⁵C(O), R⁵OC(O), R⁵C(O)O, S(O)_n-alquil C₁₋₄, R⁵R⁶NS(O)_n, benciloxil, imidazolilo, alquil C₁₋₄-NHC(O), NR⁵R⁶C(O), alquil C₁₋₄-C(O)NH o NR⁵R⁶;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ y cicloalquilo de C₃₋₇, o R⁵ y R⁶ forman juntos un grupo -(O)-aril C₅₋₁₀-C(O)-; y

35 n es 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es alquilo de C₁₋₁₀, arilo de C₅₋₁₀, aril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₅₋₁₀, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-alcoxi de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquil C₁₋₇-alquilo de C₁₋₄, alquil C₁₋₆-OC(O)-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-C(O)O-alquilo de C₁₋₆, aril C₅₋₁₀-oxi-alquilo de C₁₋₁₀ o NR⁵R⁶-alquilo de C₀₋₆, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que W es cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₄, fenilo o piridinilo, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno.

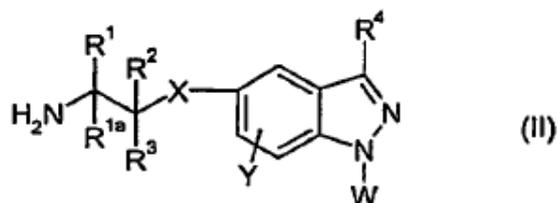
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que W es fenilo sustituido con fluoro.

5. Un compuesto seleccionado de

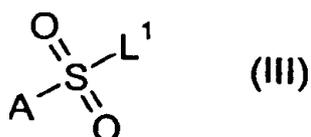
- 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-1-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-4-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(6-fluoropiridin-3-il)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
- 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-1-fenil-metanosulfonamida,
 1,1,1-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 5-[(1R,2S)-2-(dimetilsulfamoilamino)-1-fenil-propoxi]-1-(4-fluorofenil)indazol,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-2-sulfonamida,
 2-(1,3-dioxoisindol-2-il)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]etanosulfonamida,
- 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-3-(4-metoxifenoxi)propano-1-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]etanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]pentano-2-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butano-2-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]butano-1-sulfonamida,
- 20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]-2-metilpropano-1-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]pentano-1-sulfonamida,
 3,3,3-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]propano-1-sulfonamida,
 3-[[[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]sulfamoil]propanoato de metilo,
 1-ciclopentil-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
- 25 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopentanosulfonamida,
 2.2.2-trifluoro-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]etanosulfonamida,
 1-ciclohexil-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]hexano-1-sulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]piridin-3-sulfonamida,
- 30 N-[1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-metil-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1S,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]metanosulfonamida,
- 35 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfanilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-(1-ciclopentilindazol-5-il)oxi-1-fenil-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,

- N-[(1R,2S)-1-fenil-1-(1-propan-2-ilindazol-5-il)oxi-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-metilsulfonilfenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2R)-1-[6-cloro-1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 5 N-[2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfanil-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfanil-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]sulfonil-1-fenil-propan-2-il]metanosulfonamida,
 N-[(2R)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(2S)-2-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-2-fenil-etil]ciclopropanosulfonamida,
 10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-quinolin-3-il-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-[(1R,2S)-1-(2,5-dioxabicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trien-8-il)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-propan-2-il]ciclopropanosulfonamida,
 N-{1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida de ácido ciclopropanosulfónico,
 N-{1-[6-metoxipiridin-3-il]-1-[(1-piridin-3-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico,
 15 N-{1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]propan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico,
 N-{1-[2-metoxipiridin-4-il]-1-[(1-piridin-2-il-1H-indazol-5-il)oxi]butan-2-il}amida del ácido ciclopropanosulfónico,
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico, y
 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-fluorofenil)indazol-5-il]oxi-1-fenil-propan-2-il]amida del ácido 3,5-dimetilisooxazol-4-sulfónico,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en terapia.
- 25 8. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una afección inflamatoria.
9. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una afección asmática o EPOC.
- 30 10. Una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:
- un inhibidor de la PDE4;
 - un agonista selectivo del adrenorreceptor β_2 ;
 - un antagonista del receptor muscarínico;
 - un esteroide;
 - un modulador de la función del receptor de quimiocinas; o
 - un inhibidor de la función de la cinasa p38.
- 35 11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

a) acoplando un compuesto de fórmula (II)



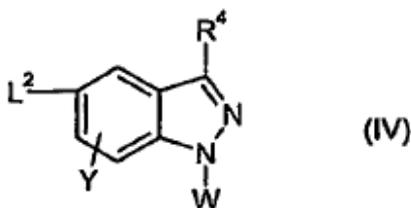
con un compuesto de fórmula (III):



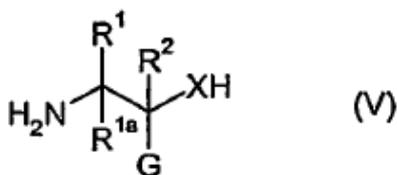
5 en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, en la que L¹ es un grupo saliente y A, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, W, X e Y son como se definen en la reivindicación 1.

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II)

a) cuando X es O, S o NH, acoplando un compuesto de fórmula (IV)

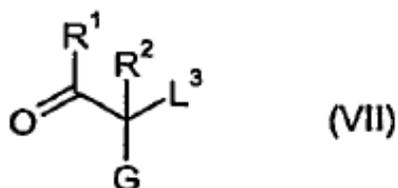


10 en la que R⁴, W y Y se definen como en las reivindicación 1, y L² es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (V)

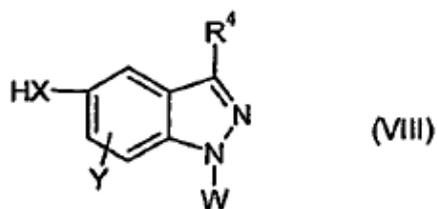


en la que R¹, R^{1a} y R² se definen como en la reivindicación 1, y G corresponde a R³ o un precursor de R³ protegido, en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, o

15 b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)

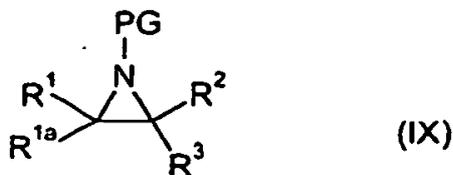


con un compuesto de fórmula (VIII)



en las que R^1 , R^2 , R^4 , X, W e Y se definen como en la reivindicación 1, G corresponde a R^3 o un precursor de R^3 protegido, y L^3 es un grupo saliente, en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, seguido de una etapa posterior de aminación reductora, o

- 5 c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX)



en la que R^1 , R^{1a} , R^2 y R^3 se definen como en la reivindicación 1, y PG es un grupo protector adecuado tal como BOC, Ms, Ns, Ts o restos relacionados de carbonilo o sulfonilo, en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, seguido de una etapa de desprotección.