

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 479**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61K 31/4409** (2006.01)

**A61P 5/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2006 E 06724408 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1869003**

54 Título: **Indazoles como ligandos del receptor de glucocorticoides**

30 Prioridad:

**14.04.2005 GB 0507597**

**09.08.2005 GB 0516375**

**09.11.2005 GB 0522882**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.07.2013**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)**  
**980 Great West Road**  
**Brentford, Middlesex TW8 9GS , GB**

72 Inventor/es:

**ELDRED, COLIN DAVID;**  
**HOUSE, DAVID;**  
**INGLIS, GRAHAM GEORGE ADA KLINE;**  
**MACDONALD, SIMON JOHN FAWCETT y**  
**SKONE, PHILIP, ALAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 414 479 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

Indazoles como ligandos del receptor de glucocorticoides

La presente invención se refiere a compuestos no esteroideos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso médico de los compuestos, particularmente para el tratamiento de la inflamación.

5 Los receptores nucleares son una clase de proteínas relacionadas estructuralmente implicadas en la regulación de la expresión génica. Los receptores de hormonas esteroideas son un subconjunto de esta familia, cuyos ligandos naturales comprenden típicamente esteroides endógenos tales como el estradiol (receptor de estrógenos), la progesterona (receptor de progesterona) y el cortisol (receptor de glucocorticoides). Los ligandos artificiales de estos receptores juegan un importante papel en la salud humana, en particular, el uso de agonistas de glucocorticoides para tratar un amplio espectro de estados inflamatorios.

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

15 A pesar de la eficacia de los glucocorticoides en el tratamiento de un amplio espectro de estados, se asocian varios efectos secundarios con el incremento patológico del cortisol endógeno o con el uso de glucocorticoides exógenos, y particularmente con los administrados por vía sistémica. Éstos incluyen una reducción en la densidad mineral ósea (Wong, C. A., Walsh, L. J., Smith, C. J. y col. (2000) *Lancet* 355: 1399 - 1403), una ralentización del crecimiento (Allen, D. B. (2000) *Allergy* 55: supl. 62, 15 - 18), hematomas cutáneos (Pauwels, R. A., Lofdahl, C.G. Latinen, L. A. y col. (1999) *N Engl J Med* 340: 1948 - 1953), el desarrollo de cataratas (Cumming, R. G., Mitchell, P. & Leeder, S. R. (1997) *N Engl J Med* 337: 8 - 14) y una desregulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa (Faul, J. L., Tormey, W., Tormey, V. & Burke, C. (1998) *BMJ* 317: 1491; y Andrews, R.C. & Walker, B. R. (1999) *Clin Sci* 96: 513 - 523). Los efectos secundarios son lo suficientemente graves como para limitar a menudo la dosis de glucocorticoides que puede usarse para tratar la patología subyacente, conduciendo a una reducción en la eficacia del tratamiento.

20 Se ha sugerido que la excesiva activación de la ruta de transactivación-GRE puede mediar en algunos de estos efectos secundarios (véase Schacke, H., Docke, W-D. & Asadullah, K. (2002) *Pharmacol and Therapeutics* 96: 23 - 43). El desarrollo de glucocorticoides que modulen selectivamente la ruta de la transrepresión con respecto a la ruta de la transactivación puede tener por lo tanto un mayor índice terapéutico antiinflamatorio frente a los efectos secundarios, permitiendo un tratamiento más eficaz y seguro del paciente. Dichos glucocorticoides podrían usarse para tratar de forma más eficaz y segura el amplio espectro de enfermedades tratadas actualmente por los glucocorticoides actuales.

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

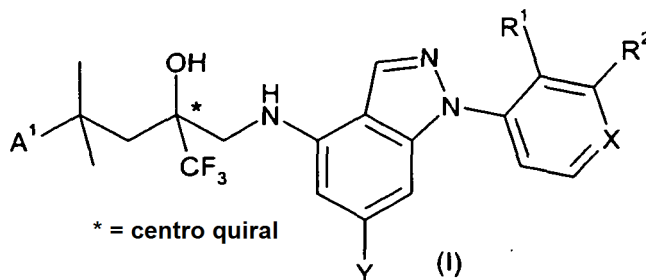
30 Los glucocorticoides son especialmente útiles en estados patológicos que implican una inflamación sistémica, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, artritis reumatoide, artrosis,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

35 Los glucocorticoides también han hallado uso en el tratamiento de enfermedades tales como alopecia inflamatoria

5 del cuero cabelludo, paniculitis, psoriasis, lupus eritematoso discoide, quistes inflamados, dermatitis atópica, pioderma gangrenosa, pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, herpes estacional, fascitis eosinófila, policondritis recurrente, vasculitis inflamatoria, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangiomas capilares, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, liquen plano, dermatitis exfoliante, eritema nudoso, acné, hirsutismo, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme y linfoma cutáneo de linfocitos T.

Los documentos WO00/32584, WO02/10143, WO03/082827, WO03/082280, DE10261874, WO05/003098 y WO05/030213 desvelan ciertos agentes antiinflamatorios no esteroideos.

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



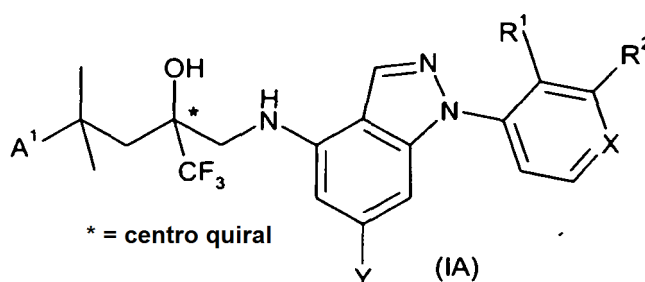
10

en la que

15  $A^1$  representa 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo o 5-fluoro-2-hidroxifenilo;  
 X representa  $-C(R^3)-$  o nitrógeno;  
 cuando X representa  $-C(R^3)-$ ,  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^1$  representa flúor,  $R^3$  representa hidrógeno o flúor,  
 cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  y  $R^1$  representan cada uno hidrógeno,  $R^3$  representa hidrógeno, hidroxilo,  
 metoxi o flúor,  
 cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  representa hidroxilo, metoxi,  $-CO_2CH_3$  o  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $R^1$  y  $R^3$  representan  
 cada uno hidrógeno,  
 20 cuando X representa nitrógeno,  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno hidrógeno; e  
 Y representa H o metilo;

y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos (en lo sucesivo "compuestos de la invención").

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA):



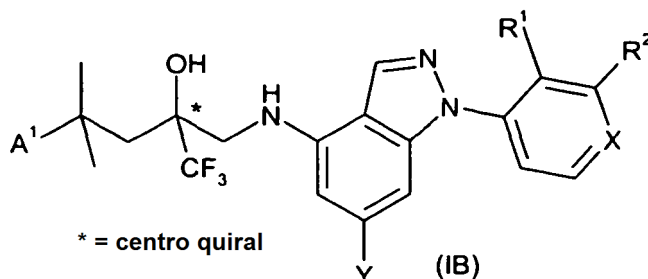
25 en la que

$A^1$  representa 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo o 5-fluoro-2-hidroxifenilo;  
 X representa  $-C(R^3)-$  o nitrógeno;  
 cuando X representa  $-C(R^3)-$ ,  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^1$  representa flúor,  $R^3$  representa hidrógeno o flúor,  
 cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  y  $R^1$  representan cada uno hidrógeno,  $R^3$  representa hidrógeno, metoxi o  
 30 flúor,  
 cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  representa  $-CO_2CH_3$  o  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $R^1$  y  $R^3$  representan cada uno  
 hidrógeno,  
 cuando X representa nitrógeno,  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno hidrógeno; e

Y representa H o metilo;

y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IB):



5 en la que

A<sup>1</sup> representa 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilo o 5-fluoro-2-(metoxi)-fenilo;

X representa -C(R<sup>3</sup>)- o nitrógeno;

cuando X representa -C(R<sup>3</sup>)-, R<sup>2</sup> representa hidrógeno y R<sup>1</sup> representa flúor, R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor,

10 cuando X representa -C(R<sup>3</sup>)- y R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> representan cada uno hidrógeno, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metoxi o flúor,

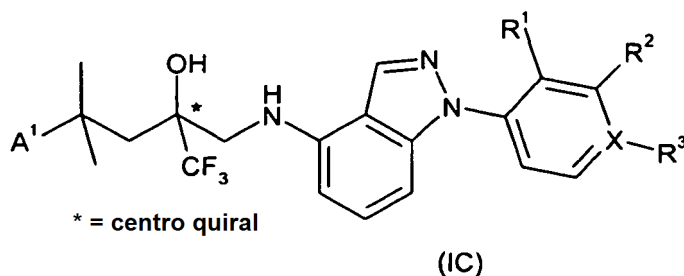
cuando X representa -C(R<sup>3</sup>)- y R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno hidrógeno,

cuando X representa nitrógeno, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno hidrógeno; e

Y representa H o metilo;

15 y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IC):



en la que

20 A<sup>1</sup> representa 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilo o 5-fluoro-2-(metoxi)-fenilo;

X representa carbono o nitrógeno;

cuando X representa carbono y R<sup>2</sup> representa hidrógeno y R<sup>1</sup> representa flúor, R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor;

cuando X representa carbono y R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> representan hidrógeno, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metoxi o flúor;

cuando X representa carbono y R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno hidrógeno;

cuando X representa nitrógeno, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno.

25 Cuando X representa nitrógeno en un compuesto de fórmula (IC), se entenderá que el grupo R<sup>3</sup> está ausente.

Los compuestos de fórmula (I) contienen un centro quiral. Puede preferirse un enantiómero individual o una mezcla de enantiómeros (por ejemplo, una mezcla racémica). En una forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) con la configuración 2R.

En una forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que A<sup>1</sup> representa 2,3-dihidro-

1-benzofuran-7-ilo o 5-fluoro-2-(metoxi)-fenilo. En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que A<sup>1</sup> representa 5-fluoro-2-(metoxi)-fenilo. En una forma de realización adicional, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que A<sup>1</sup> representa 5-fluoro-2-hidroxifenilo.

5 En una forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>). En una forma de realización adicional, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa nitrógeno.

10 En una forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>), R<sup>2</sup> representa hidrógeno, R<sup>1</sup> representa flúor y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o flúor. En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>), R<sup>2</sup> representa hidrógeno, R<sup>1</sup> representa flúor y R<sup>3</sup> representa flúor. En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>), R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> representan cada uno hidrógeno y R<sup>3</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o flúor. En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>), R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> representan cada uno hidrógeno y R<sup>3</sup> representa hidrógeno, metoxi o flúor. En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>), R<sup>2</sup> representa hidroxilo, metoxi, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno hidrógeno. En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>), R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno hidrógeno. En otra forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa -C(R<sup>3</sup>), R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno hidrógeno. En una forma de realización adicional, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que X representa nitrógeno, y R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> representan cada uno hidrógeno.

20 En una forma de realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que Y representa hidrógeno. En una forma de realización adicional, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que Y representa metilo.

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

25 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-  
30 pentanol;  
2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-  
pentanol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
3-(4-({[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1H-indazol-1-il)benzoato de  
35 etilo;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-(fenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[1-(fenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
3-(4-({[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1H-indazol-1-il)benzoato  
de etilo;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-  
40 pentanol;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-  
pentanol;  
2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-  
pentanol;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[1-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-  
45 pentanol;  
3-(4-({[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1H-indazol-1-il)benzoato de  
metilo;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
2-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-  
50 2-pentanol;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-  
pentanol;  
2-[3-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-butyl]-4-  
fluorofenil;  
55 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[6-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino}metil)-  
2-pentanol;  
4-(4-({[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenol;  
4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(4-hidroxifenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]  
fenol;  
60 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[6-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino}metil)-  
2-pentanol;  
3-(4-({[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il) fenol;

4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(3-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]fenol;  
 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(2-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
 5 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
 3-(4-{{[4-5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoato de etilo;  
 10 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[1-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol; o  
 un derivado fisiológicamente funcional de los mismos.

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

1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
 15 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
 2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol;  
 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-(4-piridinil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
 20 3-(4-{{[4-5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1*H*-indazol-1-il)benzoato de etilo;  
 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol; o  
 un derivado fisiológicamente funcional de los mismos.

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

2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (enantiómero B);  
 3-(4-{{[4-5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1*H*-indazol-1-il)benzoato de etilo (enantiómero B);  
 30 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol (enantiómero B);  
 2-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (enantiómero A); o  
 un derivado fisiológicamente funcional de los mismos.

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

2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (enantiómero B);  
 3-(4-{{[4-5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1*H*-indazol-1-il)benzoato de etilo (enantiómero B);  
 40 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol (enantiómero B);  
 2-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (enantiómero A);  
 2-[3-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-butil]-4-fluorofenol; o  
 45 un derivado fisiológicamente funcional de los mismos.

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

2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (enantiómero B);  
 50 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol (enantiómero B);  
 2-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (enantiómero A);  
 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
 55 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol (enantiómero B);  
 4-(4-{{[4-5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenol;  
 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(4-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]

- fenol;  
 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(3-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]  
 fenol;  
 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(3-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]  
 5 fenol (enantiómero B);  
 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(2-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-  
 pentanol (enantiómero A);  
 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-  
 pentanol (enantiómero B); o  
 10 un derivado fisiológicamente funcional de los mismos.

La invención incluye derivados fisiológicamente funcionales del compuesto de fórmula (I). Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se entienden sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, una forma de realización de la invención abarca los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos. Otra forma de realización de la invención abarca los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos. Una forma de realización adicional de la invención abarca los compuestos de fórmula (I).

Las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y los solvatos con contraiones o disolventes asociados que no son farmacéuticamente aceptables están en el ámbito de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Las sales adecuadas según la invención incluyen aquellas formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Algunas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxalacético, metansulfónico, etansulfónico, arilsulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico, bencensulfónico, naftalensulfónico o naftalendisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halo, incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- ó 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- ó 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo 1,4-bencenodiacrílico) e isetiónico. Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Entre los ejemplos de solvatos se incluyen los hidratos.

Se espera que los compuestos de la invención tengan unos potencialmente beneficiosos efectos antiinflamatorios o antialérgicos, particularmente tras su administración tópica, demostrados, por ejemplo, por su capacidad de unirse al receptor de glucocorticoides y desencadenar una respuesta a través de ese receptor. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden tener utilidad en el tratamiento de alteraciones inflamatorias y/o alérgicas.

Entre los ejemplos de estados patológicos en los que se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad se incluyen enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y reacciones de hipersensibilidad; estados inflamatorios de la nariz, garganta o pulmones tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), rinitis (incluyendo fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis; estados inflamatorios el intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide.

Los expertos en la materia apreciarán que la referencia de este documento a los tratamientos se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de los estados establecidos.

Según se mencionó anteriormente, se espera que los compuestos de la invención tengan uso en medicina o veterinaria, en particular, como agentes antiinflamatorios y/o antialérgicos.

Por lo tanto, se proporciona como un aspecto adicional de la invención, un compuesto de la invención para su uso en medicina o veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con estados inflamatorios y/o alérgicos, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis.

Adicionalmente se proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de pacientes con enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y/o reacciones de hipersensibilidad.

Según otro aspecto de la divulgación, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con estados inflamatorios y/o alérgicos, tales como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis.

Según otro aspecto más de la divulgación, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con enfermedades cutáneas tales como eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y/o reacciones de hipersensibilidad.

5 En un aspecto adicional o alternativo de la divulgación, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con un estado inflamatorio y/o alérgico tal como artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y/o rinitis, procedimiento que comprende la administración a dicho sujeto humano o animal de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

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

15 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración de cualquier forma conveniente, y la invención incluye también por lo tanto en su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con, si fuera deseable, una mezcla de uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprende la mezcla de los ingredientes.

Los compuestos de la invención pueden formularse, por ejemplo, para su administración por vía oral, bucal, sublingual, parenteral, local rectal u otra administración local.

20 La administración local, según se usa en este documento, incluye la administración mediante insuflación e inhalación. Algunos ejemplos de los diversos tipos de preparaciones para administración local incluyen pomadas, lociones, cremas, geles, espumas, preparaciones para su administración mediante parches transdérmicos, polvos, pulverizadores, aerosoles, cápsulas o cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador o en gotas (por ejemplo, en gotas oculares o nasales), disoluciones/suspensiones para nebulización, supositorios, óvulos vaginales, enemas de retención y comprimidos o pellas masticables o chupables (por ejemplo, para el tratamiento de úlceras aftosas) o preparaciones en liposomas o microencapsuladas.

30 Las formulaciones para su administración local en la nariz, por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis, incluyen formulaciones en aerosol presurizadas y formulaciones acuosas que se administran en la nariz mediante bombas presurizadas. Las formulaciones que no están presurizadas y están adaptadas para administrarse tópicamente la cavidad nasal son de particular interés. Algunas formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehicular para este propósito. Las formulaciones acuosas para su administración en el pulmón o en la nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas también pueden administrarse en la nariz mediante nebulización.

35 Los compuestos de la invención pueden formularse como una formulación fluida para su administración desde un dispensador de fluidos, por ejemplo, un dispensador de fluidos con una boquilla de dispensación o un orificio de dispensación a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza por parte del usuario sobre un mecanismo de bomba del dispensador de fluidos. Dichos dispensadores de fluidos están provistos generalmente con un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, siendo las dosis dispensables tras pulsaciones secuenciales de la bomba. La boquilla o el orificio de dispensación pueden estar configurados para su inserción en las fosas nasales del usuario para dispensar la formulación fluida pulverizada en la cavidad nasal. Un dispensador de fluidos del tipo mencionado anteriormente se describe y se ilustra en el documento WO05/044354, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia. El dispensador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo de descarga de fluidos con una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una formulación fluida. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral manejable con un dedo que puede moverse hacia dentro con respecto al alojamiento para elevar el recipiente hacia arriba en el alojamiento para provocar que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación fuera de la tija de la bomba a través de una boquilla nasal del alojamiento. En una forma de realización, el dispensador de fluidos es del tipo general ilustrado en las Figuras 30 - 40 del documento WO05/044354.

50 Las pomadas, las cremas y los geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes adecuados. Por lo tanto, dichas bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los espesantes y los gelificantes que pueden usarse según la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/ agentes emulsionantes no iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y también contendrán, en general, uno o más emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes suspensores o espesantes.



Los polvos para su aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base pulverulenta adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprenda también uno o más dispersantes, solubilizantes, agentes suspensores o conservantes.

5 Las composiciones de pulverización pueden formularse, por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador dosificador, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para su inhalación pueden ser una suspensión o una disolución, y contener generalmente un compuesto de fórmula (I) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarburo o un clorofluorocarburo que contenga hidrógeno, o mezclas de los mismos, particularmente hidrofuroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los  
10 mismos. La composición en aerosol puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o un derivado según se describe, por ejemplo, en el documento WO94/21229 y el documento WO98/34596, y codisolventes, por ejemplo, etanol.

15 Por lo tanto, como un aspecto adicional de la invención, se prevé una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de la invención y un fluorocarburo o un clorofluorocarburo que contenga hidrógeno como propulsor, opcionalmente junto con un tensioactivo y/o un codisolvente.

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

Las formulaciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agente tamponantes adecuados.

20 Las cápsulas y los cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador, por ejemplo, de gelatina, pueden formularse conteniendo una mezcla pulverulenta para inhalación de un compuesto de la invención y una base pulverulenta adecuada tal como lactosa o almidón. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente desde 20 µg hasta 10 mg del compuesto de fórmula (I). Alternativamente, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

25 La proporción del compuesto activo de fórmula (I) en las composiciones locales según la invención depende del tipo preciso de formulación que se va a preparar, pero generalmente estará en el intervalo de desde el 0,001 hasta el 10% en peso. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada estará en el intervalo de desde el 0,005 hasta el 1%, por ejemplo desde el 0,01 hasta el 0,5%. Sin embargo, en los polvos para inhalación o para insuflación, la proporción usada está normalmente en el intervalo de desde el 0,1 hasta el 5%.

30 Las formulaciones de aerosol se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medida o "nube" de aerosol contenga desde 20 µg hasta 10 µg, preferiblemente desde 20 µg hasta 2.000 µg, más preferiblemente desde 20 µg hasta 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará en el intervalo entre desde 100 µg hasta 10 µg, preferiblemente desde 200 µg hasta 2.000 µg. La  
35 dosis diaria global y la dosis medida proporcionada por las cápsulas y los cartuchos de un inhalador o un insuflador serán generalmente el doble que las proporcionadas por las formulaciones de aerosol.

En el caso de formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco particulado (por ejemplo, micronizado) debería ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones tras la administración de la formulación en aerosol, y por lo tanto tendrá menos de 100 micrómetros, deseablemente menos  
40 de 20 micrómetros, y en particular en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, tal como de 1 a 5 micrómetros, más preferiblemente entre 2 y 3 micrómetros.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse mediante la dispersión o la disolución del medicamento y de un compuesto de la invención en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de sonicación o de un mezclador de alto cizallamiento. El procedimiento se lleva a cabo deseablemente en unas  
45 condiciones de humedad controlada.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol según la invención pueden determinarse mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante un ensayo por HPLC, por ejemplo, tras el almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física pueden obtenerse a partir de otras técnicas  
50 analíticas convencionales tales como, por ejemplo, mediante la prueba de fuga, mediante el ensayo de suministro de la válvula (pesos medios por disparo por pulsación), mediante el ensayo de reproducibilidad de dosis (principio activo por pulsación) y el análisis de la distribución del pulverizador.

La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión según la invención pueden medirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución de tamaños en floculación usando un instrumento de dispersión retroiluminado, midiendo la distribución del tamaño de partícula mediante el impacto en cascada o mediante el procedimiento analítico de "impactador doble". Según se usa en la presente memoria, la referencia al ensayo del "impactador doble" significa la "Determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones  
55

presurizadas usando el aparato A", según se define en la Farmacopea Británica 1988, páginas A204 - 207, Apéndice XVII C. Dichas técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosol. Un procedimiento para calcular la "fracción respirable" es mediante referencia a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de principio activo recogido en la cámara inferior de impacto por cada pulsación, expresada como un porcentaje de la cantidad total de principio activo administrado en cada pulsación usando el método del impactador doble descrito anteriormente.

Las bombonas de los inhaladores dosificadores comprenden generalmente un recipiente capaz de soportar la presión de vapor del propulsor usado, tal como un frasco de plástico o de vidrio recubierto con plástico, o preferiblemente un envase metálico, por ejemplo, de aluminio o de una aleación del mismo, que opcionalmente puede estar anodizado, lacado y/o plastificado (por ejemplo, se incorpora en el presente documento como referencia el documento WO96/32099, en el que parte o todas las superficies internas están recubiertas con uno o más polímeros de fluorocarbono, opcionalmente junto con uno o más polímeros sin fluorocarbono), recipiente que está cerrado con una válvula dosificadora. El tapón puede estar fijado al envase mediante una soldadura por ultrasonidos, un ajuste de tornillo o un engarce. Los inhaladores dosificadores enseñados en el presente documento pueden prepararse mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, anteriormente, y el documento WO96/32099). Preferiblemente, la bombona está equipada con un conjunto de tapón, en el que se sitúa una válvula dosificadora en el tapón, y dicho tapón se engarza en el sitio.

Las válvulas dosificadoras están diseñadas para suministrar una cantidad medida de la formulación por pulsación, e incorporan una junta para evitar fugas del propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier metal elastomérico tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, caucho de butadieno blanco y negro-acrilonitrilo, caucho de butilo y neopreno. Algunas válvulas adecuadas están disponibles en el mercado y en fabricantes bien conocidos en la industria del aerosol, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, del Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, del Reino Unido (por ejemplo, Spraymiser™).

Los procedimientos y la maquinaria de fabricación a granel convencionales, bien conocidos por los expertos en la técnica de la elaboración de aerosoles farmacéuticos, pueden emplearse para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de bombonas rellenas. Por lo tanto, por ejemplo, en un procedimiento de elaboración a granel para preparar formulaciones en suspensión en aerosol, se engarza una válvula dosificadora en un recipiente de aluminio para formar una bombona vacía. El medicamento particulado se añade a un recipiente de carga, y el propulsor licuado junto con los excipientes opcionales, se introducen a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de elaboración. La suspensión del fármaco se mezcla antes de la recirculación hasta una máquina de relleno, y entonces se introduce una alícuota de la suspensión del fármaco a través de la válvula dosificadora en la bombona. En un ejemplo de un procedimiento de elaboración a granel para preparar formulaciones en aerosol en disolución, se engarza una válvula dosificadora en un recipiente de aluminio para formar una bombona vacía. El propulsor licuado, junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto, se introducen a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de elaboración.

En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a una bombona abierta en unas condiciones lo suficientemente frías como para asegurar que la formulación no se evapore, y después se engarza una válvula dosificadora en la bombona.

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

Las preparaciones tópicas pueden administrarse mediante una o más aplicaciones al día en el área afectada; sobre las áreas de la piel pueden usarse ventajosamente apósitos oclusivos. La administración continua o prolongada puede conseguirse mediante un sistema de depósito adhesivo.

Para su administración interna los compuestos según la invención pueden formularse, por ejemplo, de una forma convencional para su administración oral, parenteral o rectal. Las formulaciones para administración oral incluyen jarabes, elixires, polvos, gránulos, comprimidos y cápsulas, que contienen típicamente excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, humectantes, agentes suspensores, emulsionantes, conservantes, sales tamponantes, saborizantes, colorantes y/o edulcorantes según sea apropiado. Las formas de dosificación unitaria pueden preferirse según se describe a continuación.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en general mediante administración interna en los casos en los que está indicada la terapia sistémica con un agonista del receptor de glucocorticoides.

Las formulaciones de liberación lenta o con un recubrimiento entérico pueden ser ventajosas, particularmente para el tratamiento de alteraciones inflamatorias del intestino.

En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula (I) se formularán para su administración oral. En otras formas de realización, los compuestos de fórmula (I) se formularán para su administración inhalada.

Los compuestos y las formulaciones farmacéuticas según la invención pueden usarse junto con, o incluyen, uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados de entre agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor  $M_1/M_2/M_3$ ), agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$ , agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, antivíricos o antihistamínicos. La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, por ejemplo seleccionados de entre un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista de adrenoceptor  $\beta_2$ , un agente antiinfeccioso tal como un antibiótico, un antivírico o un antihistamínico. Una forma de realización de la invención engloba combinaciones que comprenden un compuesto de la invención junto con un agonista de adrenoceptor  $\beta_2$  y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de la PDE-4.

Una forma de realización de la invención engloba combinaciones que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos.

Para el experto en la técnica estará claro, cuando sea apropiado, que los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de amina, o sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También estará claro que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en una forma ópticamente pura.

En una forma de realización, la invención engloba una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un agonista de adrenoceptor  $\beta_2$ .

Algunos ejemplos de agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$  incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero individual, tal como el enantiómero *R*), salbutamol (por ejemplo, como racemato o como un enantiómeros individual, tal como el enantiómeros *R*, formoterol (por ejemplo, como racemato o como un diastereómero individual, tal como el diastereómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerobuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol o terbutalina, y sales de los mismos, por ejemplo, la sal de xinafoato (1-hidroxi-2-naftalencarboxilato) del salmeterol, la sal de sulfato o la base libre del salbutamol, o la sal de fumarato del formoterol. En una forma de realización, los agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$  son agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$  de larga duración, por ejemplo, aquellos que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 24 horas.

Algunos ejemplos de agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$  pueden incluir aquellos descritos en los documentos WO02/66422 WO02/270490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO 03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Algunos ejemplos de agonistas de adrenoceptor  $\beta_2$  incluyen:

3-(4-{{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil} bencensulfonamida;  
 3-(3-{{[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil]oxi}propil} bencensulfonamida;  
 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi}etil]-2-(hidroximetil) fenol;  
 4-{{(1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxi}etil]-2-(hidroximetil) fenol;  
 N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2-(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil] foramida,  
 N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il) etilamina, y  
 5-[[R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona,  
 y sales de los mismos.

El agonista de adrenoceptor  $\beta_2$  puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo 1- ó 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- ó 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

Entre los ejemplos de agentes antiinflamatorios se incluyen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Entre los ejemplos de AINE se incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de la PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de las iNOS, inhibidores de la triptasa y la elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de la adenosina (por ejemplo, agonistas de la adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimioquinas, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas, o inhibidores de la 5-lipooxigenasa. Un iNOS (inhibidor de la sintasa de óxido nítrico inducible) es preferiblemente para su administración oral. Algunos inhibidores de la iNOS adecuados incluyen los desvelados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Algunos inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los desvelados en el documento WO02/26722.

En una forma de realización, la invención proporciona el uso de los compuestos la invención junto con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), por ejemplo en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de la PDE4 puede ser cualquier compuesto que sea conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que son únicamente inhibidores de la PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de las PDE, tales como la PDE3 y la PDE5, así como la PDE4.

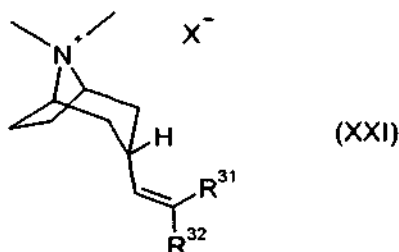
Algunos compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. Otro compuesto es el ácido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

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

Otros compuestos adicionales se desvelan en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), en el documento PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd) y en el documento PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd).

Algunos ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, en particular, aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M<sub>1</sub> o M<sub>3</sub>, antagonistas dobles de los receptores M<sub>1</sub>/M<sub>3</sub> o M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>, o pan-antagonistas de los receptores M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>. Algunos compuestos ejemplares para su administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvelan en el documento WO01/04118. Algunos compuestos ejemplares para su administración oral incluyen pirencepina (por ejemplo, CAS 28797-61-7), darifenacina (por ejemplo, CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato, comercializado con el nombre Enablex), oxibutinina (por ejemplo, CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (por ejemplo, CAS 15793-40-5), tolterodina (por ejemplo, CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (por ejemplo, CAS 10405-02-4) y solifenacina (por ejemplo, CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2, o el succinato, también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

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



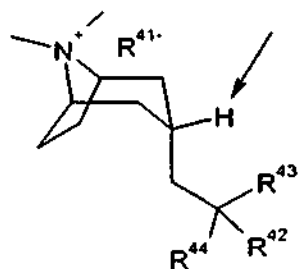
en la que la orientación preferida de la cadena alquilo unida al anillo tropano es endo;

R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que no tiene más de 4 átomos de carbono, y fenilo sustituido con un grupo alcoxi que no tiene más de 4 átomos de carbono;

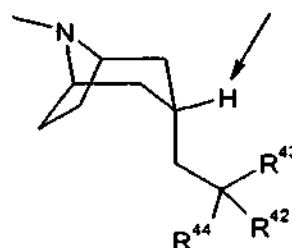
X- representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X<sup>-</sup> puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencensulfonato y toluensulfonato, incluyendo, por ejemplo:

- 5 bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tienileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
 bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
 4-metilbencensulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difenileténil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
 bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o  
 bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Como agentes anticolinérgicos adicionales se incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se desvelan en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009:



(XXII)



(XXIII)

10

en las que:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

R<sup>41-</sup> representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R<sup>41-</sup> puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bencensulfonato y toluensulfonato;

15 R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (que tiene de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R<sup>44</sup> se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, -OR<sup>45</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>45</sup>, -CH<sub>2</sub>OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CO)R<sup>46</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>47</sup>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>47</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>45</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>47</sup>)(R<sup>48</sup>), -CON(R<sup>47</sup>)(R<sup>48</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>48</sup>)CO(R<sup>46</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>48</sup>)SO<sub>2</sub>(R<sup>46</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>48</sup>)CO<sub>2</sub>(R<sup>45</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>48</sup>)CONH(R<sup>47</sup>);

25 R<sup>45</sup> se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo;

30 R<sup>46</sup> se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo;

R<sup>47</sup> y R<sup>48</sup> se seleccionan, independientemente, de entre el grupo constituido por H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, incluyendo, por ejemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45 1-etil-3-[3-(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;

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

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

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

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

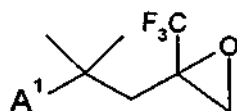
N-[3-(endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencensulfonamida;

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

*N*-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metansulfonamida; y/o bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

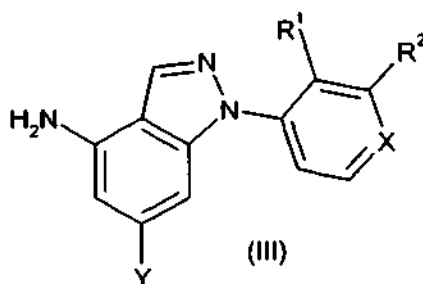
Entre algunos compuestos adicionales se incluyen:

- 5 yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-ditiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; yoduro de (endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.
- 10 Entre los ejemplos de antihistamínicos (también denominados antagonistas de receptor H1) se incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1, y son seguros para el uso en seres humanos. Algunos antagonistas de primera generación incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas, tales como difenilhidramina, pirilamina, clemastina, clorfeniramina. Algunos antagonistas de segunda generación, que no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetiricina, fexofenadina y cetirizina.
- 15 Entre los ejemplos de antihistamínicos se incluyen loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un inhibidor de la PDE4.
- 20 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o a una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un agonista de adrenorreceptor  $\beta_2$ .
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o a una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un anticolinérgico.
- 25 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o a una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un antihistamínico.
- 30 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o a una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un inhibidor de la PDE4 y un agonista de adrenorreceptor  $\beta_2$ .
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o a una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE-4.
- 35 Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica, y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación según se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, representan un aspecto adicional de la invención.
- 40 Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas individuales o combinadas. En una forma de realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con otro agente terapéuticamente activo.
- 45 La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la PDE4.
- La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista de adrenorreceptor  $\beta_2$ .
- 50 Un procedimiento según la invención para la preparación de compuestos de fórmula (I) comprende la reacción de un epóxido de fórmula (II):



(II)

en la que A<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un 4-amino-1-arilindazol de fórmula (III):



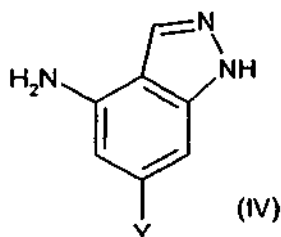
(III)

5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

La reacción de apertura del epóxido puede realizarse en un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura no extrema en el intervalo de 0 - 100°C, lo más habitualmente a 20°C (o a temperatura ambiente) en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de potasio. Alternativamente, estas reacciones de apertura de epóxido pueden realizarse en un reactor de microondas en ausencia de disolvente o con una pequeña cantidad de un disolvente no nucleófilo de elevado punto de ebullición tal como *N*-metilpirrolidinona a una elevada temperatura en el intervalo de 100 - 200°C, lo más habitualmente a 150°C. Alternativamente, las reacciones de apertura del epóxido pueden ser catalizadas por la inclusión de triflato de iterbio (III) según se describe en Synthetic Communications 2003, 33, 2989 - 2994 y en Bioorg. Med. Chem. Letters. 2001, 11, 1625 - 1628.

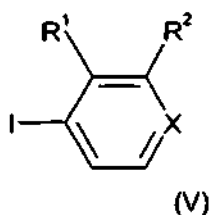
15 Los compuestos de fórmula (II) en la que A<sup>1</sup> representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo o 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilo se describen en forma racémica en el documento WO 04/063163. El compuesto de fórmula (II) en la que A<sup>1</sup> representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo también se han descrito como enantiómeros individuales en el documento WO 05/234250, en el documento WO05/040145 y en Bioorg. Med. Chem. Letters. 2006, 16, 654 - 657.

20 Los compuestos de fórmula (III) son nuevos, y forman otro aspecto de la invención, y pueden prepararse mediante reacción de una 1*H*-indazol-4-amina (IV):



(IV)

en la que Y es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con yoduros de arilo de fórmula (V)

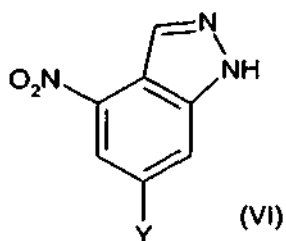


(V)

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y X son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

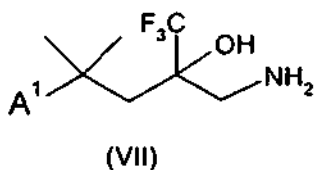
La reacción de (IV) con (V) puede realizarse en presencia de un catalizador de cobre (I), tal como yoduro de cobre (I), y una base débil tal como carbonato de potasio o fosfato de potasio y un ligando de amina tal como L-prolina, ciclohexanodiamina, *N,N*-dimetilciclohexanodiamina o *N,N*-dimetiletilendiamina en diversos disolventes que incluyen tolueno, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido, a una temperatura en el intervalo de 60 - 160°C, muy típicamente a 110°C. Algunos procedimientos representativos se refieren en la bibliografía: *Synthesis* 2005, 3, 496 - 499, *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 5578 - 5587 y *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 7727 - 7729.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante una reacción similar de un 4-nitro-1*H*-indazol (VI)

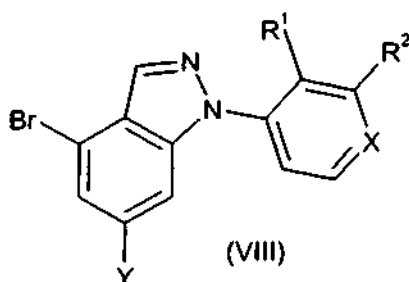


en la que Y es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con los yoduros de arilo (V), seguido de una reducción del grupo nitro, por ejemplo, mediante hidrogenación en paladio sobre carbón.

Un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (I) comprende la reacción de una amina de fórmula (VII):



en la que A<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con un 4-bromo-1-arilindazol de fórmula (VIII):



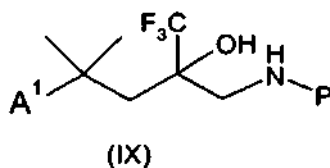
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X e Y son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo convenientemente usando una catálisis con paladio del tipo descrito por Buchwald en *Topics in Current Chemistry*, 2002, 219, 131 - 209. Por ejemplo, una reacción de acoplamiento puede realizarse usando tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) racémico y *tert*-butóxido sódico en tolueno a la temperatura de reflujo o usando un calentamiento con microondas.

El compuesto de fórmula (VII) en la que A<sup>1</sup> representa 5-fluoro-2-metoxi-fenilo se conoce en forma racémica (documento WO 05/003098, documento WO 03/082827). Los compuestos de fórmula (VII) también pueden prepararse mediante la apertura de los epóxidos de fórmula (II) con bencilamina, seguido de la eliminación del grupo bencilo mediante una hidrogenólisis usando, por ejemplo, paladio sobre carbón como catalizador.

Los enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse, por ejemplo, mediante una separación por HPLC en una columna quiral del material racémico (VII) o una versión protegida (IX) del mismo;

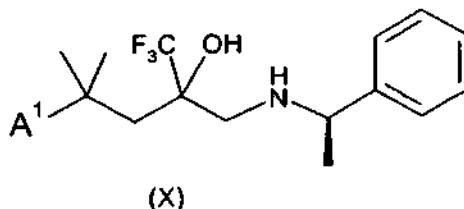




en la que el grupo A<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y P representa a grupo protector que se elimina después de la separación del enantiómero.

- 5 En una forma de realización, P representa un grupo protector benciloxycarbonilo (CBZ) o bencilo. Sin embargo, los expertos en la técnica podrían contemplar el uso de otros grupos protectores como alternativas. Los grupos protectores CBZ o bencilo pueden eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenolisis con un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón.

Cuando este grupo protector P del compuesto (IX) contiene un centro quiral adicional con una estereoquímica definida, por ejemplo, en el derivado (*R*)-1-feniletilamina (X)

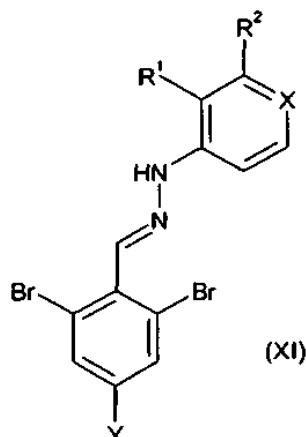


- 10 en la que el grupo A<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), los diaestereoisómeros resultantes pueden separarse mediante cromatografía sobre un soporte no quiral o quiral. Como antes, la desprotección mediante hidrogenolisis tras la separación de los isómeros proporciona los enantiómeros individuales del compuesto (VII).

- 15 Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse directamente mediante la protección de la amina racémica (VII). Alternativamente, los intermedios de fórmula (IX) y (X) pueden prepararse mediante la reacción del epóxido (II) con una amina P-NH<sub>2</sub>.

- 20 La reacción de apertura del epóxido puede realizarse en un disolvente dipolar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura no extrema en el intervalo de 0 - 100°C, lo más habitualmente a 20°C (o a temperatura ambiente) en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de potasio. Alternativamente, estas reacciones de apertura de epóxido pueden realizarse en un reactor de microondas en ausencia de disolvente o con una pequeña cantidad de un disolvente no nucleófilo de elevado punto de ebullición tal como *N*-metilpirrolidiona a una elevada temperatura en el intervalo de 100 - 200°C, lo más habitualmente a 150°C. Para las reacciones con (*R*)-(+)-1-feniletilamina, la apertura del epóxido para dar (X) puede realizarse convenientemente en una disolución de etanol a 50°C.
- 25

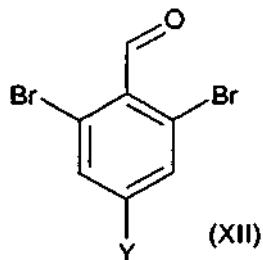
Los compuestos de fórmula (VIII) son nuevos y forman otro aspecto de la invención, y pueden prepararse mediante ciclación de una hidrazona de fórmula (XI)



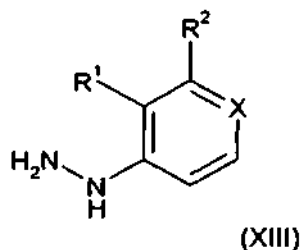
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X e Y son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I)..

5 Esta N-arilación intramolecular puede realizarse usando una catálisis con paladio del tipo descrito por Buchwald en Topics in Current Chemistry, 2002, 219, 131 - 209. Por ejemplo, la ciclación puede efectuarse usando tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) racémico y fosfato tripotásico en tolueno o 1,4-dioxano, a la temperatura de reflujo.

Las hidrazonas de fórmula (XI) pueden prepararse mediante la reacción de un aldehído de fórmula (XII)



en la que Y es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), con una arilhidrazina de fórmula (XIII)



10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y X son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Los aldehídos de fórmula (XII) son conocidos, y pueden prepararse según describen Lulinski y Serwatowski en J. Org. Chem., 2003, 68, 5384 - 5387

15 Las arilhidrazinas (XIII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de la correspondiente anilina mediante tratamiento con ácido nitroso generado *in situ* a partir de nitrito sódico, seguido de la subsiguiente reducción de los iones aril-diazonio resultantes con cloruro de estaño (II), según procedimientos estándar de la bibliografía (véase, por ejemplo, J Med Chem 1991, 34, 2895; J Med Chem 2000 43: 4707, J Med Chem 2003 46: 2012).

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que  $A^1$  representa 5-fluoro-2-hidroxifenilo pueden prepararse mediante reacción de los compuestos de fórmula (I) en la que  $A^1$  representa 5-fluoro-2-metoxifenilo, por ejemplo, con tribromuro de boro en disolución de diclorometano o mediante tratamiento con yoduro de litio en N-metilpirrolidinona usando un calentamiento con microondas a 220°C.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma de mezclas de enantiómeros cuando se usan mezclas de isómeros como intermedios en la síntesis. Por ejemplo, el uso de un compuesto de fórmula (II) o (VII) en forma de una mezcla racémica de enantiómeros conducirá a una mezcla de enantiómeros en el producto final. Si se desea, estos isómeros pueden separarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, HPLC en una columna quiral).

30 Alternativamente, la separación de los isómeros puede realizarse tempranamente en la síntesis, por ejemplo, pueden emplearse los isómeros individuales de los compuestos de fórmula (II) o (VII), lo que puede obviar la necesidad de realizar una separación de los isómeros como una etapa final en la síntesis. El último procedimiento es, en teoría, más eficaz, y por lo tanto es preferido.

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

Además, los procedimientos para preparar formulaciones que incluyen uno o más compuestos de fórmula (I) forman un aspecto de esta invención.

35 Los solvatos de los compuestos de fórmula (I), los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos o las sales de los mismos que no son fisiológicamente aceptables, pueden ser útiles como intermedios en la preparación de

otros compuestos de fórmula (I), de derivados fisiológicamente funcionales de los mismos o de sales de los mismos.

- 5 Puede esperarse que los compuestos de la invención muestren unas buenas propiedades antiinflamatorias, con un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible. También puede esperarse que tengan un atractivo perfil de efectos secundarios, demostrado, por ejemplo, por un aumento en la selectividad por el receptor de glucocorticoides sobre el receptor de progesterona, y se espera que sean compatibles con una pauta de tratamiento conveniente en pacientes humanos.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

#### EXPERIMENTAL SINTÉTICO

#### 10 Abreviaturas

CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
Me	Metilo
MeOH	Metanol
NH <sub>3</sub>	Amoniacó
HCl	Ácido clorhídrico
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
CLEM	Cromatografía líquida/espectrometría de masas
AcOH	Ácido acético
KOH	Hidróxido de potasio
NMP	N-metilpirrolidinona
MeCN	Acetonitrilo
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
SPE	Extracción en fase sólida

#### Purificación cromatográfica

- 15 La purificación cromatográfica se realizó usando cartuchos gel de sílice pre-empaquetados, usando en muchos casos un sistema Flashmaster II. El Flashmaster II es un sistema de cromatografía ultrarrápida automatizada multi-usuario, disponible en Argonaut Technologies Ltd, que utiliza cartuchos desechables de SPE en fase normal (desde 2 g hasta 100 g). Proporciona una mezcla disolvente cuaternaria en línea para permitir la realización de procedimientos en gradiente. Las muestras se ponen en cola usando un programa informático de acceso abierto multifuncional, que maneja los disolventes, los caudales, el perfil de gradiente y las condiciones de recolección. El sistema está equipado con un detector de UV Knauer de longitud de onda variable y dos colectores de fracciones  
20 Gilson FC204 que permiten el corte del pico, la recolección y el seguimiento automatizados.

#### RMN

Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se registraron en CDCl<sub>3</sub> o en DMSO-*d*<sub>6</sub> en un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX o Varian Unity 400, todos ellos trabajando a 400 MHz. El patrón interno usado era tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para el CDCl<sub>3</sub> o a 2,50 ppm para el DMSO-*d*<sub>6</sub>.

**Calentamiento con microondas**

El calentamiento por microondas se realizó en un horno Explorer System Discover suministrado por CEM.

**HPLC autopreparativa de masa dirigida**

5 Las purificaciones se realizaron usando una plataforma Micromass ZQ. La columna era una Supelco LCABZ++ de 100 mm x 20 mm con un tamaño de partícula de la fase estacionaria de 5  $\mu$ m.

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

**10 Sistema de CLEM**

El sistema de CLEM usado fue como sigue:

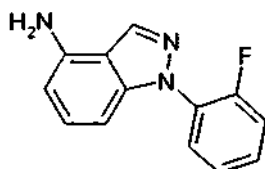
- Columna: de 3,3 cm x 4,6 mm de DI, 3  $\mu$ m ABZ+PLUS de Supelco
- Caudal: 3 ml/min
- Volumen de inyección: 5  $\mu$ l
- Temperatura: TA
- Intervalo de detección en UV: de 215 a 330 nm

15

Disolventes: A: ácido fórmico al 0,1% + acetato amónico 10 mM  
B: 95% de acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%  
Gradiente: 

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

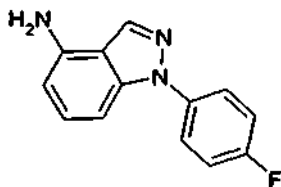
20

**25 Intermedio 1: 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-amina**

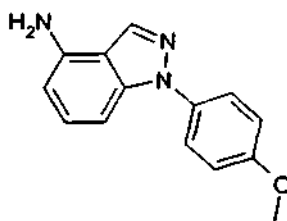
30

Se agitaron 1H-indazol-4-amina (1,83 g, 10 mmol), yoduro de cobre (I) (95 mg, 0,5 mmol) y fosfato de potasio (4,46 g, 21 mmol) conjuntamente. El matraz se evacuó y se rellenó dos veces con argón. Entonces al matraz se añadieron *trans*-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (320  $\mu$ l, 2 mmol), 2-fluoro-1-yodobenceno (2,66 g, 12 mmol) y tolueno (30 ml), y la mezcla se calentó a 110°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite para eliminar las sustancias inorgánicas, y la almohadilla de Celite se lavó sucesivamente con EtOAc hasta que el disolvente salía transparente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano y después con diclorometano:EtOAc 9:1 dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,19 g), que solidificó después de un periodo de reposo. RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,98 (s, 2H)

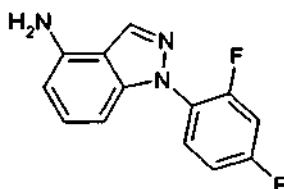
35

Intermedio 2: 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-amina

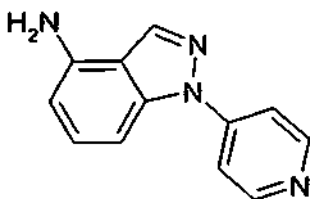
- Preparado de forma similar a la del Intermedio 1 a partir de 1H-indazol-4-amina y 4-fluoro-1-yodobenceno.  
 5 RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,0 (s, 2H)

Intermedio 3: 1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-amina

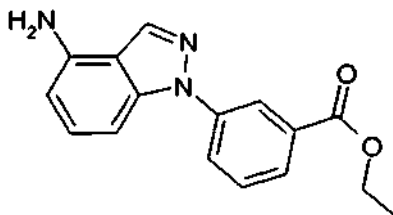
- Preparado de forma similar a la del Intermedio 1 a partir de 1H-indazol-4-amina y 1-yodo-4-(metiloxi) benceno.  
 10 RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,81 (s, 3H)

Intermedio 4: 1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-amina

- Preparado de forma similar a la del Intermedio 1 a partir de 1H-indazol-4-amina y 2,4-difluoro-1-yodobenceno.  
 15 RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,0 (s, 2H)

Intermedio 5: 1-(4-piridin-1H-indazol-4-amina

- Preparado de forma similar a la del Intermedio 1 a partir de 1H-indazol-4-amina y 4-yodopiridina.  
 20 RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,68 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,11 (s, 2H)

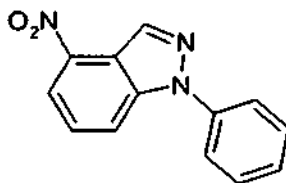


Intermedio 6: 3-(4-amino-1H-indazol-1-il)benzoato de etilo

Preparado de forma similar a la del Intermedio 1 a partir de 1H-indazol-4-amina y 3-yodobenzoato de etilo.

5 RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,2 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,38 (c, 2H), 1,35 (t, 3H)

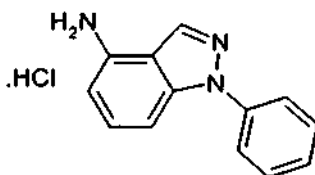
Intermedio 7: 4-nitro-1-fenil-1H-indazol



10 Se disolvieron 2,6-dinitrobenzaldehído (2,8 g, 14 mmol) (que puede prepararse según Reich, Gaigailian, Chem, Ber., 46, (1913), 2382) y fenilhidrazina (1,7 g, 17 mmol) en una mezcla de EtOH (20 ml) y AcOH (2 ml), dando como resultado una disolución de color rojo. Después de agitar durante 2 horas, la disolución se concentró hasta un sólido de color rojo que se disolvió en EtOH (250 ml), y se añadió una disolución de KOH (2 g) en agua (30 ml). Después de agitar durante 2 horas, la disolución se concentró hasta un sólido de color negro que se disolvió en EtOAc (1 l), se lavó con HCl 1 N (3 x 500 ml), bicarbonato sódico saturado y salmuera (250 ml). La disolución orgánica se secó y se concentró hasta un sólido de color pardo que se aplicó a una columna de sílice. La elución con un gradiente de 10% - 50% de EtOAc en hexano aisló el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN-<sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,85 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,46 (m, 1H)

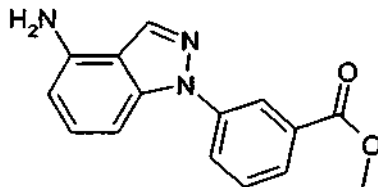
15

Intermedio 8: clorhidrato de 1-fenil-1H-indazol-4-amina



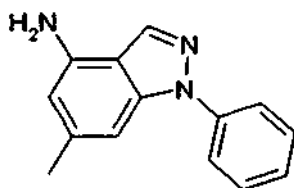
20 Se disolvió 4-nitro-1-fenil-1H-indazol (Intermedio 7) en EtOAc (200 ml), después se añadió Pd al 10%/C (500 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La filtración a través de Celite y la concentración del filtrado dieron un aceite de color amarillo que se disolvió en éter (100 ml). Se añadió lentamente una disolución de HCl 4 N en dioxano (10 ml) dando como resultado un precipitado de color amarillo que se eliminó mediante filtración dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g). RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,4 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,40 (s ancho)

25

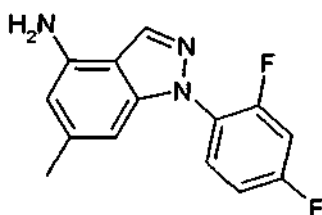
Intermedio 9: 3-(4-amino-1H-indazol-1-il)benzoato de metilo

5 Se disolvieron 1H-indazol-4-amina (81 mg, 0,61 mmol) y 3-yodobenzoato de metilo (160 mg, 0,61 mmol) en DMF (1 ml) en un tubo de microondas, se añadieron yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (34 mg, 0,24 mmol) y carbonato de potasio (169 mg, 1,22 mmol) y la mezcla se calentó mediante microondas (250 W) a 100°C durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de un cartucho, se lavó con DCM (5 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad y se purificó mediante una autopreparación de masa dirigida.

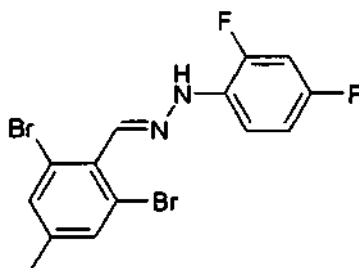
10 Las fracciones apropiadas se evaporaron, se disolvieron en DCM (10 ml), se lavaron con bicarbonato sódico acuoso, y se evaporaron dando el compuesto del título (32,7 mg).  
CLEM:  $t_{RET} = 3,17$  min;  $MH^+ = 268$

Intermedio 10: 6-metil-1-fenil-1H-indazol-4-amina

15 Preparado de forma similar a la del Intermedio 9 a partir de 6-metil-1H-indazol-4-amina y yodobenceno.  
CLEM:  $t_{RET} = 3,28$  min;  $MH^+ = 224$

Intermedio 11: 1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-amina

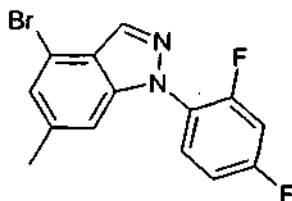
20 Preparado de forma similar a la del Intermedio 9 a partir de 6-metil-1H-indazol-4-amina y 2,4-difluoroyodobenceno.  
CLEM:  $t_{RET} = 3,22$  min;  $MH^+ = 260$

Intermedio 12: 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (2,4-difluorofenil)hidrazona

Se calentaron 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (89,5 g, 0,322 mol), clorhidrato de (2,4-difluorofenil)hidrazina (58,25 g, 0,322 mol) y acetato sódico (26,9 g, 0,328 mol) en metanol (1,25 l) a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió y el precipitado se recogió mediante filtración y se repartió entre acetato de etilo (750 ml) y agua (250 ml). La capa de acetato de etilo se combinó con un segundo extracto de acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (97,5 g).

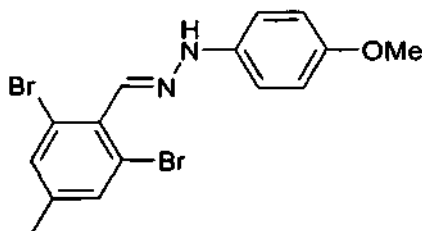
CLEM:  $t_{RET} = 4,07$  min;  $MH^+ = 403/405/407$

Intermedio 13: 4-bromo-1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1H-indazol



Se calentaron 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (2,4-difluorofenil) hidrazona (Intermedio 12, 67,4 g, 0,167 mol), fosfato tride potasio (88,8 g, 0,418 mol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (3,4 g, 3,71 mmol) y BINAP racémico (2,09 g, 3,27 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (1,125 l) a reflujo durante 4 días. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó a presión reducida dando un residuo de color marrón oscuro que se disolvió en diclorometano, se absorbió en gel de sílice, se aplicó a una columna de gel de sílice (1 kg) y se eluyó con un gradiente del 10 al 35% de diclorometano en hexano. El producto que contenía las fracciones se combinó y se evaporó dando el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (17,8 g). RMN- $^1H$ : ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,02 - 7,13 (m, 3H), 2,47 (s, 3H)

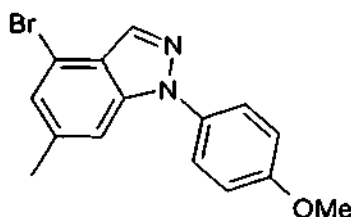
Intermedio 14: 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído [4-(metiloxi)fenil]hidrazona



Se añadió bicarbonato sódico (0,84 g, 10 mmol) a una disolución de 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (2,62 g, 9,43 mmol) y clorhidrato de [4-(metiloxi)fenil] hidrazina (1,65 g, 9,45 mmol) en metanol (60 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min. Entonces la mezcla se enfrió y se evaporó dando el compuesto del título en bruto, que se usó sin purificación.

CLEM:  $t_{RET} = 3,97$  min;  $MH^+ = 397/399/401$

Intermedio 15: 4-bromo-6-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol

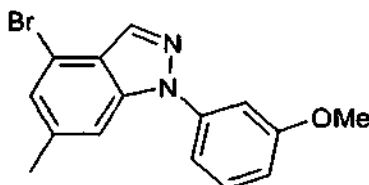


Se disolvió 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído [4-(metiloxi)fenil]hidrazona en bruto (Intermedio 14, preparado a partir de 2,62 g de 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído) en tolueno (100 ml) y tratado con fosfato tripotásico (5 g, 23,55 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (196 mg, 0,214 mmol) y BINAP racémico (122 mg, 0,196 mmol). La



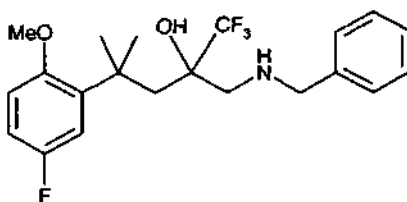
- mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas y después se enfrió, se filtró a través de celita y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II (cartucho de 100 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 0:100 de ciclohexano:diclorometano durante 60 minutos dando el producto en bruto (801 mg). La purificación adicional mediante cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II (cartucho de 50 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 75:25 de ciclohexano:acetato de etilo durante 50 minutos dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (499 mg). CLEM:  $t_{RET} = 3,82$  min;  $MH^+ = 317/319$

Intermedio 16: 4-bromo-6-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-indazol



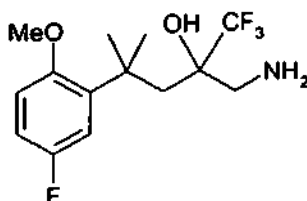
- Una mezcla de 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (3,91 g, 14,07 mmol), bicarbonato sódico (1,2 g, 14,29 mmol) y clorhidrato de [3-(metiloxi)fenil] hidrazina (2,61 g, 14,95 mmol) se calentó en metanol (125 ml) a reflujo durante 45 min. La mezcla se enfrió y se evaporó a presión reducida dando el intermedio de hidrazona en bruto, que se secó a presión reducida durante 1 hora y después se disolvió en tolueno (125 ml). Entonces se añadieron fosfato tride potasio (7,5 g, 35,33 mmol), tris(dibencilideno) dipaladio (0) (257 mg, 0,281 mmol) y BINAP racémico (175 mg, 0,281 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 41 horas y después se enfrió. La mezcla se diluyó con tolueno (200 ml) y se lavó con agua (2 x 150 ml). La fase acuosa se retroextrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante tres procedimientos secuenciales de cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II; Etapa 1 (cartuchos de 2 x 70 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 50:50 de ciclohexano: acetato de etilo durante 40 minutos, Etapa 2 (cartucho de 100 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 0:100 de ciclohexano:diclorometano durante 60 minutos, Etapa 3 (cartucho de 100 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 25:75 de ciclohexano:diclorometano durante 80 minutos dando el compuesto del título (850 mg). CLEM:  $t_{RET} = 3,89$  min;  $MH^+ = 317/319$

- Intermedio 17: 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[[fenilmetil]amino]metil]-2-pentanol



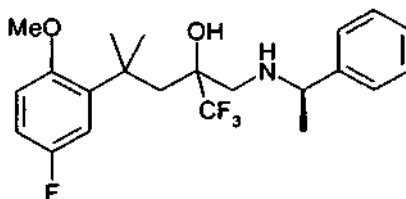
- Se añadió bencilamina (38,6 ml, 0,353mol) en una porción a una disolución agitada de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163, 50 g, 0,171mol) en etanol (500 ml) a 20°C, y la mezcla resultante calentó a 80°C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un 4% de acetato de etilo en ciclohexano dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65,1 g). CLEM:  $t_{RET} = 2,83$  min;  $MH^+ = 400$

Intermedio 18: 2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol



- Se añadió 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[[fenilmetil]amino]metil]-2-pentanol (Intermedio 17, 63 g, 0,158 mol) a una disolución agitada de Pd al 10%/C (12,6 g, 50% de humedad) en etanol (1,07 l) a 20°C en un recipiente purgado con nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a 20°C y a presión atmosférica hasta que no hubo más captación de hidrógeno. Entonces la suspensión se filtró a través de Celite y de papel de filtro de fibra de vidrio para eliminar el catalizador, y la torta se lavó con etanol (120 ml). El filtrado y los lavados combinados se evaporaron a presión reducida dando el compuesto del título como un sólido de color gris claro (47,5 g).  
CLEM:  $t_{RET} = 2,37$  min;  $MH^+ = 310$

Intermedios 19 y 20: 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil]amino)metil)-2-pentanol



- A una disolución agitada de 2-[2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil]-2-(trifluorometil) oxirano (600 mg, 2,05 mmol) racémico, que puede prepararse según el documento WO04/063163, en EtOH anhidro (3 ml) se añadió (*R*)-(+)-1-feniletilamina (1,31 ml, 10,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 días, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo se aplicó a un cartucho de SPE de sílice de 70 g y se eluyó con  $NH_3$  al 0,5% en tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío dando un aceite incoloro (991 mg). Se separaron 710 mg de este aceite mediante una HPC quiral en una columna Chiralpak AD de 2 pulgadas x 15 cm eluyendo con un 25% de acetonitrilo/fosfato amónico (pH 4,9) con un caudal de 70 ml/min dando el Intermedio 19 (isómero 2S, 230 mg) después de 17,5 min y el Intermedio 20 (isómero 2R, 200 mg) después de 24,8 min.

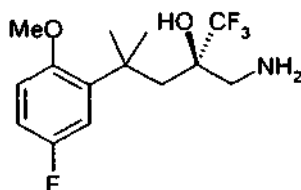
Intermedio 19 (isómero 2S):

- La estructura cristalina individual obtenida por rayos X en un cristal ortorrómbico mediante una lenta evaporación de acetato de etilo estableció la configuración 2S.  
CLEM:  $t_{RET} = 2,81$  min;  $MH^+ = 414$

Intermedio 20 (isómero 2R):

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

- Intermedio 21: (2R)-2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol



- Se disolvió (*2R*)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil]amino)metil)-2-pentanol (Intermedio 20) (200 mg, 0,48 mmol) en EtOH (8 ml) y se hidrogenó en paladio sobre carbón al 10% (100 mg) a 53 psi y a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de celita. La celita se lavó varias veces con EtOH. El filtrado se evaporó a vacío dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (158 mg).  
CLEM:  $t_{RET} = 2,38$  min;  $MH^+ = 310$

- Intermedios 22 y 23: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil]amino)metil)-2-pentanol

- A una disolución enfriada en hielo de (*R*)-(+)-1-feniletilamina (4,43 ml, 34,9 mmol) en EtOH anhidro (3 ml) se añadió, gota a gota, 7-(1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]etil)-2,3-dihidro-1-benzofurano racémico (1 g, 3,49 mmol), que puede prepararse según el documento WO04/063163. Después, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante una noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo se aplicó a un cartucho de SPE de sílice de 50 g y se eluyó con  $NH_3$  al 0,5% en tolueno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se

5 evaporaron a vacío dando un aceite incoloro (1,486 g). Este aceite se sometió a una autopreparación de masa dirigida dando el Intermedio 22 (isómero 2S, 314 mg), el Intermedio 23 (isómero 2R, 334 mg) más una fracción mixta (480 mg). La fracción mixta se volvió a someter a una autopreparación de masa dirigida dando más Intermedio 22 (90 mg), Intermedio 23 (125 mg) más una fracción mixta (160 mg). Las fracciones que contenían el Intermedio 22 se combinaron entre sí, así como las fracciones que contenían el Intermedio 23.

Intermedio 22 (isómero 2S):

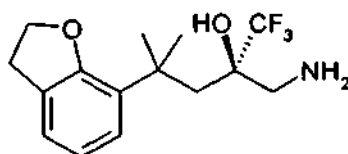
La estructura cristalina individual obtenida por rayos X en un cristal triclinico mediante una lenta evaporación de isopropanol estableció la configuración 2S.

CLEM:  $t_{RET} = 2,86$  min;  $MH^+ = 408$ ; punto de fusión entre 65 y 68°C

10 Intermedio 23 (isómero 2R):

CLEM:  $t_{RET} = 2,94$  min;  $MH^+ = 408$

Intermedio 24: (2R)-2-(aminometil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol



15 Se disolvió (2R)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil)amino)metil)-2-pentanol (Intermedio 23, 480 mg, 1,178 mmol) en EtOH (13 ml) y se hidrogenó en paladio sobre carbón al 10% (119 mg) a 50 psi y a temperatura ambiente durante 5 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla filtrante de microfibras y Celite. La Celite se lavó varias veces con EtOH. El filtrado se evaporó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color gris pálido (330 mg).

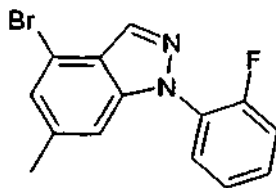
CLEM:  $t_{RET} = 2,43$  min;  $MH^+ = 304$

20 Intermedio 25: 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (2-fluorofenil)hidrazona

25 Se calentaron 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (600 g, 2,16 mmol), clorhidrato de (2-fluorofenil)hidrazina (351 mg, 2,16 mmol) y acetato sódico (180 mg, 2,19 mmol) en metanol (15 ml) a reflujo durante 2 horas. El metanol se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y salmuera acuosa (30 ml). La fase orgánica se separó, se combinó con extractos adicionales de diclorometano (2 x 15 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso (2 x 15 ml), se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó hasta el compuesto del título (767 mg).

CLEM:  $t_{RET} = 4,24$  min;  $MH^+ = 387$

Intermedio 26: 4-bromo-1-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol



30 Se disolvieron 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (2-fluorofenil)hidrazona (Intermedio 25, 767 mg, 1,99 mmol), fosfato tripotásico (1,06 g, 4,98 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (73 mg, 0,08 mmol) y BINAP racémico (50 mg, 0,08 mmol) en tolueno (26 ml) y se calentaron a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II (cartucho de 100 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 0:100 de ciclohexano:diclorometano durante 40 minutos dando el compuesto del título (249 mg).

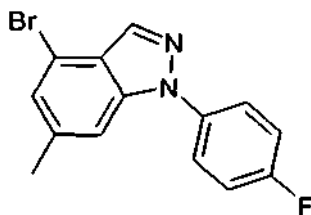
35 CLEM:  $t_{RET} = 3,76$  min;  $MH^+ = 305/307$

Intermedio 27: 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (4-fluorofenil)hidrazona

Preparado de forma similar a la del Intermedio 25 a partir de 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído y clorhidrato de (4-fluorofenil)hidrazina.

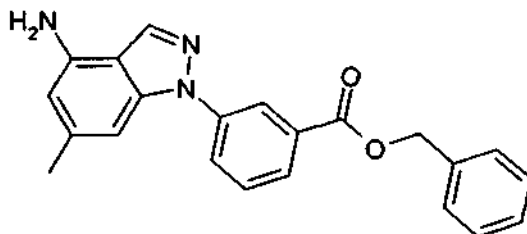
CLEM:  $t_{RET} = 4,23$  min;  $MH^+ = 387$

40

Intermedio 28: 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol

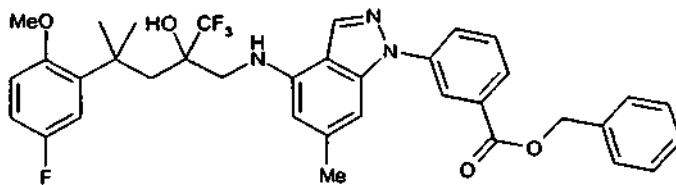
Preparado de forma similar a la del Intermedio 26 a partir de 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído (4-fluorofenil) hidrazona (Intermedio 27).

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

Intermedio 29: 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetilo

10 Se calentaron clorhidrato de 6-metil-1H-indazol-4-amina (0,5 g, 2,7 mmol), 3-yodobenzoato de fenilmetilo (0,9 g, 2,6 mmol), yoduro de cobre (I) (14 mg, 0,07 mmol), carbonato de potasio (1,2 g, 8,68 mmol) y trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexano-diamina (20 mg, 0,14 mmol) juntos en DMF (5 ml) a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo y se filtró a través de celita. La fase orgánica se separó, se combinó con un segundo extracto de acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (75 g) eluyendo con un gradiente del 1 al 5% de acetato de etilo en diclorometano dando el compuesto del título (0,3 g).

15 RMN-<sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,46 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,42 (s, 3H)

Intermedio 30: 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano racémico}-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentilamino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo

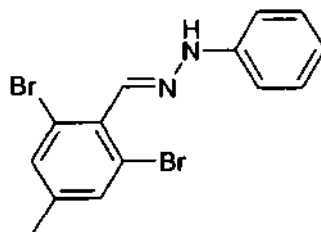
20 Una mezcla de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163, 350 mg, 1,2 mmol), 3-(4-amino-6-metil-1H-indazol-1-il) benzoato de fenilmetilo (Intermedio 29, 357 mg, 1,0 mmol) y triflato de iterbio (III) (124 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 85°C durante 18 horas cuando la temperatura se elevó hasta la temperatura de reflujo, y el calentamiento continuó durante 21 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II (cartucho de 50 g) eluyendo con un gradiente de 1:1 de ciclohexano:acetato de etilo durante 40 minutos dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (424 mg). RMN-<sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,40 (t, 1H), 8,04 - 8,07 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,17 (dd, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 5,70 (s ancho, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (d, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (s, 3H)

Intermedio 31: (2S)-2-(aminometil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol

Preparado de forma similar a la del Intermedio 24 mediante la hidrogenolisis de (2S)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((1R)-1-feniletil)amino)metil)-2-pentanol (Intermedio 22).

CLEM:  $t_{RET} = 2,40$  min;  $MH^+ = 304$

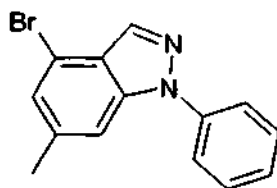
5 Intermedio 32: 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído fenilhidrazona



Preparado de forma similar a la del Intermedio 25 a partir de 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído y clorhidrato de fenilhidrazina.

CLEM:  $t_{RET} = 4,21$  min;  $MH^+ = 369$

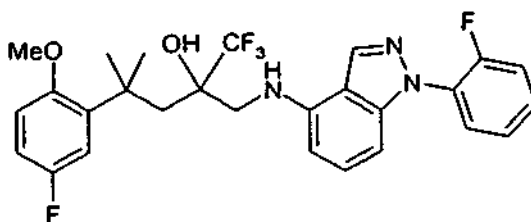
10 Intermedio 33: 4-bromo-6-metil-1-fenil-1H-indazol



Preparado de forma similar a la del Intermedio 26 a partir de 2,6-dibromo-4-metilbenzaldehído fenilhidrazona (Intermedio 32).

CLEM:  $t_{RET} = 3,90$  min;  $MH^+ = 287/289$

15 **Ejemplo 1: 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-([[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino]metil)-4-metil-2-pentanol**



20 Una mezcla de 2-[2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163, 29 mg, 0,1 mmol) y 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-amina (Intermedio 1, 23 mg, 0,1 mmol) se calentó mediante microondas (300 W) a 150°C durante 30 minutos. El producto en bruto se enfrió, se disolvió en DMSO y se purificó mediante una autopreparación de masa dirigida. Las fracciones apropiadas se evaporaron dando el compuesto del título (7,2 mg).

CLEM:  $t_{RET} = 4,01$  min;  $MH^+ = 520$

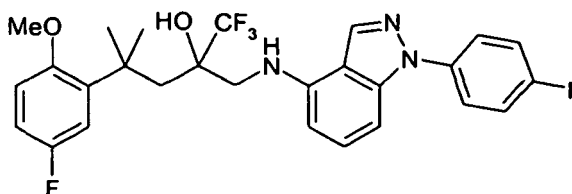
25 Se resolvieron 69 mg de un material racémico preparado de forma similar mediante una HPLC quiral en una columna Chiralcel OJ de 1 pulgada x 25 cm eluyendo con heptano:EtOH 7:3 con un caudal de 20 ml/min proporcionando el Ejemplo 1-A (enantiómero A, 24 mg) y el Ejemplo 1-B (enantiómero B, 26 mg)

**Ejemplo 1-A (enantiómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 6,02$  min**

30 CLEM:  $t_{RET} = 3,99$  min;  $MH^+ = 520$

**Ejemplo 1-B (enantiómero B):** HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 12,57$  min  
 CLEM:  $t_{RET} = 3,99$  min;  $MH^+ = 520$

5 **Ejemplo 2:** 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-([1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino)metil]-4-metil-2-pentanol



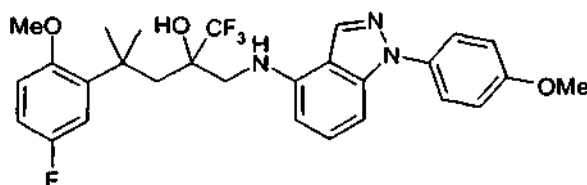
Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano y 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-amina (Intermedio 2).  
 CLEM:  $t_{RET} = 4,10$  min;  $MH^+ = 520$

10 Se resolvieron 43 mg de este material racémico mediante una HPLC quiral en una columna Chiralcel OD de 25 x 2 cm eluyendo con heptano:EtOH 7:3 con un caudal de 15 ml/min proporcionando el Ejemplo 2-A (enantiómero A, 13 mg) y el Ejemplo 2-B (enantiómero B, 13 mg)

**Ejemplo 2-A** (enantiómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 4,08$  min  
 15 CLEM:  $t_{RET} = 4,13$  min;  $MH^+ = 520$

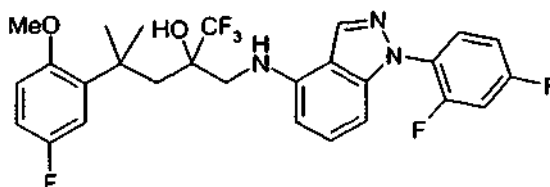
**Ejemplo 2-B** (enantiómero B): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD de 25 x 46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 6,09$  min  
 CLEM:  $t_{RET} = 4,13$  min;  $MH^+ = 520$

20 **Ejemplo 3:** 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-([1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino)metil]-2-pentanol



Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano racémico y 1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-amina (Intermedio 3).  
 CLEM:  $t_{RET} = 3,94$  min;  $MH^+ = 532$

25 **Ejemplo 4:** 2-([1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino)metil]-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol



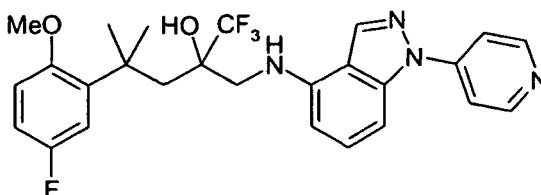
Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano racémico y 1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-amina (Intermedio 4).  
 30 CLEM:  $t_{RET} = 3,94$  min;  $MH^+ = 538$

Se resolvieron 60 mg de este material racémico mediante una HPLC quiral en una columna Chiralcel OD de 1 pulgada x 25 cm eluyendo con heptano:EtOH 95:5 con un caudal de 20 ml/min proporcionando el Ejemplo 4-A (enantiómero A, 14 mg) y el Ejemplo 4-B (enantiómero B, 12 mg)

**Ejemplo 4-A (enantiómero A):** HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 3,99$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,03$  min;  $MH^+ = 538$

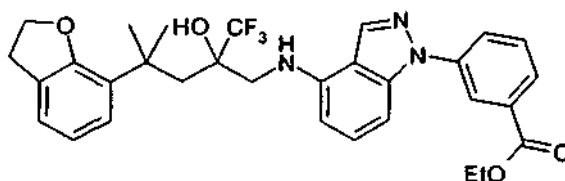
5 **Ejemplo 4-B (enantiómero B):** HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 5,19$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,03$  min;  $MH^+ = 538$

**Ejemplo 5:** 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-([1-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]amino)metil)-2-pentanol



10 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-[2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano racémico y 1-(4-piridinil)-1H-indazol-4-amina (Intermedio 5).  
CLEM:  $t_{RET} = 3,27$  min;  $MH^+ = 503$

**Ejemplo 6:** 3-(4-[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-1H-indazol-1-il)benzoato de etilo



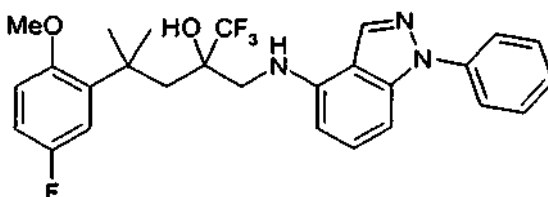
15 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-[2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano racémico y 3-(4-amino-1H-indazol-1-il) benzoato de etilo (Intermedio 6).  
CLEM:  $t_{RET} = 4,07$  min;  $MH^+ = 574$

20 Se resolvieron 42 mg de este material racémico mediante una HPLC quiral en una columna Chiralcel OD de 25 x 2 cm eluyendo con heptano:EtOH 8:2 con un caudal de 15 ml/min proporcionando el Ejemplo 6-A (enantiómero A, 14 mg) y el Ejemplo 6-B (enantiómero B, 14 mg) 69 mg de un preparado de forma similar

25 Ejemplo 6-A (enantiómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 8:2 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 5,73$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,25$  min;  $MH^+ = 574$

Ejemplo 6-B (enantiómero B): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 8:2 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 7,34$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,25$  min;  $MH^+ = 574$

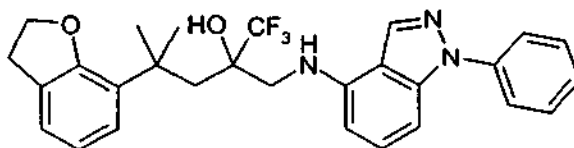
30 **Ejemplo 7:** 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[[1-(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]metil]-2-pentanol



Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 2-[2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil]-2-(trifluorometil)oxirano racémico y clorhidrato de 1-fenil-1H-indazol-4-amina (como la base libre, Intermedio 8) excepto porque se añadieron aproximadamente 5 gotas de NMP a la mezcla de reacción.

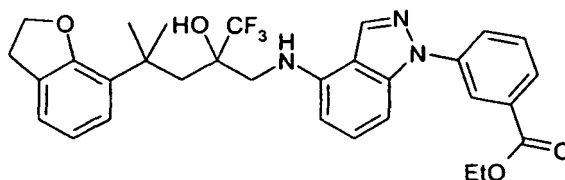
CLEM:  $t_{\text{RET}} = 4,09$  min;  $\text{MH}^+ = 502$

**Ejemplo 8:** 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[[1-(1-fenil-1H-indazol-4-il)amino]metil]-2-pentanol



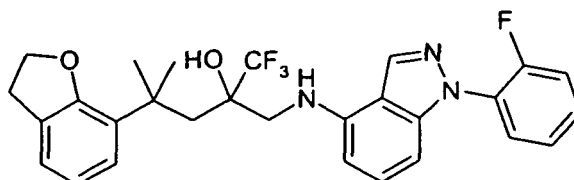
- 5 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 7 a partir de 7-{1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]etil}-2,3-dihidro-1-benzofurano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163) y clorhidrato de 1-fenil-1H-indazol-4-amina (como la base libre, Intermedio 8).  
CLEM:  $t_{\text{RET}} = 4,19$  min;  $\text{MH}^+ = 496$

- 10 **Ejemplo 9:** 3-(4-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-1H-indazol-1-il) benzoato de etilo



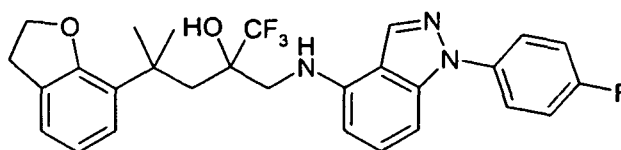
- 15 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 7-{1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]etil}-2,3-dihidro-1-benzofurano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163) y 3-(4-amino-1H-indazol-1-il) benzoato de etilo (Intermedio 6).  
CLEM:  $t_{\text{RET}} = 4,17$  min;  $\text{MH}^+ = 568$

**Ejemplo 10:** 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-[[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino]metil]-4-metil-2-pentanol



- 20 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 7-{1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]etil}-2,3-dihidro-1-benzofurano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163) y 1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-amina (Intermedio 1).  
CLEM:  $t_{\text{RET}} = 3,99$  min;  $\text{MH}^+ = 514$

**Ejemplo 11:** 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-[[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino]metil]-4-metil-2-pentanol



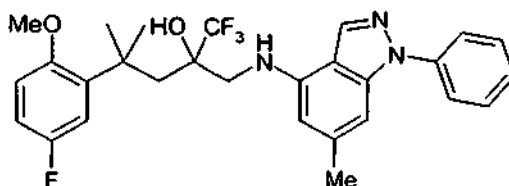
- 25 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 7-{1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]etil}-2,3-dihidro-1-benzofurano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163) y 1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-amina (Intermedio 2).  
CLEM:  $t_{\text{RET}} = 4,06$  min;  $\text{MH}^+ = 514$

- 30 **Ejemplo 12:** 2-[[1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino]metil]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-





## ii)amino]metil}-2-pentanol



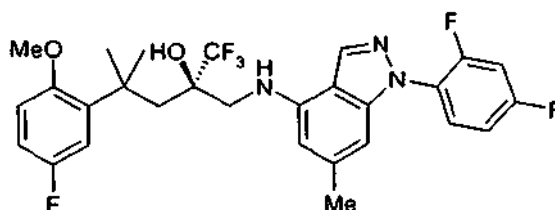
5 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 14 a partir de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil) oxirano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163) y 6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-amina (Intermedio 10).  
CLEM:  $t_{RET} = 4,20$  min;  $MH^+ = 516$

10 Se resolvieron 37 mg de este material racémico mediante una HPLC quiral en una columna Chiralcel OD de 25 x 2 cm eluyendo con heptano:EtOH 4:1 con un caudal de 15 ml/min proporcionando el Ejemplo 15-A (enantiómero A, 9,4 mg) y el Ejemplo 15-B (enantiómero B, 9,8 mg)

Ejemplo 15-A (enantiómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 4:1 eluyendo a 1 mUmin):  $t_{RET} = 5,50$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,13$  min;  $MH^+ = 516$

15 Ejemplo 15-B (enantiómero B): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 4:1 eluyendo a 1 mUmin):  $t_{RET} = 6,64$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,15$  min;  $MH^+ = 516$

**Ejemplo 16: 2-([1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol**



20 Procedimiento A

Una mezcla de 2-{2-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-metilpropil}-2-(trifluorometil)oxirano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163, 53 mg, 0,18 mmol) y 1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-amina (Intermedio 11, 47 mg, 0,18 mmol) se calentó mediante microondas (250 W) a 170°C durante 45 minutos y después a 300 W y a 170°C durante 45 minutos adicionales. La mezcla se enfrió, se diluyó con DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante una autopreparación de masa dirigida. Se realizó una segunda reacción a la misma escala, calentando mediante microondas a 300 W a 170°C durante 45 minutos y purificando de la misma forma. Las fracciones apropiadas de las dos reacciones se combinaron, se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y se extrajeron con DCM (x 2). Los extractos combinados de DCM se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron dando el compuesto del título (32,1 mg).  
30 CLEM:  $t_{RET} = 4,17$  min;  $MH^+ = 552$

Se resolvieron 26 mg de este material racémico mediante una HPLC quiral en una columna Chiralpak AD de 25 x 2 cm eluyendo con heptano:EtOH 4:6 con un caudal de 15 ml/min proporcionando el Ejemplo 16-A (enantiómero A, 9,2 mg) y el Ejemplo 16-B (enantiómero B, 9,2 mg)

35 Ejemplo 16-A (enantiómero A, isómero 2R): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 4:6 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 6,1$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,17$  min;  $MH^+ = 552$

Ejemplo 16-B (enantiómero B, isómero 2S): HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 4:6 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 11,0$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,16$  min;  $MH^+ = 552$

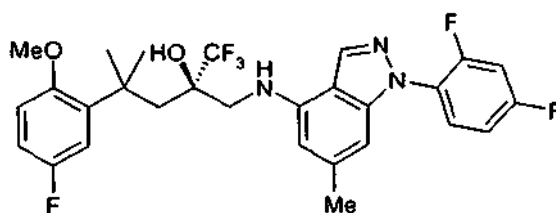
Procedimiento B

A una disolución agitada de 4-bromo-1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol

(Intermedio 13, 13,4 g, 41,47 mmol) en tolueno (95 ml) a 20°C en nitrógeno se añadieron sucesivamente 2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (Intermedio 18, 14,1 g, 45,58 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (3,7 g, 4,04 mmol), BINAP racémico (2,5 g, 4,01 mmol) y *terc*-butóxido sódico (5,6 g, 58,27 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 3 horas, y después se dejó enfriar hasta 20°C. La mezcla de reacción se vertió entonces en acetato de etilo (200 ml), y se filtró a través de Celite. La torta se lavó con acetato de etilo (50 ml) y las frases combinadas de acetato de etilo se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 20% en ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (15,0 g).

CLEM: CLEM:  $t_{RET} = 4,16$  min;  $MH^+ = 552$

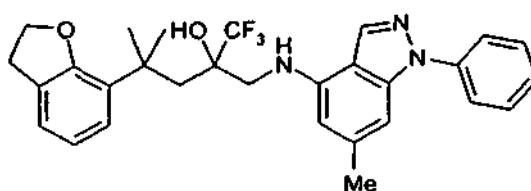
**Ejemplo 16-A: (2*R*)-2-([1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol**



Una disolución de (2*R*)-2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (Intermedio 21, 20 mg, 0,065 mmol), 4-bromo-1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol (Intermedio 13, 18,3 mg, 0,057 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (2,6 mg, 0,0028 mmol), BINAP racémico (3,6 mg, 0,0056 mmol) y *terc*-butóxido sódico (7,7 mg, 0,081 mmol) en tolueno (0,4 ml) se calentó en un microondas a 120°C durante 15 min. Entonces la mezcla se enfrió, se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y cloruro de amonio acuoso (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso, agua y salmuera, se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó. El residuo se purificó mediante una autopreparación de masa dirigida dando el compuesto del título (6,5 mg).

CLEM:  $t_{RET} = 4,16$  min;  $MH^+ = 552$ . HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 4:6 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 6,1$  min.

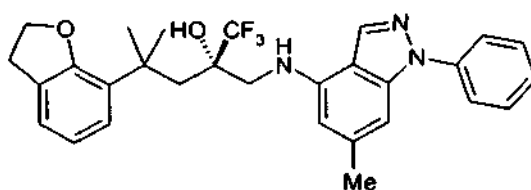
**Ejemplo 17: 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-([(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-pentanol**



Preparado de forma similar a la del Ejemplo 14 a partir de 7-{1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]etil}-2,3-dihidro-1-benzofurano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163) y 6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-amina (Intermedio 10).

CLEM:  $t_{RET} = 4,17$  min;  $MH^+ = 510$ , HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 95:5 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 14,2$  min y 17,7 min.

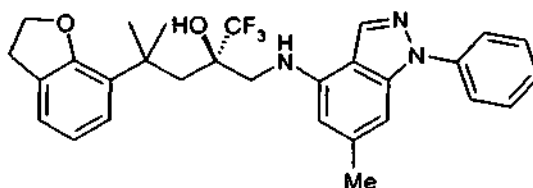
**Ejemplo 17-A: (2*S*)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-([(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-2-pentanol**



A una mezcla de (2*S*)-2-(aminometil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol (Intermedio

31, 87 mg, 0,3 mmol) y 4-bromo-6-metil-1-fenil-1*H*-indazol (Intermedio 33, 92 mg, 0,32 mmol) en tolueno (3,5 ml) se añadieron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (35 mg, 0,04 mmol), BINAP racémico (28 mg, 0,04 mmol) y *terc*-butóxido sódico (45 mg, 0,47 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 15 min y después se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml), se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó. El residuo se purificó mediante dos purificaciones secuenciales con un cartucho de SPE eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo (desde 1:6 hasta 1:4) dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (43 mg). CLEM:  $t_{RET} = 4,06$  min;  $MH^+ = 510$ . HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 95:5 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 13,9$  min (93%).

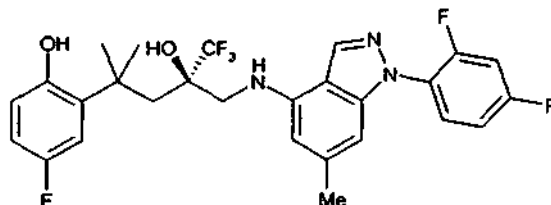
10 **Ejemplo 17-B: (2*R*)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[[6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il]amino]metil}-2-pentanol**



Preparado de forma similar a la del Ejemplo 17-A a partir de (2*R*)-2-(aminometil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-pentanol (Intermedio 24) y 4-bromo-6-metil-1-fenil-1*H*-indazol (Intermedio 33).

15 CLEM:  $t_{RET} = 4,08$  min;  $MH^+ = 510$ . HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 95:5 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 17,2$  min (97,3%).

**Ejemplo 18: 2(*R*)-2-[3-([1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil]-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-4-fluorofenol**



20 Procedimiento A

Se disolvió (2*R*)-2-([1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (Ejemplo 16-A, 325 mg, 0,59 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y se enfrió hasta -78°C (baño de hielo seco/acetona) en una atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadió tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano) (4,9 ml, 4,9 mmol) poco a poco, y después de 5 minutos la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 23 horas, se volvió enfriar hasta -78°C y se inactivó con metanol (3 ml). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se repartió entre diclorometano (20 ml) y se vertió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) en una placa filtrante hidrófoba y se recogió la capa de diclorometano y se evaporó a vacío dando el material en bruto. El producto en bruto se purificó mediante una autopreparación de masa dirigida. Las fracciones apropiadas se neutralizaron usando la disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajeron en diclorometano. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de agua y después salmuera, se filtraron a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporaron a vacío dando el compuesto del título (112 mg).

35 CLEM:  $t_{RET} = 3,89$  min;  $MH^+ = 538$

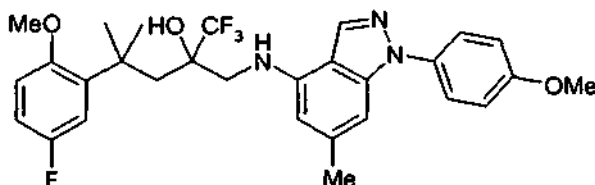
Procedimiento B

Se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano) (250 ml, 250 mmol) durante 30 min a una disolución agitada de (2*R*)-2-([1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino)metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (Ejemplo 16-A, 14,0 g, 25,4 mmol) en diclorometano (125 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta 20°C y se agitó durante 5 días. Después, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió metanol (200 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 20°C, y se lavó consecutivamente con agua (280 ml) y bicarbonato sódico saturado (200 ml) y se evaporó a presión reducida. El sólido residual se disolvió en metanol (1 l), se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se evaporó a presión reducida. El sólido residual se trituró con metanol (30 ml) a 40°C y se recogió mediante filtración, se lavó con metanol (60 ml) y se secó a vacío a 40°C durante una noche proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (11,0 g).

45

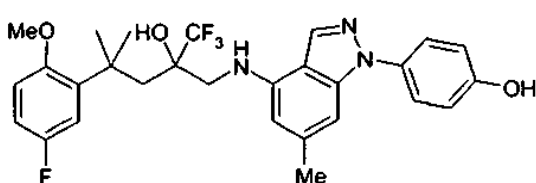
CLEM: CLEM:  $t_{RET} = 3,99$  min;  $MH^+ = 538$ , RMN-<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9,77 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1 H), 6,90 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1 H), 6,27 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,46 (m, 2 H), 3,19 (d, J = 14,5 Hz, 1 H), 3,10 (dd, J = 13,5, 2,5 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 13,5, 7,0 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,91 (d, J = 14,5 Hz, 1 H), 1,56 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H)

5 **Ejemplo 19: 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[(6-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino)metil]-2-pentanol**

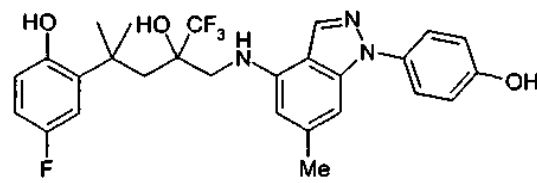


10 A una mezcla de 2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (Intermedio 18, 200 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-6-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol (Intermedio 15, 190 mg, 0,6 mmol) en tolueno (3 ml) se añadieron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (28 mg, 0,03 mmol), BINAP racémico (37 mg, 0,06 mmol) y *terc*-butóxido sódico (85 mg, 0,84 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 30 min y después se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y ácido clorhídrico 1 M (60 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso (30 ml) y salmuera (30 ml), se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y se cargó en un cartucho de SPE de sílice y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo:éter de petróleo (desde 1:9 hasta 1:4) dando el compuesto del título (194 mg).  
15 CLEM:  $t_{RET} = 4,05$  min;  $MH^+ = 545$

20 **Ejemplo 20: 4-(4-[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il]fenol) y Ejemplo 21: 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-([1-(4-hidroxifenil)-6-metil-1H-in-dazol-4-il]amino)metil]-1,1-dimetilbutil]fenol**



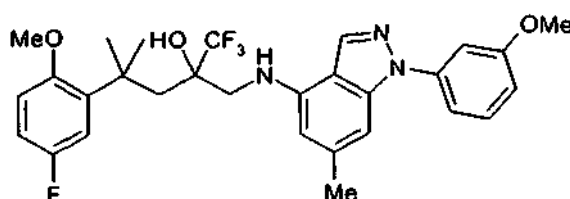
Ejemplo 20



Ejemplo 21

25 Se disolvió 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[(6-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino)metil]-2-pentanol (Ejemplo 19, 38 mg, 0,07 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) y se enfrió hasta -78°C (baño de hielo seco/acetona). Se añadió tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 0,15 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó durante 21 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta -70°C cuando se añadió más tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 0,1 ml, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se enfrió en hielo y se inactivó con metanol (3 ml). Después de 5 min adicionales se añadió más diclorometano (15 ml) y la disolución se lavó con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (2 x 20 ml), se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando el material en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante una autopreparación de masa dirigida dando el Ejemplo 20 (12 mg), CLEM:  $t_{RET} = 3,92$  min;  $MH^+ = 532$ , y el Ejemplo 21 (13 mg), CLEM:  $t_{RET} = 3,72$  min;  $MH^+ = 518$

35 **Ejemplo 22: 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[(6-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino)metil]-2-pentanol**

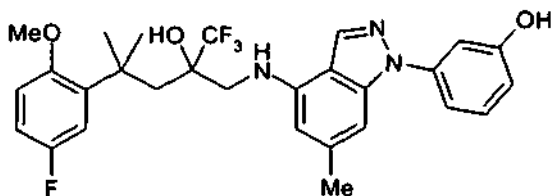


Una mezcla de 2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol (Intermedio 18, 743 mg,

2,4 mmol), 4-bromo-6-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-indazol (Intermedio 16, 657 mg, 2,07 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (117 mg, 0,13 mmol), BINAP racémico (141 mg, 0,23 mmol) y *tert*-butóxido sódico (429 mg, 4,46 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se combinó con el producto en bruto procedente de una preparación similar a una escala menor (260 mg de aporte del Intermedio 18), y se diluyó con tolueno (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). La disolución resultante se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M (75 ml), bicarbonato sódico acuoso al 8% (75 ml) y salmuera (75 ml), se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II (cartucho de 70 g) eluyendo con un gradiente desde 0:100 hasta 50:50 de ciclohexano:acetato de etilo durante 60 minutos dando el producto impuro (970 mg). La purificación adicional usando el Flashmaster II (cartucho de 100 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 75:25 de diclorometano:*tert*-butil metil éter durante 50 minutos dio el compuesto del título (72 mg). También se obtuvo una cantidad de material menos puro (137 mg).

RMN-<sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,91 (s, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,97 (ddd, 1 H), 6,94 (s ancho, 1 H), 6,88 - 6,92 (m, 2 H), 6,86 (dd, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 4,08 (dd, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,34 (dd, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,90 (d, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,26 (d, 1 H), 1,46 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H)

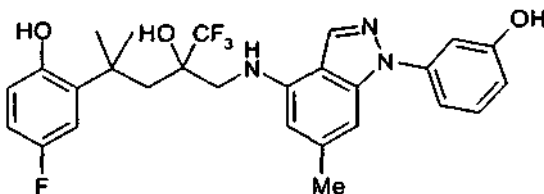
**Ejemplo 23:** 3-(4-[[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino]-6-metil-1H-indazol-1-il)fenol



Se disolvió 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[[6-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-pentanol (Ejemplo 22, 46 mg, 0,085 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) y se enfrió hasta -70°C (baño de hielo seco/acetona). Se añadió tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 0,15 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta -70°C y se añadió más tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 0,1 ml, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla se enfrió de nuevo hasta -70°C y se añadió más tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 0,1 ml, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 32 horas adicionales. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (15 ml), se enfrió en hielo y se inactivó con metanol (3 ml). Después de 15 min adicionales, la mezcla se repartió entre diclorometano (35 ml) y bicarbonato sódico acuoso (35 ml). La fase orgánica se lavó de nuevo con bicarbonato sódico acuoso (35 ml), se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando el material en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante una autopreparación de masa dirigida dando el compuesto del título (9 mg).

CLEM:  $t_{RET} = 3,90$  min;  $MH^+ = 532$

**Ejemplo 24:** 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-[[1-(3-hidroxifenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino]metil]-1,1-dimetilbutil]fenol



Se calentó una mezcla de 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-[[6-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino]metil]-2-pentanol (Ejemplo 22, 137 mg, 0,25 mmol) y yoduro de litio (1 g, 7,5 mmol) en N-metilpirrolidinona (6 ml) en un microondas a 220°C durante 55 minutos. El disolvente se eliminó usando una centrifugación a vacío y el residuo se repartió entre agua (25 ml) y diclorometano (50 ml) y se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba. El filtrado orgánico se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 20 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 0:100 de ciclohexano:acetato de etilo durante 30 minutos dando el compuesto del título (41 mg).

CLEM:  $t_{RET} = 3,70$  min;  $MH^+ = 518$

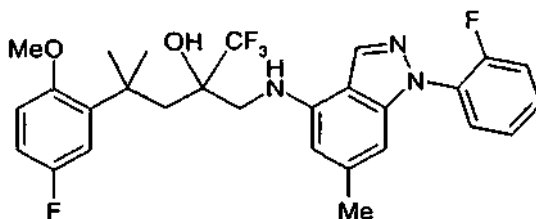
Se resolvieron 9 mg de material racémico preparado de forma similar mediante una HPLC quiral en una columna Chiralpak AD de 25 x 2 cm eluyendo con heptano:EtOH 3:1 con un caudal de 15 ml/min proporcionando el Ejemplo

24-A (enantiómero A, 1,4 mg) y el [Ejemplo 24-B](#) (enantiómero B, 1,5 mg)

**Ejemplo 24-A (enantiómero A):** HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 3:1 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 9,54$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 3,89$  min;  $MH^+ = 518$

5 **Ejemplo 24-B (enantiómero B):** HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 3:1 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 13,77$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 3,90$  min;  $MH^+ = 518$

**Ejemplo 25:** 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-([1-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino)metil)-4-metil-2-pentanol



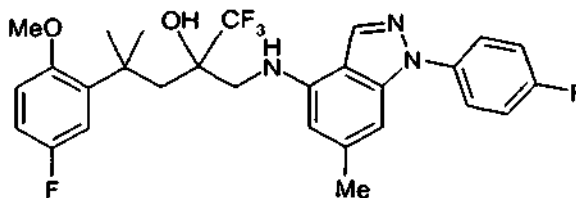
10 A una mezcla de 2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol ([Intermedio 18](#), 49,5 mg, 0,16 mmol) y 4-bromo-1-(2-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol ([Intermedio 26](#), 45,8 mg, 0,15 mmol) en tolueno (0,75 ml) se añadieron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (6,9 mg, 0,075 mmol), BINAP racémico (9,3 mg, 0,015 mmol) y *tert*-butóxido sódico (18,5 mg, 0,192 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 30 min y después se enfrió y se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II (cartucho de 20 g) eluyendo con un gradiente de 0:100 ciclohexano:acetato de etilo durante 60 minutos dando el producto en bruto (43,6 mg) que se purificó adicionalmente mediante una autopreparación de masa dirigida dando el compuesto del título (18 mg).  
CLEM:  $t_{RET} = 4,14$  min;  $MH^+ = 534$

20 Este material racémico se resolvió mediante una HPLC quiral en una columna Chiralcel OJ de 25 x 2 cm eluyendo con heptano:EtOH 7:3 con un caudal de 15 ml/min proporcionando el [Ejemplo 25-A](#) (enantiómero A, 7,0 mg) y el [Ejemplo 25-B](#) (enantiómero B, 7,4 mg)

25 **Ejemplo 25-A** (enantiómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 7,4$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,14$  min;  $MH^+ = 534$

**Ejemplo 25-B** (enantiómero B): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 14,1$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,14$  min;  $MH^+ = 534$

30 **Ejemplo 26:** 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-([1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol-4-il]amino)metil)-4-metil-2-pentanol



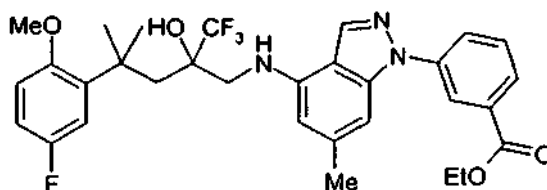
35 Preparado de forma similar a la del [Ejemplo 25](#) a partir de 2-(aminometil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol ([Intermedio 18](#)) y 4-bromo-1-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-indazol ([Intermedio 28](#)). La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice usando el Flashmaster II (cartucho de 20 g) eluyendo con un gradiente desde 100:0 hasta 50:50 de ciclohexano:acetato de etilo durante 40 minutos dando el compuesto del título (26,7 mg)  
CLEM:  $t_{RET} = 4,22$  min;  $MH^+ = 534$

40 Este material racémico se resolvió mediante una HPLC quiral en una columna Chiralcel OD de 25 x 2 cm eluyendo con heptano:EtOH 85:15 con un caudal de 15 ml/min proporcionando el [Ejemplo 26-A](#) (enantiómero A, 6,3 mg) y el [Ejemplo 26-B](#) (enantiómero B, 6,2 mg)

**Ejemplo 26-A** (enantiómero A): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 85:15 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 5,0$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,22$  min;  $MH^+ = 534$

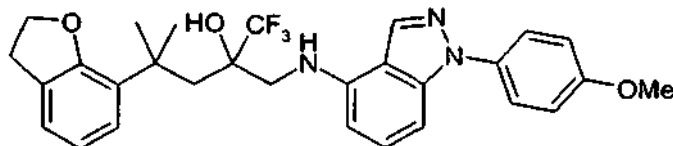
5 **Ejemplo 26-B** (enantiómero B): HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 85:15 eluyendo a 1 ml/min):  $t_{RET} = 6,8$  min  
CLEM:  $t_{RET} = 4,22$  min;  $MH^+ = 534$

**Ejemplo 27:** 3-(4-{{4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de etilo



10 Se añadió *terc*-butóxido sódico (4 mg, 0,042 mmol) a una disolución de 3-(4-{{4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1H-indazol-1-il)benzoato de fenilmetilo (Intermedio 30, 23 mg, 0,035 mmol) en etanol (3 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 75 min. Entonces la mezcla se repartió entre diclorometano (20 ml) y cloruro de amonio acuoso (20 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una placa filtrante hidrófoba y se evaporó, y el residuo se purificó mediante autopreparación de masa dirigida dando el compuesto del título (12 mg).  
15 CLEM:  $t_{RET} = 4,35$  min;  $MH^+ = 588$

**Ejemplo 28:** 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[[{1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il] amino}metil]-2-pentanol



20 Preparado de forma similar a la del Ejemplo 1 a partir de 7-{1,1-dimetil-2-[2-(trifluorometil)-2-oxiranil]etil}-2,3-dihidro-1-benzofurano racémico (que puede prepararse según el documento WO 04/063163) y 1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-amina (Intermedio 3).  
CLEM:  $t_{RET} = 3,99$  min;  $MH^+ = 526$

### Experimental biológico

#### 25 **Ensayo de unión a receptor de glucocorticoides**

La capacidad de los compuestos de unirse al receptor de glucocorticoides se determinó evaluando su capacidad de competir con un derivado de dexametasona Alexa 555 marcado fluorescentemente. Los compuestos se solvataron y se diluyeron en DMSO, y se transfirieron directamente a placas de ensayo. La dexametasona fluorescente y un receptor de glucocorticoides completo parcialmente purificado se añadieron a las placas junto con componentes de tampón para estabilizar la proteína del GR, y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h en la oscuridad. La unión de cada compuesto se evaluó analizando el desplazamiento del ligando fluorescente, midiendo la disminución en la señal de polarización de la fluorescencia de la mezcla.

Los Ejemplos 1, 1-A, 2, 2-B, 3, 4, 4-B, 5, 6, 6-A, 7 hasta 14, 14-B, 15, 15-B, 16, 16-A, 17, 17-A, 17-B, 18 hasta 24, 24-A, 24-B, 25, 25-A, 26-B, 27 y 28 tienen una unión a glucocorticoides con una  $pCI_{50} > 7$  en este ensayo.

#### 35 **Transrepresión de la actividad de NFkB mediada por glucocorticoides**

Se modificaron genéticamente células epiteliales de pulmón humanas A549 para que contuvieran el gen de la fosfatasa alcalina secretada por la placenta bajo el control de la región distal del promotor ELAM dependiente de NFkB, según se describió previamente en Ray, K. P., Farrow, S., Daly, M., Talbot, F. y Searle, N. "Induction of the E-selectin promotor by interleukin 1 and tumour necrosis factor alfa, and inhibition by glucocorticoids" *Biochemical Journal* (1997) 328: 707 - 15.

Los compuestos se solvataron y se diluyeron en DMSO, y se transfirieron directamente a placas de ensayo, de



5 forma que la concentración final de DMSO era del 0,7%. Después de la adición de las células (40K por pocillo), las placas se incubaron durante 1 h antes de la adición de 3 ng/ml de TNF recombinante humano. Después de la incubación continuada durante 16 h, se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina midiendo el cambio con el tiempo en la densidad óptica a 405 nm después de la adición de 0,7 volúmenes de tampón de ensayo (1 mg/ml de fosfato de p-nitrofenilo disuelto en dietanolamina 1 M, NaCl 0,28 M, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM). Se construyeron las curvas de respuesta frente a la dosis, a partir de las que se estimaron los valores para la CE<sub>50</sub>.

Los Ejemplos 1, 1-A, 2, 2-B, 3, 4, 4-B, 5, 6, 6-B, 7 hasta 14, 14-B, 15, 15-B, 16, 16-A, 17, 17-B, 18 hasta 24, 24-B, 25, 25-A, 26-B, 27 y 28 muestran un pCE<sub>50</sub> >8,5 en este ensayo.

Los Ejemplos 4-B, 15-B, 16-A, 17, 17-B, 20, 21, 24, 24-B, 25-A y 26B muestran un pCE<sub>50</sub> >9,5 en este ensayo

#### 10 **Ensayo de la actividad del receptor de progesterona**

15 Un matraz T225 de células CV-1 a una densidad de un 80% de confluencia se lavó con PBS, se desprendieron del matraz usando tripsina al 0,25% y se contaron usando un Sysmex KX-21 N. Las células se diluyeron en DMEM que contenía Hyclone al 10%, L-Glutamato 2 mM y Pen/Estrep al 1% a 140 células/μl, y se transdujeron con PRb-BacMam al 10% y MMTV-BacMam al 10%. Se dispensaron 70 ml de la suspensión de células a cada pocillo de placas blancas Nunc de 384 pocillos, que contenían los compuestos a la concentración requerida. Después de 24h se añadieron 10 ml de Steady Glo a cada pocillo de las placas. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 10 min antes de leerlas con un lector Viewlux. Se construyeron las curvas de respuesta frente a la dosis, a partir de las que se estimaron los valores para el pCE<sub>50</sub>.

Los Ejemplos 2A, 3, 4A, 5, 6A, 7, 15A, 16B, 24A, 25B y 26A muestran un pCE<sub>50</sub> <5 en este ensayo.

20 En la descripción de aquellos ejemplos que son preferidos o más preferidos según su actividad en los ensayos anteriores, se apreciará que al menos un isómero, por ejemplo, un enantiómero en una mezcla de isómeros (tal como un racemato), tiene la actividad descrita. El otro enantiómero puede tener una actividad similar, menos actividad o ninguna actividad, o puede tener cierta actividad antagonista en el caso de un ensayo funcional.

25 A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, salvo que el contexto lo requiera de otro modo, se entiende que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero mencionado, o un intervalo o grupo de números enteros, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o intervalo o grupo de números enteros o etapas.

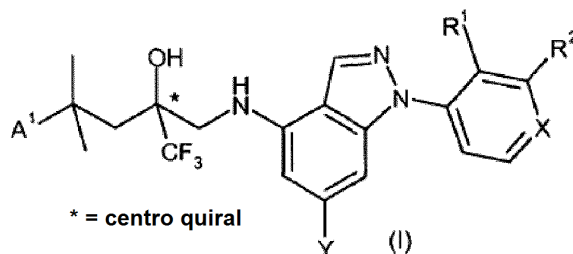
30 La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones puede usarse como una base de prioridad con respecto a cualquier solicitud subsiguiente. Las reivindicaciones de dicha solicitud subsiguiente pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en este documento. Pueden tomar la forma de un producto, una composición, un procedimiento o uso de las reivindicaciones, y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

Las patentes y las solicitudes de patente descritas en esta solicitud se incorporan en el presente documento como referencia.

35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5  $A^1$  representa 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo o 5-fluoro-2-hidroxifenilo;  
X representa  $-C(R^3)-$  o nitrógeno;  
cuando X representa  $-C(R^3)-$ ,  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^1$  representa flúor,  $R^3$  representa hidrógeno o flúor,  
cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  y  $R^1$  representan cada uno hidrógeno,  $R^3$  representa hidrógeno, hidroxilo,  
10 metoxi o flúor,  
cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  representa hidroxilo, metoxi,  $-CO_2CH_3$  o  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $R^1$  y  $R^3$  representan  
cada uno hidrógeno,  
cuando X representa nitrógeno,  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno hidrógeno; e  
Y representa H o metilo;  
o una sal o solvato del mismo.
- 15 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que  $A^1$  representa 5-fluoro-2-hidroxifenilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que  $A^1$  representa 5-fluoro-2-metoxifenilo.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que X representa  $-C(R^3)-$ ,  $R^2$  representa  
hidrógeno,  $R^1$  representa flúor y  $R^3$  representa hidrógeno o flúor.
5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que  $R^3$  representa flúor.
- 20 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que X representa  $-C(R^3)-$ ,  $R^2$  y  $R^1$   
representan cada uno hidrógeno y  $R^3$  representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o flúor.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que X representa  $-C(R^3)-$ ,  $R^2$  representa  
hidroxilo, metoxi,  $-CO_2CH_3$  o  $-CO_2CH_2CH_3$ , y  $R^1$  y  $R^3$  representan cada uno hidrógeno.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que X representa nitrógeno, y  $R^2$  y  $R^1$   
25 representan cada uno hidrógeno.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Y representa metilo.
10. Un compuesto según la reivindicación 1 que es:
- 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
30 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
3-(4-{{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxilo-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1H-indazol-1-il]benzoato de  
etilo};  
35 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-({[1-fenil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[1-fenil-1H-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
3-(4-{{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-2-hidroxilo-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1H-indazol-1-il]benzoato  
de etilo};  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-  
40 pentanol;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-({[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-  
pentanol;  
2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]amino}metil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-  
pentanol;

- 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[1-(4-piridinil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;  
3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-1*H*-indazol-1-il)benzoato de metilo;
- 5 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-{{(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino}metil}-2-pentanol;  
2-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol;  
(2*R*)-2-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol;
- 10 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-{{(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino}metil}-2-pentanol;  
(2*S*)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-{{(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino}metil}-2-pentanol;  
(2*R*)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-{{(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino}metil}-2-pentanol;
- 15 (2*R*)-2-[3-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-butil]-4-fluorofenol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-{{(6-metil-1-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;
- 20 4-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenol;  
4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(4-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]fenol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-{{(6-metil-1-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol;
- 25 3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenol;  
4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(3-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]fenol;  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(2-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;
- 30 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol;  
3-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)benzoato de etilo;
- 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-({[1-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-2-pentanol; o  
una sal o solvato del mismo.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 que es:

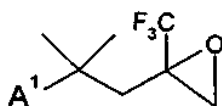
- 35 2-({[1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol, enantiómero B, que mostró un tiempo de retención de 5,19 min en una HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3, eluyendo a 1 ml/min);  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-{{(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino}metil}-2-pentanol, enantiómero B, que mostró un tiempo de retención de 6,64 min en una HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD-H de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 4:1 eluyendo a 1 ml/min);
- 40 (2*R*)-2-({[1-(2,4-difluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-pentanol;  
4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-{{(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino}metil}-2-pentanol;
- 45 (2*R*)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-{{(6-metil-1-fenil-1*H*-indazol-4-il)amino}metil}-2-pentanol;  
4-(4-{[4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-hidroxi-4-metil-2-(trifluorometil)pentil]amino}-6-metil-1*H*-indazol-1-il)fenol;  
4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(4-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]fenol;
- 50 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(3-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]fenol;  
4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-({[1-(3-hidroxifenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-1,1-dimetilbutil]fenol, enantiómero B, que mostró un tiempo de retención de 13,77 min en una HPLC quiral analítica (columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 3:1 eluyendo a 1 ml/min);
- 55 1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(2-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol, enantiómero A, que mostró un tiempo de retención de 7,4 min en una HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OJ de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 7:3 eluyendo a 1 ml/min);  
1,1,1-trifluoro-4-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-2-({[1-(4-fluorofenil)-6-metil-1*H*-indazol-4-il]amino}metil)-4-metil-2-pentanol, enantiómero B, que mostró un tiempo de retención de 6,8 min en una HPLC quiral analítica (columna Chiralcel OD de 25 x 0,46 cm, heptano:EtOH 85:15 eluyendo a 1 mUmin); o  
una sal o solvato del mismo.
- 60

12. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina o veterinaria.

13. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato

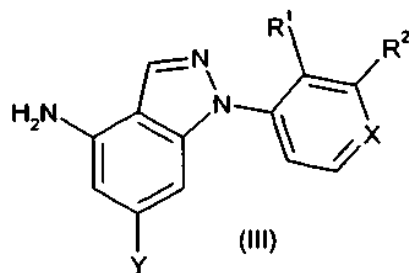
farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de estados inflamatorios y/o alérgicos.

14. Un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 13 en el que los estados inflamatorios y/o alérgicos se seleccionan de entre artritis reumatoide, asma, EPOC, alergia y rinitis.
- 5 15. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de pacientes con una enfermedad cutánea.
16. Un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 15 en el que la enfermedad cutánea se selecciona de entre eccema, psoriasis, dermatitis alérgica, neurodermatitis, pruritis y reacciones de hipersensibilidad.
- 10 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, si fuera deseable, en una mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.
18. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un fluorocarburo o un clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos como propulsorpropulsor, opcionalmente junto con un tensioactivo y/o un codisolvente.
- 15 19. Una formulación farmacéutica en aerosol según se reivindica en la reivindicación 18 en la que el propulsor se selecciona de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.
- 20 20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18 que comprende adicionalmente otro agente terapéuticamente activo.
21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20 en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista de adrenorreceptor  $\beta_2$ .
22. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un inhibidor de la PDE4.
- 25 23. Una combinación que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.
24. Una combinación según la reivindicación 23 en la que dicho agente terapéuticamente activo es un agonista de adrenorreceptor  $\beta_2$ .
- 30 25. Una combinación según la reivindicación 23 en la que dicho agente terapéuticamente activo es un inhibidor de la PDE4.
26. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal o solvato del mismo, que comprende:
- 35 (a) reacción de un epóxido de fórmula (II):



(II)

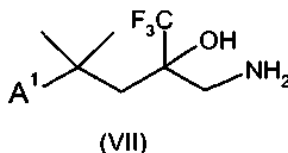
en la que  $A^1$  es como se ha definido en la reivindicación 1, con un 4-amino-1-arilindazol de fórmula (III):



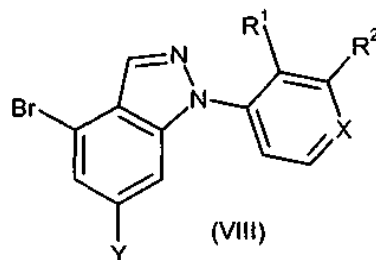
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X e Y son como se han definido en la reivindicación 1, o  
(b) conversión de un compuesto de fórmula (I) en la que  $A^1$  representa 5-fluoro-2-metoxifenilo en un compuesto de fórmula (I) en la que  $A^1$  representa 5-fluoro-2-hidroxifenilo.

- 5 27. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal o solvato del mismo, que comprende:

(a) reacción de una amina de fórmula (VII):



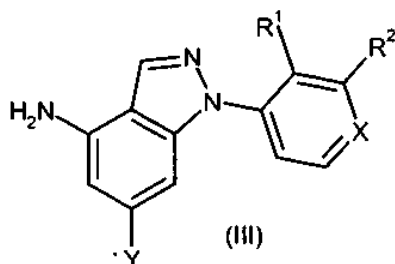
en la que  $A^1$  es como se ha definido en la reivindicación 1, con un 4-bromo-1-arilindazol de fórmula (VIII):



10

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X e Y son como se han definido en la reivindicación 1.

28. Un compuesto de fórmula (III):



- 15 en la que  
X representa  $-C(R^3)-$  o nitrógeno;  
cuando X representa  $-C(R^3)-$ ,  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^1$  representa flúor,  $R^3$  representa independientemente hidrógeno o flúor;  
cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  y  $R^1$  representan cada uno hidrógeno,  $R^3$  representa independientemente hidrógeno, hidroxilo, metoxi o flúor;  
20 cuando X representa  $-C(R^3)-$  y  $R^2$  representa hidroxilo, metoxi,  $-CO_2CH_3$  o  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $R^1$  y  $R^3$  representan cada uno independientemente hidrógeno;  
cuando X representa nitrógeno,  $R^1$  y  $R^2$  representa hidrógeno; e  
Y representa H o metilo.