(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 561 598**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009** **E 09750866 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015** **EP 2291369**

(54) Título: **Derivados de indazol sustituidos con benzodioxinilo**

(30) Prioridad:

20.05.2008 US 54616
14.07.2008 US 80312
15.01.2009 US 144776

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.02.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BERGER, MARKUS;
DAHMEN, JAN;
EDMAN, KARL;
ERIKSSON, ANDERS;
HANSSON, THOMAS;
HEMMERLING, MARTIN;
HOSSAIN NAFIZAL;
KLINGSTEDT, PER THOMAS;
LEPISTÖ, MATTI;
NILSSON, STINABRITT y
REHWINKEL, HARTMUT

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 561 598 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indazol sustituidos con benzodioxinilo

La presente invención se refiere a derivados de indazolilo novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados, a procedimientos para preparar tales derivados novedosos y a tales derivados para su uso como medicamentos (por ejemplo en el tratamiento de un estado patológico inflamatorio).

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

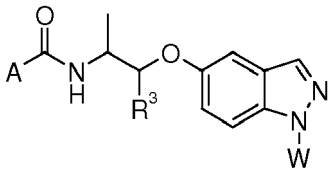
Se sabe que determinados compuestos no esteroideos interaccionan con el receptor de glucocorticoides (GR) y, como resultado de esta interacción, producen una supresión de la inflamación (véase, por ejemplo, el documento US6323199). Tales compuestos pueden mostrar una disociación clara entre acciones antiinflamatorias y metabólicas, lo que les hace superiores a glucocorticoides esteroideos y no esteroideos notificados anteriormente. La presente invención proporciona compuestos no esteroideos adicionales como moduladores (por ejemplo agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales) del receptor de glucocorticoides. {Se dan a conocer moduladores del receptor de glucocorticoides en los documentos WO 2007/122165, WO 2008/076048 y WO 2008/043788}.

En comparación con los compuestos conocidos, se contempla que los compuestos de la presente invención tienen propiedades mejoradas tales como selectividad, eficacia y/o cristalinidad con respecto a los compuestos conocidos.

También se contempla que estos nuevos compuestos tienen un bajo LogD mejorado y por tanto un volumen de distribución mejorado *in vivo.* También se espera que mejore la exposición sistémica de los compuestos. Además, se contempla que los compuestos tienen un punto de fusión inferior y una cristalinidad mejorada en comparación con los compuestos conocidos.

Se contempla que los compuestos de la presente invención tienen tanto una unión mejorada como cristalinidad mejorada en comparación con los compuestos conocidos.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ib:

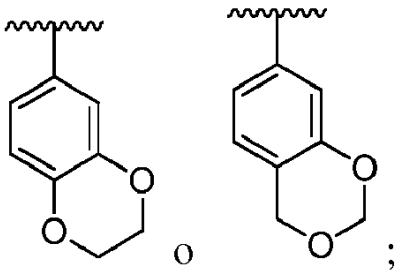


(Ib)

en la que:

A es fluoroalquilo C_{1-2};

R^3 es



W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$;

R^7 es hidrógeno;

R^8 se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo (sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, fenilo y piridinilo),

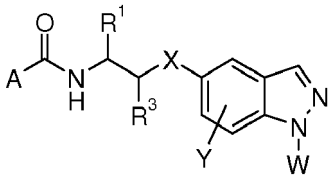
ciclopentilo, hidroxiciclopentilo y

oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo u

oxotetrahidrofuranilo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe un compuesto de fórmula Ia



(Ia)

en la que:

A es alquilo C_{1-6}, alcoxilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, haloalquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquil C_{1-6}-C(O), alquiloxi C_{1-6}-C(O), NR^5R^6, $NR^5R^6C(O)$ o heteroarilo C_{5-10}, todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-6}-C(O) y cicloalquil C_{3-7}-C(O), o R^5 y R^6 pueden formar un anillo con el nitrógeno al que están unidos;

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tioalquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

R^3 es arilo C_{5-10}, aril C_{5-10}-alquilo C_{1-4}, aril C_{5-10}-O, aril C_{5-10}-alcoxilo C_{1-4}, ariloxi C_{5-10}-alquilo C_{1-4}, heteroarilo C_{5-10}, heteroaril C_{5-10}-alquilo C_{1-4}, heteroaril C_{5-10}-alcoxilo C_{1-4} o heteroariloxi C_{5-10}-alquilo C_{1-4}, todos los cuales no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de B;

B es hidroxilo, halo, ciano, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}-alquilo C_{1-4}, cicloalquiloxilo C_{3-6}, cicloalquil C_{3-6}-tioalquilo C_{1-4}, cicloalquiltio C_{3-6}, alquil C_{1-3}-$S(O)_k$-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-3}-$S(O)_k$, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxilo C_{1-4}, o B es uno de los siguientes grupos que están unidos a carbonos adyacentes en un anillo de arilo o heteroarilo $(CH_2)_tO$-alquenil C_{1-4}-$O(CH_2)_v$ o $(CH_2)_tO(CH_2)_v$;

k es 0, 1 o un compuesto según la reivindicación 2;

t y v son, independientemente, 0, 1, 2 ó 3, y t y v no son ambos 0;

X es O o NH;

W es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $(CH_2)_nC(O)NR^7R^8$, $(CH_2)_nNR^9C(O)R^8$ o $(CH_2)_nC(O)NR^9(CR^{14}R^{15})C(O)NR^7R^8$; y W está opcionalmente sustituido de manera adicional con halógeno o alquilo C_{1-4};

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^8 y R^9 son , independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxilo C_{1-4}, NH_2, oxo, $C(O)NR^{10}R^{11}$, NR^{10}-alquilo C_{1-4}, $C(O)NR^{10}$-alquilo C_{1-4}, $NR^{10}C(O)$-alquilo C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, heterociclilo C_{5-10}, arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10}), cicloalquilo C_{3-7} (opcionalmente sustituido con $C(O)NH_7$), heterociclilo C_{5-10}, arilo C_{5-10}, heteroarilo C_{5-10} o $C(O)NR^{10}R^{11}$; arilo C_{5-10} o heteroarilo C_{5-10} están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, hidroxilo o ciano; heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-(alquilo C_{1-4}), oxo o hidroxilo;

o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un segundo átomo de anillo de nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con oxo,

hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-(alquilo C_{1-4}) o $(CH_2)_pC(O)NR^{12}R^{13}$;

R^{14} y R^{15} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-4}; o R^{14} y R^{15} se unen para formar un anillo de cicloalquilo C_{3-6};

R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

n y p son, independientemente, 0, 1, 2, 3 ó 4; e

Y es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe un compuesto de fórmula Ib en la que:

A es alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

R^3 es heteroarilo C_{5-10};

W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^8 se selecciona de hidrógeno,

alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, arilo C_{5-10} y heteroarilo C_{5-10}), cicloalquilo C_{3-7},

heterociclilo C_{5-10} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo y oxo);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe un compuesto de fórmula Ib en la que:

A es haloalquilo C_{1-2};

R^3 es heteroarilo C_{5-10};

W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$;

R^7 es hidrógeno;

R^8 se selecciona de alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con hidroxilo, arilo C_{5-6} y heteroarilo C_{5-6}), cicloalquilo C_{5-6} (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y

heterociclilo C_{5-6} (opcionalmente sustituido con oxo);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización la presente invención describe un compuesto de fórmula Ib en la que:

A es fluoroalquilo C_{1-2};

R^3 es benzodioxinilo;

W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$;

R^7 es hidrógeno;

R^8 se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo (sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, fenilo y piridinilo),

ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, y

oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo u oxotetrahidrofuranilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional la presente invención describe un compuesto de fórmula Ia o Ib en la que A es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo o trifluoropropilo. En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ib y describe un compuesto de fórmula Ia, en las que A es difluoroetilo.

También se describe un compuesto de fórmula Ia en la que R^1 es metilo o etilo. En una realización R^1 es metilo.

También se describe un compuesto de fórmula Ia en la que X es O e Y es hidrógeno.

También se describe un compuesto de fórmula Ia o Ib en la que A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 se selecciona de alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, arilo C_{5-6} y heteroarilo C_{5-6}), cicloalquilo C_{5-6} (opcionalmente sustituido con hidroxilo), y heterociclilo C_{5-6} (opcionalmente sustituido con oxo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un compuesto de fórmula Ia o Ib en la que A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 se selecciona de alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, arilo C_{5-6} y heteroarilo C_{5-6}), cicloalquilo C_{5-6} y heterociclilo C_{5-6} (opcionalmente sustituido con oxo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un compuesto de fórmula Ia o Ib, en la que A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 se selecciona de metilo o butilo (sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, fenilo y piridinilo), ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo y oxotetrahidrofuranilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización R^8 se selecciona de metilo sustituido con fenilo.

En otra realización R^8 es metilo sustituido con piridinilo.

En una realización R^8 es metilo sustituido con piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

En una realización R^8 es butilo sustituido con hidroxilo.

En otra realización R^8 es ciclopentilo.

En una realización adicional R^8 es hidroxiciclopentilo.

En una realización R^8 es oxidotetrahidrotiofenilo.

En otra realización R^8 es dioxidotetrahidrotiofenilo.

En una realización adicional R^8 es tetrahidrofuranilo.

En una realización R^8 es oxotetrahidrofuranilo.

En una realización R^8 se selecciona de uno cualquiera de dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo, oxidotetrahidrotiofen-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, oxotetrahidrofuran-3-ilo, ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, hidroxibutilo, piridin-4-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, fenilmetilo.

En una realización la presente invención describe un compuesto de fórmula Ia o Ib, en la que A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es dioxidotetrahidrotiofenilo.

En otra realización la presente invención describe un compuesto de fórmula Ia o Ib, en la que A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8

es ciclopentilo.

En aún otra realización la presente invención describe un compuesto de fórmula Ia o Ib, en la que A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es piridinilo.

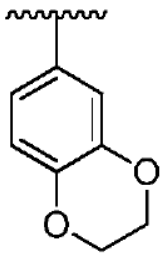
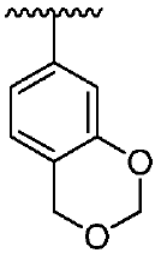
En una realización adicional la presente invención describe un compuesto de fórmula Ia o Ib, en la que A es difluoroetilo, R^1 es metilo, R^3 es benzodioxinilo, X es O, Y es hidrógeno, W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$, R^7 es hidrógeno y R^8 es hidroxiciclopentilo.

En una realización R^3 es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo-4 ó 4H-1,3-benzodioxin-7-ilo y los demás sustituyentes se seleccionan de cualquier combinación de sustituyentes tal como se definieron anteriormente.

Para evitar cualquier duda, la presente invención se refiere a cualquier compuesto que se encuentre dentro del alcance de los compuestos de fórmula Ib en la que:

A es fluoroalquilo C_{1-2};

R^3 es


o

;

W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$;

R^7 es hidrógeno;

R^8 se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo (sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, fenilo y piridinilo), ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, y oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo u oxotetrahidrofuranilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización proporciona compuestos seleccionados de:

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (E1),

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

N-ciclopentil-3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,

N-ciclopentil-3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxibutil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2S)-2-hidroxibutil]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-hidroxibutil]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-il)metil)benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 1),

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 2),

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3SR)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida, y

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización proporciona compuestos seleccionados de:

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (E1),

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

N-ciclopentil-3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxibutil]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 1),

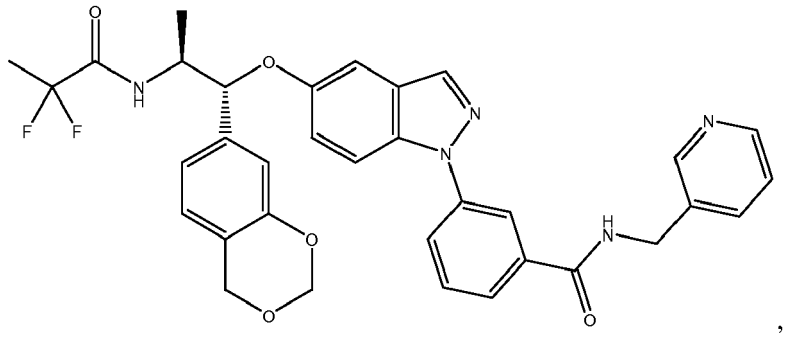
3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 2),

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida, y

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Para evitar cualquier duda, la presente invención se refiere a cualquier compuesto específico mencionado en la lista de compuestos, en particular 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida:



Para evitar cualquier duda, debe entenderse que cuando en esta memoria descriptiva un grupo se califica como "definido anteriormente en el presente documento", "definido con anterioridad en el presente documento" o "definido anteriormente", dicho grupo abarca la primera y más amplia definición que aparece así como todas y cada una de las demás definiciones para ese grupo.

Para evitar cualquier duda, debe entenderse que en esta memoria descriptiva "C_{1-6}" significa un grupo carbonado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada y puede ser, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo. El término alquilo C_{1-4} tiene de 1 a 4 átomos de carbono y puede ser, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o t-butilo. El término "C_0" en C_{0-4} alquilo se refiere a una situación en la que no está presente ningún átomo de carbono.

El término "alquilo" y "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que se une a otros dos átomos. Por ejemplo, es CH_2 (metilo), CH_2CH_2 (etilo), $CH_2CH_2CH_2$ o $CH_2CH_3CH_2$- (propilo), etc.

El término "alcoxilo", a menos que se mencione lo contrario, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en la que R se selecciona de un radical hidrocarbonado. El término "alcoxilo" puede incluir, pero no se limita a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, t-butoxilo, iso-butoxilo, ciclopropilmetoxilo, aliloxilo o propargiloxilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o en puente, parcial o completamente saturado, opcionalmente sustituido. El término "cicloalquilo C_{3-7}" puede ser, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo así como hidroxiciclopentilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema cíclico hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o en puente, parcial o completamente saturado, opcionalmente sustituido, que tiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S. El término "heterocicloalquilo C_{3-7}" puede ser, pero no se limita a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotiofenilo, oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo u oxotetrahidrofuranilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término "un anillo de 5 ó 6 miembros que comprende opcionalmente un segundo átomo de nitrógeno de anillo" se refiere a heterocicloalquilo tal como se definió anteriormente y puede ser, pero no se limita a, pirrolidinilo, prolinamida o piperazinilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, los términos "halo" y "halógeno" pueden ser flúor (fluoro), yodo (yodo), cloro (cloro) o bromo (bromo).

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, que está sustituido con halo tal como se definió anteriormente. El término "haloalquilo C_{1-6}" puede incluir, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo o trifluoropropilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo o fluorocloromelilo.

El término "haloalquil C_{1-3}-O" o "haloalcoxilo C_{1-3}" puede incluir, pero no se limita a, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, fluoroetoxilo o difluoroetoxilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término "tioalquilo" significa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, que está sustituido con un átomo de azufre. El término "tioalquilo C_{1-6}" puede incluir, pero no se limita a, metilsulfanilo, etilsulfanilo o propilsulfanilo.

El término “cicloalquiltio” significa un átomo de azufre sustituido con un cicloalquilo tal como se definió anteriormente tal como por ejemplo ciclopropilsulfanilo.

El término “alquiltioalquilo C_{1-4}” significa un grupo alquilo con un átomo de azufre entre los átomos de carbono. El término “alquil C_{1-4}-tioalquilo C_{1-4}” puede incluir, pero no se limita a, etilsulfanilmetilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término “arilo C_{5-10}” o arilo se refiere a un grupo aromático o parcialmente aromático que tiene de 5 a 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, fenilo o naftilo. El término “ariloxilo C_{5-10}” o “aril C_{5-10}-O” se refiere, por ejemplo, a fenoxilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, el término “heteroarilo C_{5-10}” o heteroarilo se refiere a un anillo aromático o parcialmente aromático, mono o bicíclico, con de 5 a 10 átomos y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Heteroarilo es, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, furilo, tienilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzodioxinilo, dioxabiciclodecatrienilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

Cuando arilo (por ejemplo fenilo) o heteroarilo está sustituido con $(CH_2)_tO$-alquilenil C_{1-4}-$O(CH_2)_v$ o $(CH_2)_tO(CH_2)_v$; en los que t y v son, independientemente, 0, 1, 2 ó 3, pero t y v no son ambos 0; estos sustituyentes pueden ser, por ejemplo, CH_2OCH_2O, OCH_2O, OCH_2CH_2O o OCH_2CH_2 que unen carbonos adyacentes en el anillo de arilo o heteroarilo.

Para evitar cualquier duda, un grupo R^3 definido como arilo C_{5-10}, por ejemplo fenilo, sustituido con un grupo alquil C_{1-2}-$S(O)_k$ incluye un fenilo sustituido con un grupo metilsulfonilo.

Se apreciará que a lo largo de toda la memoria descriptiva, el número y la naturaleza de los sustituyentes en anillos en los compuestos de la invención u otros compuestos descritos en el presente documento se seleccionará para evitar combinaciones estéricamente indeseables.

Los compuestos de la presente invención u otros compuestos descritos en el presente documento se han nombrado con ayuda de software informático (ACDLabs 10.06/Name(IUPAC)).

Los compuestos de la invención u otros compuestos tal como se describen en el presente documento pueden incluir un centro asimétrico y ser de naturaleza quiral. Cuando el compuesto es quiral, puede estar en forma de un estereoisómero individual, tal como un enantiómero, o puede estar en forma de mezclas de estos estereoisómeros en cualquier proporción, incluyendo mezclas racémicas. Por tanto, todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse mediante separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica, o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Los compuestos de la invención u otros compuestos tal como se describen en el presente documento pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, acetato, ascorbato, benzoato, fumarato, hemifumarato, furoato, succinato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, xinafoato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, etanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, mesitilenosulfonato, ácido nítrico, 1,5-naftaleno-disulfonato, p-xilenosulfonato, aspartato o glutamato. También pueden incluir sales de adición de base tales como una sal de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio, una sal de metal de transición tal como una sal de cinc, una sal de amina orgánica, por ejemplo una sal de trietilamina, dietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, N-etilpiperidina, piperazina, procaína, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, colina o 2-aminoetanol o aminoácidos por ejemplo lisina o arginina.

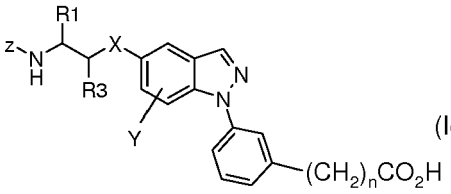
Los compuestos de la invención u otros compuestos tal como se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas, o como cocristales, y la presente invención abarca todas de tales formas.

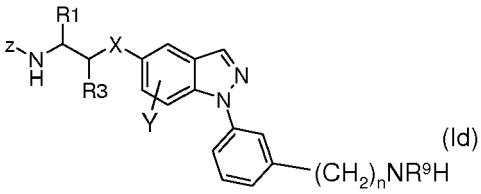
Procedimiento

Los compuestos de la invención u otros compuestos tal como se describen en el presente documento pueden prepararse usando o adaptando métodos dados a conocer en la técnica, o usando o adaptando el método dado a conocer en el ejemplo a continuación. Los materiales de partida para los métodos preparativos o bien están comercialmente disponibles o bien pueden prepararse usando o adaptando métodos de la bibliografía.

Un procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula Ia o Ib puede comprender usar una reacción de

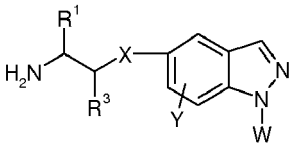
acoplamiento de ácido/amina dada a conocer en los documentos WO 2007/122165, WO 2008/043788 o WO 2008/076048. Por ejemplo usando como producto intermedio un compuesto de fórmula (Ic) o (Id):


(Ic)


(Id)

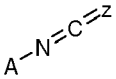
en las que R^1, R^3, X e Y se definen como anteriormente, y Z es A-C(O) o A-S$(O)_2$. Un compuesto de la invención u otros compuestos tal como se describen en el presente documento pueden prepararse si se hace reaccionar un ácido de fórmula (Ic) con una amina de fórmula HNR^7R^8 o $HNR^9(CR^{14}R^{15})C(O)NR^7R^8$. Alternativamente, un compuesto de la invención u otros compuestos tal como se describen en el presente documento pueden prepararse mediante reacción de una amina de fórmula (Id) con un ácido tal como se define mediante $HOC(O)R^8$. Los compuestos de fórmula (Ic) y (Id) pueden sintetizarse a partir de precursores protegidos tales como ésteres alquílicos para la síntesis de (Ic), o a partir de un precursor protegido en N de NR^9H tal como NR^9BOC o N_3 para la preparación de (Id).

Una realización se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula Ia o Ib mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (II):


(II)

con reactivos de acilación de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc)

(IIIa)

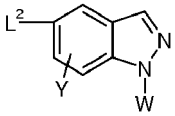

(IIIb)

(IIIc)

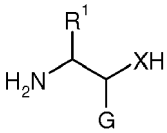
en las que R^1, R^3, A, X e Y se definieron anteriormente, W es tal como se definió anteriormente o puede ser un grupo que puede convertirse en W tal como se definió anteriormente, y L^1 es un grupo saliente {tal como halógeno (por ejemplo cloro) o, cuando L^1 = OH, un grupo saliente generado mediante reacción de un reactivo de acoplamiento (tal como HATU con un ácido carboxílico)}. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado (tal como piridina, THF o DMF), en presencia de una base adecuada (tal como una tri(alquil C_{1-6})amina, por ejemplo diisopropiletilamina, o piridina) y a una temperatura adecuada (tal como de -10º a 50ºC).

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse según la etapa a, b o c.

a) Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse acoplando un compuesto de fórmula (IV)


(IV)

en la que W e Y son tal como se definieron anteriormente y L^2 es un grupo saliente (tal como halógeno o triflato) con un compuesto de fórmula (V)

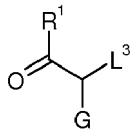

(V)

en la que R^1 y X se definieron anteriormente y G corresponde a R^3 o a un precursor protegido para R^3. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado (tal como un disolvente aromático, por ejemplo tolueno) o un disolvente polar, aprótico, tal como DMF o butironitrilo, en presencia de una base adecuada (tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo terc-butóxido de sodio) o, carbonato de cesio, tal como mediada por un catalizador de metal

adecuado tal como yoduro de cobre (I) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el intervalo de 80º a 120ºC).

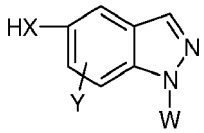
O,

b) Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

con un compuesto de fórmula (VIII)

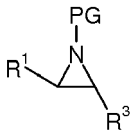


(VIII)

en las que R^1, X, W e Y se definieron anteriormente, G corresponde a R^3 o a un precursor protegido para R^3, y L^3 es un grupo saliente (tal como halógeno, mesilato o tosilato). La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado (tal como DCM, DMF o acetonitrilo), en presencia de una base adecuada (tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de cesio o carbonato de potasio) a una temperatura adecuada (por ejemplo en el intervalo de -10 a 50ºC), seguido por una etapa de aminación reductora posterior usando o adoptando métodos de la bibliografía.

O,

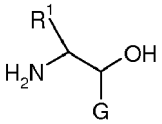
c) Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

en la que R^1 y R^3 son tal como se definieron anteriormente, y PG es un grupo protector adecuado tal como BOC, mesilo o tosilo o residuos de carbonilo o sulfonilo relacionados. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado tal como DCM o tolueno en presencia de una base adecuada tal como NaH o KOtBu, seguido por una etapa de desprotección usando o adoptando métodos de la bibliografía.

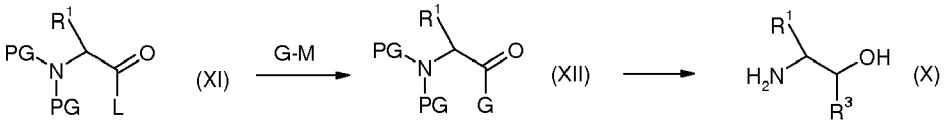
Como caso específico de un compuesto de fórmula (V), puede usarse un compuesto de fórmula (X) para preparar un compuesto de fórmula (II)



(X)

en la que R^1 y G se definen como en compuestos de fórmula (V).

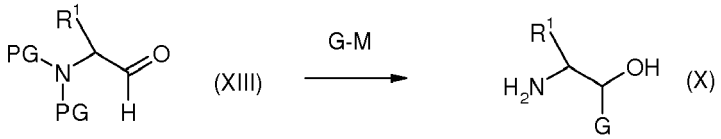
Pueden prepararse compuestos de fórmula (X) haciendo reaccionar un nucleófilo G-M con un compuesto de carbonilo de fórmula (XI) seguido por reducción y desprotección posterior del producto intermedio de fórmula (XII)



en las que R^1, R^3, G y PG son tal como se definieron anteriormente, y L es un grupo saliente (tal como alcoxilo, metoxi(metil)amino), M es un metal tal como Li o haluro de Mg. La adición del nucleófilo puede realizarse en un disolvente aprótico adecuado tal como THF a temperatura moderada de entre -10 y 50ºC. Las siguientes etapas de

reducción y desprotección pueden llevarse a cabo usando o adoptando métodos de la bibliografía.

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



en las que R^1, R^3, G y PG son tal como se definieron anteriormente, y M es un metal tal como un metal alcalino (por ejemplo Li) o haluro de Mg. La reacción puede realizarse mediante los siguientes protocolos dados a conocer para la adición de carbaniones a aldehídos.

Otra manera de preparar un compuesto de fórmula (X) es la reacción de un nitroalquilo de fórmula (XIV) con un aldehído de fórmula (XV), seguido por reducción de la función nitro

en las que R^1, R^3 y G son tal como se definieron anteriormente. Ambas etapas pueden llevarse a cabo siguiendo o adoptando métodos de la bibliografía.

Uso médico

Debido a su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides los compuestos de la invención o cualquier compuesto tal como se describe en el presente documento son útiles como agentes antiinflamatorios, y también pueden presentar acciones antialérgicas, inmunosupresoras y antiproliferativas. Por tanto, puede usarse un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de uno o más de los siguientes estados patológicos (estados de enfermedad) en un mamífero (tal como un ser humano):

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

enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, principalmente asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

bronquitis de diferentes orígenes

síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria agudo, bronquioectasias

todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, principalmente alveolitis alérgica

todas las formas de edema pulmonar, principalmente edema pulmonar tóxico

sarcoidosis y granulomatosis, tales como enfermedad de Boeck

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

todas las formas de enfermedades reumáticas, por ejemplo artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, colagenosis, enfermedad de Behçet

artritis reactiva

enfermedades inflamatorias de tejido blando de otros orígenes

síntomas artríticos en enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis)

artritis traumáticas

enfermedades del colágeno de otros orígenes, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nudosa, arteritis temporal

síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty

vitíligo

reumatismo de tejidos blandos

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

todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo edema de Quincke, picaduras de insectos, reacciones alérgicas frente a agentes farmacéuticos, hemoderivados, medios de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto (por ejemplo alérgica e irritante), enfermedades vasculares alérgicas

vasculitis alérgica

vasculitis inflamatoria

(iv) Inflamaciones vasculares (vasculitis)

panarteritis nudosa, arteritis temporal, eritema nudoso

poliarteris nudosa

granulomatosis de Wegner

arteritis de células gigantes

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

dermatitis atópica (principalmente en niños)

dermatitis exfoliante,

psoriasis

enfermedades eritematosas, desencadenadas por diferentes noxas, por ejemplo radiación, productos químicos, quemaduras, etc.

quemaduras con ácido

dermatosis ampollosas, tales como, por ejemplo, pénfigo vulgar autoinmunitario, enfermedades penfigoides ampollosas del grupo liquenoide

picor (por ejemplo de orígenes alérgicos)

todas las formas de eczema, tales como, por ejemplo, eczema atópico o eczema seborreico, rosácea

pénfigo vulgar

eritema exudativo multiforme

eritema nudoso

balanitis

pruritos, tales como, por ejemplo, de origen alérgico

manifestación de enfermedades vasculares

vulvitis

pérdida de cabello inflamatoria, tal como alopecia areata

linfoma cutáneo de células T

exantemas de cualquier origen o dermatosis

grupos de psoriasis y parapsoriasis

pitiriasis rubra pilaris

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

síndrome nefrótico

todas las nefritis, tales como, por ejemplo, glomerulonefritis

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

descomposición aguda de células hepáticas

hepatitis agudas de diferentes orígenes, por ejemplo hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente, inducida por virus, agente tóxico o agente farmacéutico

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

enteritis regional (enfermedad de Crohn)

gastritis

esofagitis por reflujo

colitis ulcerosa

gastroenteritis de otros orígenes, por ejemplo esprúe nativo

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

eczema anal

fisuras

hemorroides

proctitis idiopática

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

queratitis alérgica, uveitis, iritis

conjuntivitis

blefaritis

neuritis óptica

coroiditis

oftalmia simpática

(xi) Enfermedades de la zona del oído-nariz-garganta, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

rinitis alérgica, fiebre del heno

otitis externa, por ejemplo provocada por dermatitis por contacto, infección, etc.

otitis media

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

edema cerebral, principalmente edema cerebral inducido por tumor

esclerosis múltiple

encefalomielitis aguda

diferentes formas de convulsiones, por ejemplo espasmos salutatorios infantiles

meningitis

lesión de la médula espinal

accidente cerebrovascular

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

anemia hemolítica adquirida

trombocitopenia tal como por ejemplo trombocitopenia idiopática

linfomas de Hodgkins o no Hodgkins,

trombocitemias,

eritrocitosis

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

leucemia linfática aguda

linfoma maligno

linfogranulomatosis

linfosarcoma

metástasis extensas, principalmente en cánceres de mama y de próstata

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

orbitopatía endocrina

crisis tirotóxica

tiroiditis de de Quervain

tiroiditis de Hashimoto

hipertiroidismo

enfermedad de Basedow

tiroiditis granulomatosa

bocio linfadenoide

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

(xvii) Estados de choque graves, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, por ejemplo choque anafiláctico

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

insuficiencia suprarrenal primaria innata, por ejemplo síndrome genitosuprarrenal congénito

insuficiencia suprarrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, metainfecciosa, tumores, metástasis, etc.

insuficiencia suprarrenal secundaria innata, por ejemplo hipopituitarismo congénito

insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida, por ejemplo metainfecciosa, tumores, etc.

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

por ejemplo en combinación con un antagonista de 5-HT_3 en vómitos inducidos por agente citostático.

(xx) Dolores de origen inflamatorio, por ejemplo, lumbago

Sin perjuicio de lo anterior, los compuestos de la invención u otros compuestos tal como se describen en el presente documento también pueden usarse para tratar trastornos tales como: diabetes tipo I (diabetes insulinodependiente), síndrome de Guillain-Barré, reestenosis tras angioplástia transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, arteriosclerosis, lesión por reperfusión, lesión térmica, lesión de múltiples órganos tras traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis, transfusión de granulocitos, síndrome de Conies, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento de la excreción de magnesio y potasio (diuresis), aumento de la retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y sistólica/diastólica combinada), arritmias, fibrosis de miocardio, infarto de miocardio, síndrome de Bartter, trastornos asociados con exceso de niveles de catecolamina, insuficiencia cardíaca congestiva diastólica y sistólica (ICC), enfermedad vascular periférica, nefropatía diabética, cirrosis con edema y ascitis, varices esofágicas, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de melanina de la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, trastornos autoinmunitarios, rechazo tisular asociado con trasplante de órganos, tumores malignos tales como leucemias y linfomas, fiebre reumática, poliarteritis granulomatosa, inhibición de líneas de célula mieloides, proliferación/apoptosis inmunitaria, supresión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citocinas Th_1/Th_2, enfermedad renal crónica, hipercalcemia, insuficiencia suprarrenal aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Little, inflamación sistémica, enfermedad inflamatoria del intestino, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, osteoartritis, edema angioneurótico, tendinitis, bursitis, hepatitis activa crónica autoinmunitaria, hepatitis, cirrosis, paniculitis, quistes inflamados, piodermia gangrenosa, fascitis eosinofílica, policondritis con recidiva, sarcoidosis, enfermedad de Sweet, lepra reactiva de tipo 1, hemangiomas capilares, liquen plano, eritema nudoso, acné, hirsutismo, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, psicosis, trastornos cognitivos (tales como alteraciones de la memoria), trastornos del estado de ánimo (tales como depresión y trastorno bipolar), trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad.

Tal como se usa en el presente documento el término “insuficiencia cardíaca congestiva” (ICC) o “cardiopatía congestiva” se refiere a un estado patológico del sistema cardiovascular mediante el cual el corazón no puede bombear eficazmente un volumen adecuado de sangre para cumplir con los requisitos de los tejidos y sistemas de órganos del organismo. Normalmente, la ICC se caracteriza por insuficiencia ventricular izquierda (disfunción sistólica) y acumulación de líquido en los pulmones, atribuyéndose la causa subyacente a uno o más estados patológicos cardiovasculares o cardiacos incluyendo arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, hipertensión, diabetes, cardiopatía valvular y cardiomiopatía. El término “insuficiencia cardíaca congestiva diastólica” se refiere a un estado de ICC caracterizado por un deterioro de la capacidad del corazón para relajarse apropiadamente y

llenarse de sangre. A la inversa, el término “insuficiencia cardíaca congestiva sistólica” se refiere a un estado de ICC caracterizado por un deterioro de la capacidad del corazón para contraerse apropiadamente y expulsar sangre.

Tal como apreciará un experto en la técnica, los trastornos fisiológicos pueden presentarse como un estado “crónico” o un episodio “agudo”. El término “crónico”, tal como se usa en el presente documento, significa un estado de progresión lenta y larga duración. Como tal, un estado crónico se trata cuando se diagnostica y el tratamiento continúa a lo largo de todo el transcurso de la enfermedad. A la inversa, el término “agudo” significa un ataque o acontecimiento empeorado, de corta duración, seguido por un periodo de remisión. Por tanto, el tratamiento de trastornos fisiológicos contempla tanto acontecimientos agudos como estados crónicos. En un acontecimiento agudo, el compuesto se administra en la aparición de los síntomas y se interrumpe cuando desaparecen los síntomas.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia (tal como una terapia descrita anteriormente). También se comenta cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en terapia (tal como una terapia descrita anteriormente).

En aún otro aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un estado patológico mediado por receptor de glucocorticoides (tal como un estado patológico descrito anteriormente). También se comenta el uso de cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un estado patológico mediado por receptor de glucocorticoides (tal como un estado patológico descrito anteriormente).

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un estado inflamatorio (tal como uno artrítico). También se comenta el uso de cualquiera de los otros compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un estado inflamatorio (tal como uno artrítico).

En un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un estado respiratorio. También se comenta el uso de cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un estado respiratorio.

En todavía un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de asma. También se comenta el uso de cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de asma.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de EPOC. También se comenta el uso de cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de EPOC.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un estado inflamatorio, un estado respiratorio, asma y/o EPOC. También se describe un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un estado inflamatorio, un estado respiratorio, asma y/o EPOC.

También se comenta un método de tratamiento de un estado patológico mediado por receptor de glucocorticoides (tal como un estado patológico descrito anteriormente), un estado inflamatorio, un estado respiratorio, asma y/o EPOC, en un mamífero (tal como ser humano), que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier otro compuesto tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, los términos “terapia” y “tratamiento” también incluyen la profilaxis y prevención a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben interpretarse en consecuencia.

En esta memoria descriptiva, a menos que se mencione lo contrario, los términos “inhibidor” y “antagonista” significan un compuesto que, mediante cualquier medio, bloquea parcial o completamente la ruta de transducción que conduce a la producción de una respuesta por el agonista. Un agonista puede ser un agonista completo o parcial.

El término “trastorno”, a menos que se mencione lo contrario, significa cualquier estado y enfermedad asociado con actividad de receptor de glucocorticoides.

Composición farmacéutica

Con el fin de usar un compuesto de fórmula Ib o cualquier otro compuesto tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, dicho principio activo se formula normalmente según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica.

Por tanto otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (principio activo) y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Una realización proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un estado patológico mediado por receptor de glucocorticoides (tal como un estado patológico descrito anteriormente), un estado inflamatorio, asma y/o EPOC. También se describe una composición farmacéutica que comprende cualquier otro compuesto tal como se definen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (principio activo) y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. También se describe el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un estado patológico mediado por receptor de glucocorticoides (tal como un estado patológico descrito anteriormente), un estado inflamatorio, asma y/o EPOC.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dicha composición que comprende mezclar el principio activo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender desde el 0,05 hasta el 99% en peso (por ciento en peso), por ejemplo desde el 0,05 hasta el 80% en peso, tal como desde el 0,10 hasta el 70% en peso (por ejemplo desde el 0,10 hasta el 50% en peso), de principio activo, basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

Una composición farmacéutica de la presente invención o cualquier otra composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento puede administrarse de una manera convencional para el estado patológico que se desea tratar, por ejemplo mediante administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. Por tanto, un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse en forma, por ejemplo, de un aerosol, un polvo (por ejemplo seco o dispersable), un comprimido, una cápsula, un jarabe, un gránulo, una disolución o suspensión acuosa o aceitosa, una emulsión (lipídica), un supositorio, una pomada, una crema, gotas, o una disolución o suspensión acuosa o aceitosa, inyectable, estéril.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención o cualquier otra composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento es una adecuada para su administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido o una cápsula que contiene entre 0,1 mg y 10 g de principio activo.

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

En una realización un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral. Cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede administrarse por vía oral.

En otra realización un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra mediante inhalación. Cualquier otro compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede administrarse mediante inhalación.

Pueden usarse tampones, codisolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol o etanol o agentes complejantes tales como hidroxi-propil-β-ciclodextrina para ayudar en la formulación.

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos pueden tener recubrimiento entérico mediante medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un recubrimiento de acetato-ftalato de celulosa.

La invención se refiere además a una terapia de combinación o composición en la que un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula Ia o Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de manera simultánea (posiblemente en la misma composición) o secuencial con uno o más agentes para el tratamiento de cualquiera de los estados patológicos anteriores.

Por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, EPOC, asma o rinitis alérgica, un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de tal estado. Cuando tal combinación va a administrarse mediante inhalación, entonces el uno o más agentes se seleccionan de la lista que comprende:

• un inhibidor de PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;

• un agonista de receptor adrenérgico β_2 selectivo tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol;

• un antagonista de receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista de M3 selectivo) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;

• un modulador de la función de receptor de quimiocina (tal como un antagonista de receptor CCR1);

• un inhibidor de la función de cinasa p38;

• un inhibidor de metaloproteasas de la matriz, tal como que selecciona como diana MMP-2, -9 o MMP-12; o,

• un inhibidor de serina proteasas de neutrófilos, tales como elastasa o proteinasa 3 de neutrófilos.

En otra realización de la invención en la que una combinación de este tipo es para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica, un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse mediante inhalación o por vía oral y el otro agente, por ejemplo xantina (tal como aminofilina o teofilina) puede administrarse mediante inhalación o por vía oral. Un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro agente, por ejemplo xantina, pueden administrarse juntos. Pueden administrarse de manera secuencial. O pueden administrarse por separado.

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

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
CL/EM	Cromatografía de líquidos en columna / espectrometría de masas
CG	Cromatografía de gases
CFS	Cromatografía de fluido supercrítico
DMSO	Dimetilsulfóxido
APCI-EM	Espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)

t.a. Temperatura ambiente, que es una temperatura en el intervalo de desde 16ºC hasta 25ºC.

Ejemplos de síntesis

Métodos generales

Se registraron espectros de RMN en un instrumento Varian Mercury-VX 300 MHz o un instrumento Varian Inova 400 MHz. Se usaron los picos centrales de cloroformo-d (H 7,27 ppm), acetona (H 2,05 ppm), diclorometano-d_2 (H 5,32 ppm) o DMSO-d_6 (H 2,50 ppm) como referencias internas. Alternativamente, se registraron espectros de RMN en un instrumento Varian Inova Unity 500 MHz. Se adquirieron espectros de RMN de protón usando supresión doble de pico de disolvente residual y H_2O.

Se usaron los siguientes métodos para el análisis mediante CFS quiral:

Se usó un Analytical Method Development System de Thar Technologies, Inc. Se usó CO_2 como fase móvil con MeOH como modificador y una presión de 150 bar. Se mantuvieron las columnas usadas a +37ºC usando un horno de columna. Se llevó a cabo la detección a 254 nm.

CFS quiral (método A): columna Chiralpak® AS, 0,46x25 cm, MeOH al 30%, 3 ml/min.

CFS quiral (método B): columna Chiralpak® IB, 0,46x25 cm, MeOH al 35%, 2 ml/min.

Se usó el siguiente método para el análisis mediante CL/EM:

Instrumento Agilent 1100; columna Waters Symmetry 2,1 x 30 mm; APCI de masas; velocidad de flujo de 0,7 ml/min; longitud de onda de 254 nm; disolvente A: agua + TFA al 0,1%; disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%; gradiente el 15-95% de B 2,7 min, el 95% de B 0,3 min.

Se usó el siguiente método para el análisis mediante CG-EM:

Se registraron espectros de masas de baja resolución y la determinación de masa con precisión en un sistema de CG/EM de Hewlett-Packard equipado con una cámara de ionización EI, 70 eV.

Se usó el siguiente método para el análisis mediante HPLC:

Método A para LC: el método A para HPLC se realizó con máquinas de la serie Agilent 1100 en una columna Kromassil © C18 5 µm 3,0x100 mm. La fase acuosa era agua/TFA (99,8/0,1) y la fase orgánica era acetonitrilo/TFA (99,92/0,08). El flujo era de 0,6 ml/min y se fijó el gradiente desde el 10 hasta el 100% de fase orgánica durante 20 minutos. Se llevó a cabo la detección a 220, 254 y 280 nm.

Método B para LC: el método B para HPLC se realizó con máquinas de la serie Agilent 1100 en una columna XTerra® RP_8 5 µm 3,0x100 mm. La fase acuosa era NH_3 15 nM en agua y la fase orgánica era acetonitrilo. El flujo era de 0,6 ml/min y se fijó el gradiente desde el 10 hasta el 100% de fase orgánica durante 20 minutos. Se llevó a cabo la detección a 220, 254 y 280 nm.

Sistema A de HPLC preparativa: Columna: XBridge C18, dimensiones (150 X 30 mm, empaquetamiento de 5 µm), velocidad de disolvente de 20 ml/min y gradiente del 20% al 90% de MeCN (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%) a lo largo de 20 min.

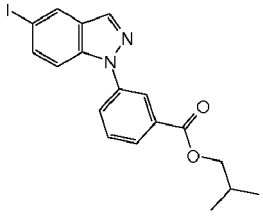
Calorimetría diferencial de barrido: Usando métodos convencionales, por ejemplo los descritos en Höhne, G. W. H. *et al* (1996), Diferenteial Scanning Calorimetry, Springer, Berlín, se investigó la respuesta calorimétrica de una muestra de prueba al aumento de temperatura usando un calorímetro diferencial de barrido de temperatura modulada (MTDSC) TA Instruments Q2000 usando una modulación de ±0,50ºC en intervalos de 40 segundos y una velocidad de aumento de 5ºC por minuto. Se colocó aproximadamente 1 mg de muestra de prueba en cubetas de aluminio con tapas (sin corrugado) bajo una atmósfera de nitrógeno.

Se sabe bien que las temperaturas de inicio y máxima de DSC pueden variar debido a la pureza de la muestra y los parámetros instrumentales, especialmente la velocidad de barrido de temperatura. Un experto en la técnica puede usar optimización/calibración de rutina para configurar parámetros instrumentales para un calorímetro diferencial de barrido de modo que puedan recopilarse datos comparables a los datos presentados en este caso.

A menos que se mencione lo contrario, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales eran de calidad para laboratorio y se usaron según se recibieron.

Producto intermedio I1

3-(5-Yodo-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I1)

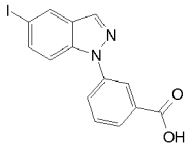


Se cargó un matraz de 50 ml con carbonato de sodio (0,700 g, 6,60 mmol), ácido 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico (I1a) (2,185 g, 6 mmol) y NMP (15 ml) a 40ºC con agitación magnética. Tras un par de minutos se añadió 1-bromo-2-metilpropano (0,971 ml, 9,00 mmol) en una porción. Tras una hora a 40ºC, se aumentó la temperatura hasta 55ºC y se añadió otra porción de 1-bromo-2-metilpropano (0,971 ml, 9,00 mmol). Se continuó la agitación durante la noche. Tras enfriar, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un jarabe (2,5 g, 99%). El producto se solidificó para dar un material beis al reposar.

APCI-EM: m/z = 421 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (1H, t), 8,19 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,07 (1H, dt), 7,92 (1H, ddd), 7,70 (1H, dd), 7,64 (1H, t), 7,56 (1H, d), 4,17 (2H, d), 2,12 (1H, m), 1,05 (6H, d). LC (método A) tr = 17,6 min

Ácido 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoico (I1a)

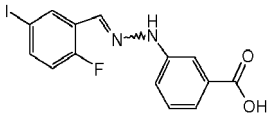


Se agitaron ácido 3-(2-(2-fluoro-5-yodobenciliden)hidrazinil)benzoico (I1b, 3,47 g, 9 mmol) y terc-butóxido de potasio (2,3 g, 20,5 mmol) bajo atmósfera de argón en NMP (45 ml) a 150ºC durante 30 minutos. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con agua (100 ml), se acidificó con HCl acuoso (1,7 M) y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y después con salmuera. La evaporación de la fase orgánica proporcionó el compuesto del título en bruto (3,52 g, cuant.) como un sólido gomoso, amorfo, de color marrón claro.

APCI-EM: m/z 365 [MH^+]

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13,2 (1H, a), 8,38 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,24 (1H, s.a.), 8,04 (1H, d.a.), 7,97 (1H, d, acoplado adicionalmente), 7,81-7,68 (3H).

Ácido 3-(2-(2-fluoro-5-yodobenciliden)hidrazinil)benzoico (I1b)



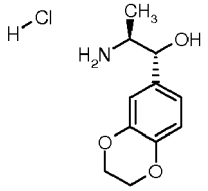
Se agitaron ácido 3-hidrazinilbenzoico (1,52 g, 10 mmol), 2-fluoro-5-yodobenzaldehído (2,5 g, 10 mmol) y carbonato de cesio (3,26 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2,5 h. Se añadió agua (40 ml) y se acidificó la disolución transparente con HCl acuoso (1,7 M). Se recogió mediante filtración el precipitado de color beis-naranja que se formó, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (3,75 g, 98%). APCI-EM: m/z 385 [MH^+]

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,9 (1H, a), 10,85 (1H, s), 8,17 (1H, dd), 7,94 (1H, s), 7,65 (1H, qd), 7,63-7,60 (2H), 7,40-7,31 (3H), 7,09 (1H, dd).

^{19}F-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O añadido): δ -123,4 (m).

Producto intermedio I2

Clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propan-1-ol (I2)

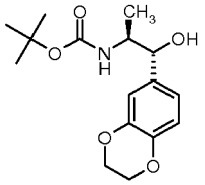


Se añadió HCl 5-6 N en 2-propanol (8 ml, 40-48 mmol) a (1R,2S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I2a) (3,1 g, 10,02 mmol) en acetato de etilo (40 ml) a +40ºC y se agitó a durante 3 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se concentró mediante evaporación. Se añadió éter y se recogió la sal mediante filtración y se lavó con éter. Se encontró que la sal era higroscópica. Rendimiento de 2,10 g (85%).

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

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01 (s.a., 3H), 6,87-6,76 (m, 3H), 5,93 (d.a., 1H), 4,79 (t.a., 1H), 4,22 (s, 4H), 3,32 (m.a., 1H), 0,94 (d, 3H).

(1R,2S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I2a)



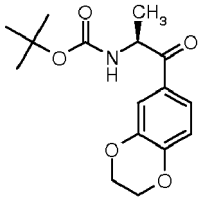
Se realizó la reducción catalítica diastereoselectiva de Meerwein-Ponndorf-Verley mediante el método descrito por Jingjun Yin *et al*. J. Org. Chem. 2006, 71, 840-843.

Se agitaron (S)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I2b) (3,76 g, 12,23 mmol), isopropóxido de aluminio (0,5 g, 2,45 mmol) y 2-propanol (12 ml, 157,75 mmol) en tolueno (22 ml) a +50ºC bajo argón durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 M (150 ml), se extrajo la mezcla con EtOAc (250 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2x50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc:hexano (1:2) como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían producto. Se eliminó el disolvente mediante evaporación para dar el producto deseado como un sólido incoloro. Rendimiento de 3,19 g (84%).

APCI-EM: m/z 236, 210, 192 [MH^+-tBu-18, MH^+-BOC, MH^+-BOC-18]

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 6,80-6,70 (m, 3H), 6,51 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,36 (t, 1H), 4,19 (s, 4H), 3,49 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 0,93 (d, 3H).

(S)-1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I2b)



Se colocó una suspensión de (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (3 g, 12,92 mmol) en THF (30 ml) bajo una atmósfera protectora de argón y se enfrió hasta de -15 a -20ºC, se añadió cloruro de isopropilmagnesio, 2 M en THF (6,5 ml, 13,00 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -10ºC. La suspensión espesa comenzó a disolverse, se dejó que la temperatura alcanzara 0ºC, se añadió una disolución recién preparada de bromuro de (2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)magnesio, 0,7 M en THF (20 ml, 14,00 mmol).

Se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción durante 17 horas. Se enfrió HCl 1 N (300 ml) en un baño de hielo hasta +10ºC, se vertió la mezcla de reacción en la disolución acuosa ácida, se añadió TBME = terc-butil metil éter (300 ml) y se transfirió la mezcla a un embudo de decantación. Se sometió la fase acuosa a retroextracción con TBME (200 ml). Se lavaron las fases de éter con agua, salmuera y se secaron (Na_2SO_4).

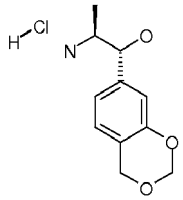
Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando TBME:heptano = 1:2 como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se eliminaron los disolventes mediante evaporación para dar el compuesto del título secundario como un aceite/goma pegajoso ligeramente amarillo. Rendimiento de 3,76 g (95%).

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

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,50 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,19 (d, 3H).

Producto intermedio I3

Clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)propan-1-ol (I3)

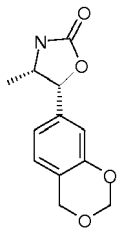


Se disolvió (1R,2S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I3b) (403 mg, 1,30 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se añadió una disolución de HCl 5-6 N en 2-propanol (1,5 ml, 7,5-9 mmol). Se agitó la mezcla a +50ºC durante 1,5 horas. Se eliminaron los disolventes mediante evaporación, se trató la goma pegajosa residual con EtOAc y se evaporó de nuevo para dar un material sólido que se suspendió en MeCN y se agitó durante unos pocos minutos. Se recogió la sal incolora sólida mediante filtración y se encontró que era algo higroscópica, se transfirió rápidamente la sal a un desecador y se secó a presión reducida. Rendimiento de 293 mg (92%).

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

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (3H, s), 7,05 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 6,03 (1H, d), 5,25 (2H, s), 4,87 (3H, m), 3,42 - 3,29 (1H, m), 0,94 (3H, d).

(4S,5R)-5-(4H-Benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (I3a)



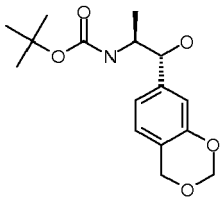
Se agitó una mezcla de clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)propan-1-ol (I3b) (120 mg, 0,49 mmol), DIEA (0,100 ml, 0,59 mmol) y CDI (90 mg, 0,56 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción mediante evaporación, se repartió el material residual entre EtOAc y agua, se lavó la fase orgánica con $NaHSO_4$ al 10%, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Se analizó el producto bruto mediante CL/EM y se consideró lo suficientemente puro como para un análisis adicional mediante RMN. Rendimiento de 66 mg (57%).

Se confirmó la conformación en cis relativa del producto comparando la ^{1}H-RMN observada con los valores de la bibliografía notificados para norefedrina ciclada similar (Org. Lett. 2005 (07), 13, 2755-2758 y Tetrahedron Assym. 1993, (4), 12, 2513-2516). En un experimento de NOESY 2D se observó un fuerte pico cruzado de NOE para el doblete a 5,64 con el multiplete a 4,19 ppm, esto también confirmó la conformación en cis relativa.

APCI-EM: m/z 236 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,81 (s.a., 1H), 5,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

(1R,2S)-1-(4H-Benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-1-hipropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I3b)

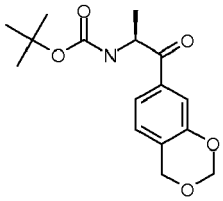


Se agitó una mezcla (S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I3c) (680 mg, 2,21 mmol), triisopropoxialuminio (140 mg, 0,69 mmol) y propan-2-ol (3 ml, 38,9 mmol) en tolueno (3 ml) a +65ºC durante 15 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se vertió en HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminaron los disolventes mediante evaporación para proporcionar un producto bruto como un sólido incoloro. En primer lugar se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida, (disolvente A = heptano, disolvente B = EtOAc + MeOH al 10%). Se usó un gradiente del 10% de B al 50% de B en A. Se cristalizó el producto obtenido en DCM / heptano para proporcionar las agujas incoloras del compuesto del título secundario. Rendimiento de 414 mg (60%).

APCI-EM: m/z 210 [MH^+ -BOC]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,77 (1H, s), 6,56 (1H, d), 5,27 (1H, d), 5,22 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,44 (1H, t), 3,53 (1H, m), 1,32 (9H, s), 0,93 (3H, d).

(S)-1-(4H-Benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (I3c)



Se disolvió 7-bromo-4H-benzo[d][1,3]dioxina (1 g, 4,65 mmol) en THF (5 ml) y se añadió a magnesio (0,113 g, 4,65 mmol) bajo una atmósfera protectora de argón, se añadió un cristal de yodo pequeño, se calentó la disolución coloreada con una pistola de calentamiento en periodos cortos para iniciar la formación de Grignard, cuando el color del yodo desapareció se dejó avanzar la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

En un tubo de reacción separado se suspendió (S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1 g, 4,31 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo/acetona hasta por debajo de -5ºC, se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio, disolución 2 M en THF (2,5 ml, 5,00 mmol) para formar una disolución. A esta disolución se le añadió el reactivo de Grignard recién preparado anteriormente. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se vertió lentamente la mezcla de reacción en 150 ml de HCl 1 M helado, se añadió EtOAc (150 ml) y se agitó la mezcla durante unos pocos minutos y se transfirió a un embudo de decantación. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó adicionalmente el producto bruto obtenido mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de 70 g de sílice preempaquetada con un gradiente del 10% de TBME al 40% de TBME en heptano como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título secundario como un sólido incoloro. Rendimiento de 790 mg (59%).

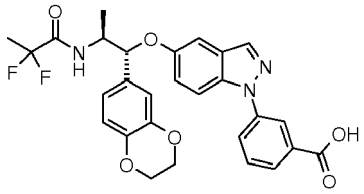
APCI-EM: m/z 208 [MH^+ -BOC]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,22 (1H, d), 5,30 (2H, s), 4,98 (1H, m), 4,95 (2H, s), 1,35 (9H, s), 1,20 (3H, d).

Producto intermedio I4

Ácido 3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-

il)benzoico (I4)

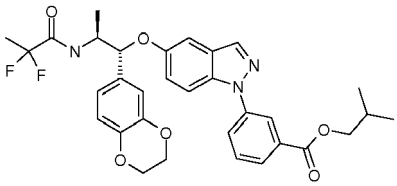


Se trató una disolución de 3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I4a) (350 mg, 0,59 mmol) en THF (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) con NaOH 0,25 M (4,72 ml, 1,18 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 23 horas, se añadió NaOH 1 M adicional (0,590 ml, 0,59 mmol) y se agitó la mezcla a +45ºC durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se acidificó a pH 2,5 - 3 añadiendo HCl 1 N. La adición de THF y MeCN hasta la disolución seguida por purificación mediante HPLC, usando una columna Kromasil 100-10-C18, 50x250 mm columna, un gradiente de 30 min desde el 50% hasta el 90% de MeCN en agua + TFA al 0,1% en disolventes con un flujo = 40 ml/min y UV=254 nm para recoger fracciones. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se liofilizaron. Volvió a disolverse el material en tBuOMe, la adición de heptano dio la precipitación, se evaporó la suspensión espesa formada para proporcionar el compuesto del título secundario como un sólido incoloro. Rendimiento de 315 mg (99%).

APCI-EM: m/z 538 [MH^+]

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,22 (1H, t), 8,00 (1H, ddd), 7,92 (1H, dt), 7,77 (1H, d), 7,69 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 6,89 - 6,78 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,22 - 4,11 (5H, m), 1,54 (3H, t), 1,29 (3H, d).

3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-Difluoropropanamido)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I4a)

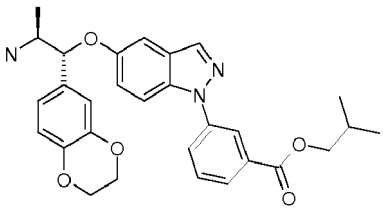


Se trataron 3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I4b) (0,5 g, 1,00 mmol), ácido 2,2-difluoropropanoico (0,16 g, 1,45 mmol) y HBTU (0,567 g, 1,50 mmol) en DCM (4 ml) con DIEA (0,696 ml, 3,99 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. Se extinguió la reacción mediante adición de $NaHSO_4$ al 10% (ac.), se añadió salmuera para ayudar a la separación de fases. Se separó la fase de DCM roja inferior, se extrajo la fase acuosa con una porción de EtOAc, se secaron las disoluciones orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se filtraron, se eliminaron los disolventes mediante evaporación. Se obtuvo un producto bruto como un aceite rojo. Se purificó adicionalmente el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice preempaquetada de 70 g, se aplicó un gradiente del 0% al 50% de EtOAc en heptano. Se combinaron las fracciones con producto y se eliminaron los disolventes mediante evaporación. Se obtuvo un aceite pegajoso ligeramente amarillo tras la evaporación final a partir de DCM. Rendimiento de 540 mg (91%).

APCI-EM: m/z 594 [MH^+]

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,25 (1H, t), 8,05 (1H, ddd), 7,95 (1H, dt), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 6,90 - 6,77 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,18 (4H, s), 4,15 (1H, m), 4,12 (2H, d), 2,05 (1H, m), 1,55 (3H, t), 1,29 (3H, d), 0,99 (6H, d).

3-(5-((1R,2S)-2-Amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I4b)



Se agitó una mezcla de carbonato de cesio (78 g, 240,00 mmol), clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propan-1-ol (I4c) (19,66 g, 80,00 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (4,12 g, 40,00 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,678 ml, 20,00 mmol) en butironitrilo (188 ml) a 115ºC durante 60 min bajo una atmósfera protectora de argón en un matraz de fondo redondo de 1 l. Se generó una disolución de 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I1) (33,6 g, 80 mmol) en butironitrilo (62,6 ml) calentando a 80ºC durante 20 minutos en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se bombeó la disolución a la mezcla anterior en el plazo de 2-3 minutos. Se aclaró el recipiente con butironitrilo adicional (15,6 ml) que también se añadió. Se selló la mezcla de reacción grisácea y se agitó a 115ºC durante 45 horas. Se extrajo la mezcla de reacción enfriada entre agua (500 ml) y acetato de etilo (1,5 l). Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 700 ml) y se eliminaron los disolventes mediante presión reducida proporcionando 38 g de un residuo verdoso gomoso. Se disolvió el producto bruto en aproximadamente 60-70 ml de DCM antes de cargar la columna. Cromatografía ultrarrápida sobre sílice (d=13 cm, l=18 cm) usando en primer lugar acetato de etilo:heptano 1:1 con TEA al 2% (6 l) (de modo que se eluyeron los materiales de partida + el producto alquilado en N), acetato de etilo:heptano 3:1 con TEA al 2% (8 l) y después se lavó la columna con acetato de etilo (12 l) con TEA al 2%, las fracciones de 600 ml recogieron producto principalmente en las fracciones 28 - 44, se evaporaron hasta sequedad a 45ºC durante 1 h proporcionando 16,42 g del producto. H-RMN mostró un producto puro, que contenía algo de acetato de etilo (<5% en peso). Pureza mediante HPLC >95%. Rendimiento de 16,42 g (41%).

APCI-EM: m/z 502 [MH^+]

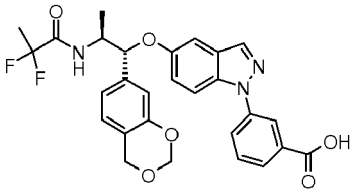
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (2H, m), 8,05 (1H, ddd), 7,94 (1H, dt), 7,77-7,72 (2H, m), 7,22 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 6,88 (2H, m), 6,81 (1H, d), 4,97 (1H, d), 4,19 (4H, s), 4,12 (2H, d), 3,11 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,35 (2H, s.a.), 1,07 (3H, d), 0,99 (6H, d).

LC (método A) tr = 12,3 min

LC (método B) tr = 14,2 min

Producto intermedio I5

Ácido 3-(5-((1R,2S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-2-(2,2-difluoropropanamido)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoico (I5)

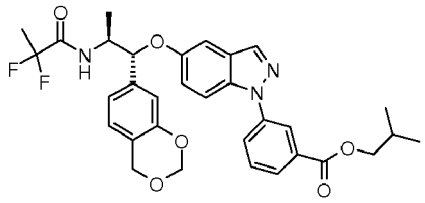


Se disolvió 3-(5-((1R,2S)-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-2-(2,2-difluoropropanamido)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I5a) (398 mg, 0,67 mmol) en metanol (3 ml) y THF (3,0 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,032 ml, 2,01 mmol) disuelto en agua (2,5 ml). Se obtuvo una disolución transparente ligeramente rosa. Tras 2 h se enfrió en hielo la disolución. Se añadió acetato de etilo y después ácido clorhídrico (1 M) hasta pH ácido. Se extrajo una vez más la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas recogidas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se disolvió en metanol y se aplicó la disolución sobre una columna de 1 g de SCX. Se concentró el eluato de metanol (aproximadamente 15 ml). La liofilización a partir de acetonitrilo/agua dio el compuesto del título (362 mg, 100%).

APCI-EM: m/z 538 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,40 (1H, t), 8,05 (1H, dt), 8,02 (1H, d), 7,98 (1H, ddd), 7,70 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,91 (1H, s), 6,67 (1H, s), 5,22 (2H, q), 4,87 (2H, s), 4,46 - 4,36 (1H, m), 1,75 (3H, t), 1,25 (3H, d).

3-(5-((1R,2S)-1-(4H-Benzo[d][1,3]dioxin-7-il)-2-(2,2-difluoropropanamido)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I5a)

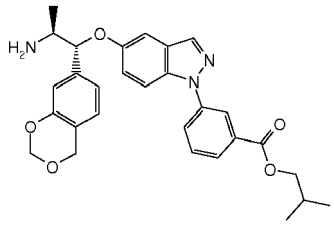


Se suspendió una mezcla de 3-(5-((1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (420 mg, 0,84 mmol) (I5b), ácido 2,2-difluoropropanoico (213 mg, 1,94 mmol) y HBTU (420 mg, 1,11 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,85 ml, 5,13 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (aproximadamente 10 ml) a la disolución. Tras agitar durante algunos minutos se añadió la mezcla a un separador de fases. Se agitó la fase acuosa con diclorometano (5 ml) y se añadió al separador de fases. Se concentraron las fases orgánicas combinadas hasta obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (diclorometano/acetato de etilo 10/1) dio el compuesto del título como una espuma blanca (400 mg, 80%).

APCI-EM: m/z 594 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (1H, d), 8,27 - 8,23 (2H, m), 8,07 - 8,03 (1H, m), 7,95 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, t), 7,23 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,04 - 6,96 (2H, m), 6,86 (1H, s), 5,26 - 5,17 (3H, m), 4,82 (2H, s), 4,24 - 4,15 (1H, m), 4,12 (2H, d), 2,11 - 2,00 (1H, m), 1,56 (3H, t), 1,30 (3H, d), 0,99 (6H, d).

3-(5-((1R,2S)-2-Amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I5b)



Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 250 ml con agitación magnética y atmósfera de argón con carbonate de cesio (30,3 g, 93,00 mmol), clorhidrato de (1R,2S)-2-amino-1-(4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il)propan-1-ol (I3) (7,37 g, 30,00 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (1,547 g, 15,00 mmol), yoduro de cobre (I) (1,428 g, 7,50 mmol) y butironitrilo (72 ml) y se calentó a 110ºC durante 30 min. Se generó una disolución de 3-(5-yodo-1H-indazol-1-il)benzoato de isobutilo (I1) (12,61 g, 30 mmol) en butironitrilo (12,00 ml) calentando a 80ºC durante 10 minutos. Se bombeó la disolución a la mezcla anterior en el plazo de 3 minutos. Se aclaró el recipiente con butironitrilo adicional (6,00 ml) que también se añadió. Se selló la mezcla de reacción y se agitó a 110ºC durante 19 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo entre agua y acetato de etilo (1 l). Se lavó la fase orgánica tres veces con agua (3 x 500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando acetato de etilo:heptano 1:1 con TEA al 2% seguido por acetato de etilo:heptano 3:1 con TEA al 2% y finalmente con acetato de etilo con TEA al 2%. Esto dio el compuesto del título (5,1 g, 34%).

APCI-EM: m/z 502,2 [MH^+]

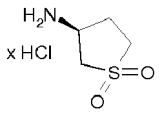
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (1H, t), 8,23 (1H, s), 8,05 (1H, ddd), 7,94 (1H, dt), 7,78-7,70 (2H, m), 7,24 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,01 (2H, m), 6,89 (1H, s), 5,22 (2H, dd), 5,05 (1H, d), 4,83 (2H, ds), 4,11 (2H, d), 3,15 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,39 (2H, s.a.), 1,07 (3H, d), 0,98 (6H, d).

LC (método A) tr = 10,6 min

LC (método B) tr = 12,2 min

Producto intermedio I6

Clorhidrato de 1,1-dióxido de (S)-(-)-tetrahidrotiofen-3-amina (I6)

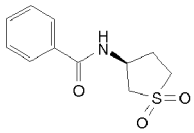


Se suspendió (S)-(-)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I6a) (7,08 g) en HCl acuoso 5 M (250 ml). Se calentó la mezcla a 130ºC durante 13 horas. Tras enfriar en un baño de hielo se retiró ácido benzoico sólido mediante filtración y se lavó con HCl acuoso 1 M, se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. Volvió a suspenderse el residuo en 1,4-dioxano (40 ml), se aisló el compuesto del título secundario sólido incoloro mediante filtración, se lavó con dioxano (10 ml) y se secó hasta obtener peso constante. Rendimiento de 4,99 g (98%).

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O): δ 4,12 (1H, pent, acoplado adicionalmente), 3,60 (1H, dd), 3,38 (1H, m), 3,27-2,15 (2H), 2,64 (1H, m), 2,21 (1H, m).

$[\alpha]_D$ -13,5º (c=1,1, H_2O)

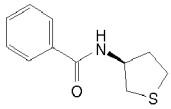
(S)-(-)-N-(1,1-Dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I6a)



Se disolvió (S)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I6b) (7,1 g) en EtOAc (1,2 l). Se añadió $NaHCO_3$ acuoso sat. (0,6 l). Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (al 77%, 27 g) en porciones durante 10 min. Se continuó la agitación durante 4 horas, después se añadió sulfuro de dimetilo (3,5 ml) y se continuó la agitación durante 100 min adicionales para destruir completamente el ácido m-cloroperbenzoico en exceso. Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica dos veces con agua y se evaporó a presión reducida. Volvió a cristalizarse el residuo incoloro en EtOAc (~350 ml) para proporcionar compuesto del título secundario puro (6,3 g). Se evaporaron las aguas de cristalización y volvieron a cristalizarse en EtOAc para dar producto adicional (0,72 g). Rendimiento total de 7,02 g (85,7%).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,74 (1H, d), 7,88-7,84 (2H), 7,55 (1H, t, acoplado adicionalmente), 7,51-7,45 (2H), 4,70 (1H, sext.), 3,50 (1H, dd), 3,37 (1H, ddd), 3,25-3,15 (1H m), 3,97 (1H, dd), 2,44 (1H, sext.), 2,28-2,16 (1H, m). $[\alpha]_D$= -39,8º (c=1,0, MeOH).

(S)-(-)-N-(Tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I6b)

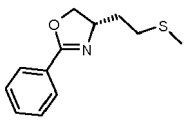


Se preparó una disolución madre 1,36 M de HCl en AcOH a partir de 100 ml de AcOH, 11 ml de AcCl y 2,8 ml de H_2O (hidrólisis ligeramente exotérmica). Se disolvió (S)-(-)-4-[2-(metilsulfanil)etil]-2-fenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (I6c) (1,7 g) en 25 ml de ácido acético que estaba a 1,36 M con respecto a HCl. Se calentó la disolución a 130ºC durante 18 h. CG-EM: muestra reacción completa. El mayor ión de EM es de 146 (fragmento M-61). Entonces se enfrió la mezcla de reacción y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título secundario como un sólido esponjoso incoloro. Rendimiento de 1,59 g (100%).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41 (1H, d, NH), 7,86-7,82 (2H), 7,53 (1H, m), 7,49-7,43 (2H), 4,49 (1H, sext.), 3,03 (1H, dd), 2,96-2,88 (1H, m), 2,88-2,80 (1H, m), 2,75 (1H, dd), 2,19-2,10 (1H, m), 2,07-1,97 (1H, m).

$[\alpha]_D$ -32,4º (c=0,95, MeOH).

(S)-(-)-4-[2-(Metilsulfanil)etil]-2-fenil-4,5-dihidro-1,3-oxazol (I6c)



El procedimiento descrito es uno algo modificado, optimizado y complementario a la síntesis de la bibliografía de

enantiómero(s) de 3-aminotetrahidrotiofeno:

1. Dehmlow & Westerheide Synthesis 1992, 947-949

2. Ashton *et al* Bioorg Med Chem Lett 17 (2007) 6779-6784

Se mezclaron L-(S)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (10,0 g) y bromuro de cinc (II) (0,5 g) en benzonitrilo (18 ml). Se agitó la mezcla a 120ºC durante 45 horas, se eliminó por destilación la mayor parte del benzonitrilo en exceso mediante destilación de Kugelrohr.

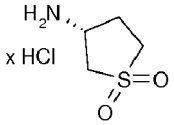
Se diluyó el residuo con un pequeño volumen de CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía ultrarrápida automática sobre SiO_2 (330 g) usando un gradiente del 0-70% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título secundario como un aceite. Rendimiento de 12,09 g (74%).

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,81-7,75 (2H), 7,50-7,42 (1H, m), 7,42-7,34 (2H), 4,42 (1H, dd), 4,29-4,18 (1H, m), 3,98 (1H, t), 2,60-2,45 (2H), 1,99 (3H, s), 1,80-1,66 (2H).

$[\alpha]_D$= -89,8º (c=1,5, EtOAc).

Producto intermedio 7

Clorhidrato de 1,1-dióxido de (R)-(+)-tetrahidrotiofen-3-amina (I7)

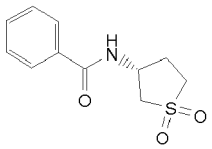


Se preparó el compuesto del título secundario de manera similar a lo descrito para el compuesto (I6), pero partiendo de (R)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I7a) (3,0 g). Rendimiento de 2,10 g (98%).

$[\alpha]_D$=+12,5º (c=1,1, H_2O)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,13 (1H, pent), 3,61 (1H, dd), 3,39 (1H, m), 3,27-3,17 (2H), 2,65 (1H, dtd), 2,29-2,16 (2H).

(R)-N-(1,1-Dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I7a)

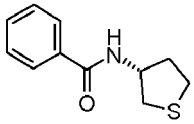


Se preparó el compuesto del título secundario de manera similar a lo descrito para el compuesto (I6a), pero partiendo de (R)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I7b) (3,06 g). Rendimiento de 3,0 g (85,5%).

$[\alpha]_D$ = +40,1º (c=1,0, MeOH)

H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (1H, d), 7,88-7,83 (2H), 7,55 (1H, t, acoplado adicionalmente), 7,48 (2H, t, acoplado adicionalmente), 4,69 (1H, sext.), 3,50 (1H, dd), 3,37 (1H, m), 3,20 (1H, ddd), 3,07 (1H, dd), 2,28-2,16 (1H, m).

(R)-N-(Tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I7b)



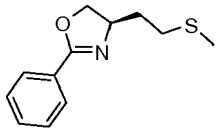
Se preparó el compuesto del título secundario de manera similar a lo descrito para el compuesto (I6b), pero

partiendo de (R)-4-(2-(metiltio)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (I7c) (3,04 g). Rendimiento de 2,78 g (98%).

$[\alpha]_D$ = + 32,2º (c=1,1, MeOH)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (1H, d), 7,87 - 7,81 (2H, m), 7,53 (1H, m), 7,49 - 7,42 (2H, m), 4,49 (1H, sexteto), 3,03 (1H, dd), 2,96 - 2,88 (1H, m), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,75 (1H, dd), 2,19 - 2,09 (1H, m), 2,07 - 1,96 (1H, m).

(R)-4-(2-(Metiltio)etil)-2-fenil-4,5-dihidrooxazol (I7c)



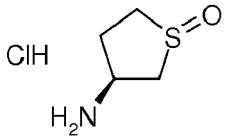
Se preparó el compuesto del título secundario de manera similar a lo descrito para el compuesto (I6c), pero partiendo de D-(R)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol (7,75 g). Rendimiento de 3,04 g (24%).

$[\alpha]_D$= +89,8º (c=1,5, EtOAc)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 - 7,84 (2H, m), 7,57 - 7,51 (1H, m), 7,50 - 7,44 (2H, m), 4,51 (1H, dd), 4,32 (1H, dq), 4,07 (1H, t), 2,60 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,81 (2H, m).

Producto intermedio I8

Clorhidrato de (S)-(-)-3-aminotetrahidrotiofenosulfóxido (mezcla epimérica) (I8)



Se disolvió (S)-N-(1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I8a) (1,7 g, 7,61 mmol) en HCl acuoso 5 M (140 ml) y se agitó a (temp. bloqueada) 130ºC. Tras 1 hora y 15 minutos se disminuyó la temperatura hasta +70ºC y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 11 horas y 45 minutos adicionales, después de eso se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, se retiro mediante filtración ácido benzoico precipitado cristalino, se evaporó el filtrado para dejar una goma pegajosa.

Se disolvió el material en agua y se lavó con 3 x CH_2Cl_2, se evaporó la fase acuosa, se evaporó conjuntamente el residuo con EtOH-tolueno un par de veces y se trató el residuo semisólido con EtOH para formar una suspensión que se agitó a temperatura ambiental durante 25 minutos. Se recogió la sal sólida beis mediante filtración para proporcionar 200 mg de producto bruto (lote 1). 82 mg adicionales (lote 2) de material cristalizaron en las aguas de cristalización. El análisis mediante RMN de los dos lotes reveló que había tenido lugar la racemización. No se realizaron más purificaciones con estos lotes en bruto, ambos se usaron tal como se obtuvieron.

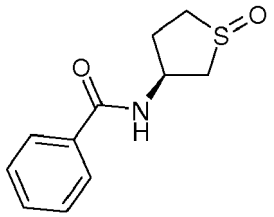
Lote 1:

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O) δ 4,32 (0,88H, m), 4,14 (0,12H, m), 3,43 - 3,19 (2H, m), 3,14 - 2,95 (2H, m), 2,83 - 2,66 (1H, m), 2,58 - 2,47 (0,12H, m), 2,23 (0,89H, m).

Lote 2:

^{1}H-RMN (400 MHz, D_2O) δ 4,32 (0,18H, m), 4,14 (0,82H, m), 3,43 - 3,18 (2H, m), 3,13 - 2,85 (2H, m), 2,81 - 2,65 (1H, m), 2,58 - 2,45 (0,81H, m), 2,22 (0,19H, m).

(S)-N-(1-Dioxidotetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I8a)



Se disolvió (S)-(-)-N-(tetrahidrotiofen-3-il)benzamida (I6a) (2,81 g, 13,56 mmol) en acetonitrilo (150 ml). Se añadió un catalizador de sal de piridinio heteropoliácido (360 mg) ($PMo_{11}VO_{40}H_4$ x 1,77 de piridina, preparado según Gustavo P. Romanelli *et al*. Synlett 2005, 1, 75-78) seguido por peróxido de hidrógeno (al 35%, 1,15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental, tras 2,5 horas se añadió catalizador adicional (100 mg) y se dejó avanzar la reacción durante otras 2 horas. Se añadió Me_2S (0,115 ml), tras 25 minutos se filtró la mezcla y dio un resultado positivo en una prueba para detectar peróxido. Se añadió Me_2S adicional (0,6 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiental. Se añadieron agua (50 ml) y 2 g de bisulfito de sodio y se agitó la mezcla durante 30 min. Se evaporaron los disolventes hasta aproximadamente la mitad del volumen, se diluyeron con agua y se extrajeron con 3 x EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se evaporaron para dejar un sólido blanco. Volvió a cristalizarse el sólido obtenido en EtOAc (~70 ml) para proporcionar 1,39 g de sulfóxido isoméricamente puro (lote 1)

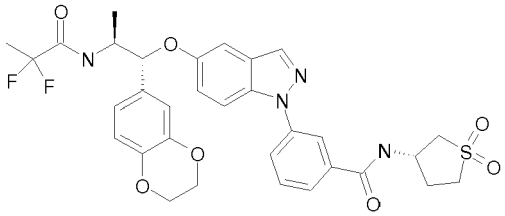
Se evaporaron las aguas de cristalización y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (20 g) con el 0-70% de MeOH en EtOAc. Se aislaron 365 mg adicionales (lote 2) de sulfóxido isoméricamente puro. También se aislaron 145 mg de material que contenía una mezcla epimérica 3:2 del sulfóxido. Se combinaron los principales lotes 1 y 2 formados de sulfóxido isoméricamente puro para proporcionar un total de 1,75 g (58%).

$[\alpha]_D$ = -91,9º (c=1, MeOH)

^{1}H-RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,83 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,47 (2H, m), 4,90 (1H, m), 3,52 (1H, dd), 3,19 - 3,02 (2H, m), 2,93 (1H, ddd), 2,66 - 2,53 (2H, m).

^{13}C-RMN (100,586 MHz, cd30d) δ 169,41, 135,14, 132,84, 129,55, 128,33, 59,09, 53,35, 52,81, 32,34.

Ejemplo 1



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (E1)

Se trataron ácido 3-(5-((1R,2S)-2-(2,2-difluoropropanamido)-1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)propoxi)-1H-indazol-1-il)benzoico (I4) (106 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 1,1-dióxido de (S)-(-)-tetrahidrotiofen-3-amina (I6) (40 mg, 0,23 mmol) y HBTU (95 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) con DIEA (0,138 ml, 0,79 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 45 minutos. Se añadió agua (10 ml), se agitó la suspensión formada durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con agua y se purificó adicionalmente mediante HPLC usando una columna Kromasil 100-10-C18, 50x250 mm, un gradiente de 30 min de desde el 50% hasta el 90% de MeCN en agua con un flujo = 40 ml/min y UV=254 nm para recoger fracciones. Se liofilizaron las fracciones que contenían el producto, se disolvió el sólido resultante en MeOH y se añadió iso-hexano. Se evaporó la mezcla bifásica para dar un sólido que se suspendió en iso-hexano que contenía un pequeño volumen de EtOAc, se agitó la suspensión a temperatura ambiental durante 18 horas. Se recogió el sólido cristalino mediante filtración, se lavó con iso-hexano y se secó. Rendimiento de 77 mg (59%).

APCI-EM: m/z 655 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,19 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,21 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 6,89 - 6,78 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,73 (1H, m), 4,24 - 4,11 (5H, m), 3,52 (1H, dd), 3,37 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,10 (1H, dd), 2,45 (1H, m), 2,23 (1H, m), 1,55 (3H, t), 1,29 (3H, d).

LC (método A) tr = 9,94 min

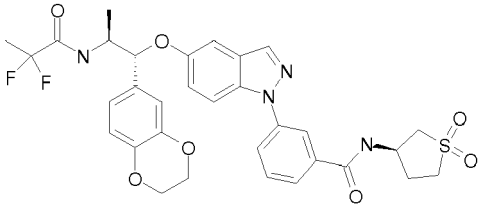
LC (método B) tr = 9,15 min

CFS quiral (método A) tr = 4,93 min

p.f. = 180ºC

Se prepararon los compuestos de los ejemplos 2 a 24 mediante procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 1 o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Ejemplo 2



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida

APCI-EM: m/z 655 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,21 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 6,89 - 6,78 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,72 (1H, m), 4,24 - 4,11 (5H, m), 3,52 (1H, dd), 3,38 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,10 (1H, dd), 2,44 (1H, m), 2,23 (1H, ddd), 1,55 (3H, t), 1,29 (3H, d).

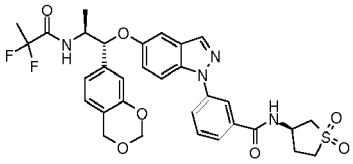
LC (método A) tr = 9,94 min

LC (método B) tr = 9,15 min

CFS quiral (método A) tr = 5,87 min

p.f. = 218ºC

Ejemplo 3



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida

APCI-EM: m/z 655 [MH^+]

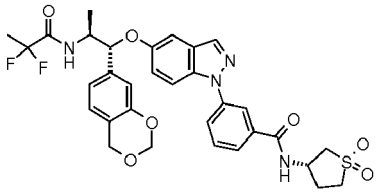
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,23 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,00 (2H, q), 6,86 (1H, s), 5,26 - 5,17 (3H, m), 4,82 (2H, s), 4,78 - 4,67 (1H, m), 4,24 - 4,13 (1H, m), 3,52 (1H, dd), 3,42 - 3,32 (1H, m), 3,25 - 3,16 (1H, m), 3,10 (1H, dd), 2,49 - 2,41 (1H, m), 2,29 - 2,17 (1H, m), 1,56 (3H, t), 1,30 (3H, d).

LC (método A, flujo de 1,0 ml/min) tr = 10,15 min

LC (método B, flujo de 1,0 ml/min) tr = 9,76 min

p.f. = 239ºC

Ejemplo 4



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida

APCI-EM: m/z 655 [MH^+]

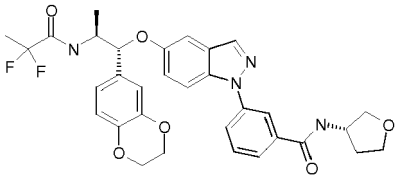
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,23 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,00 (2H, q), 6,86 (1H, s), 5,26 - 5,17 (3H, m), 4,82 (2H, s), 4,78 - 4,67 (1H, m), 4,24 - 4,13 (1H, m), 3,52 (1H, dd), 3,42 - 3,32 (1H, m), 3,25 - 3,16 (1H, m), 3,10 (1H, dd), 2,49 - 2,41 (1H, m), 2,29 - 2,17 (1H, m), 1,56 (3H, t), 1,30 (3H, d).

LC (método A, flujo de 1,0 ml/min) tr = 9,80 min

LC (método B, flujo de 1,0 ml/min) tr = 8,76 min

p.f. = 224ºC

Ejemplo 5



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida

APCI-EM: m/z 607 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,90 - 7,84 (2H, m), 7,77 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,21 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 6,89 - 6,78 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,48 (1H, m), 4,24 - 4,11 (5H, m), 3,90 - 3,81 (2H, m), 3,72 (1H, td), 3,61 (1H, dd), 2,16 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,55 (3H, t), 1,29 (3H, d).

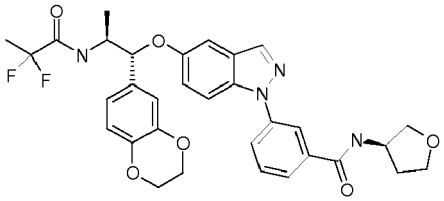
LC (método A) tr = 12,02 min

LC (método B) tr = 11,12 min

CFS quiral (método B) tr = 5,10 min

p.f. = 175ºC

Ejemplo 6



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida.

APCI-EM: m/z 607 [MH^+]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,90 - 7,84 (2H, m), 7,77 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,21 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 6,89 - 6,78 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,48 (1H, m), 4,23 - 4,10 (5H, m), 3,89 - 3,82 (2H, m), 3,72 (1H, td), 3,61 (1H, dd), 2,16 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,55 (3H, t), 1,29 (3H, d).

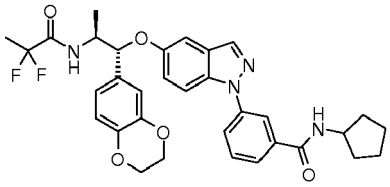
LC (método A) tr = 12,03 min

LC (método B) tr = 11,13 min

CFS quiral (método B) tr = 4,71 min

p.f. = 177ºC

Ejemplo 7



N-Ciclopentil-3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida

APCI-EM: m/z 605 [MH^+]

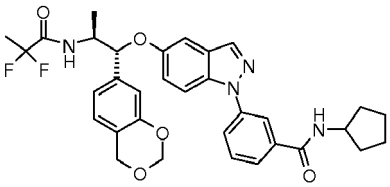
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,65 (1H, d); 8,45 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,15 (1H, t); 7,86-7,83 (2H, m); 7,75 (1H, d); 7,63 (1H, t); 7,20 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 6,88-6,85 (2H, m); 6,81-6,79 (1H, m); 5,17 (1H, d); 4,27-4,12 (6H, m); 1,93-1,85 (2H, m); 1,69 (2H, s.a.); 1,59-1,49 (7H, m); 1,29 (3H, d).

LC (método A) tr = 14,40 min

LC (método B) tr = 13,24 min

p.f. = 170ºC

Ejemplo 8



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida

APCI-EM: m/z 605 [MH^+]

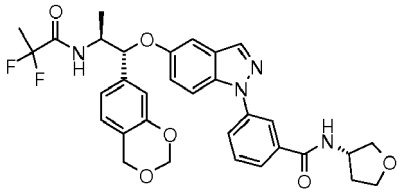
^{1}H-RMN(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,71 (1H, d); 8,45 (1H, d); 8,23 (1H, s); 8,14 (1H, t); 7,86-7,83 (2H, m); 7,75 (1H, d); 7,63 (1H, t); 7,22 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 7,03-6,97 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,23-5,18 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,28-4,15 (2H, m); 1,95-1,86 (2H, m); 1,73-1,65 (2H, m); 1,60-1,50 (7H, m); 1,30 (3H, d).

LC (método A) tr = 11,32 min

LC (método B) tr = 10,47 min

p.f. = 182ºC

Ejemplo 9



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida

APCI-EM: m/z 607 [MH^+]

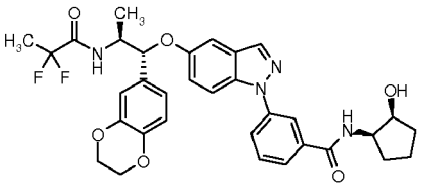
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 - 8,67 (2H, m), 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,87 (2H, t), 7,77 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,04 - 6,96 (2H, m), 6,86 (1H, s), 5,25 - 5,17 (3H, m), 4,82 (2H, s), 4,53 - 4,44 (1H, m), 4,24 - 4,13 (1H, m), 3,90 - 3,81 (2H, m), 3,75 - 3,68 (1H, m), 3,61 (1H, dd), 2,21 - 2,11 (1H, m), 1,99 - 1,89 (1H, m), 1,56 (3H, t), 1,30 (3H, d).

LC (método A) tr = 11,88 min

LC (método B) tr = 10,99 min

p.f. = 192ºC

Ejemplo 10



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

APCI-EM: m/z 621 [MH^+]

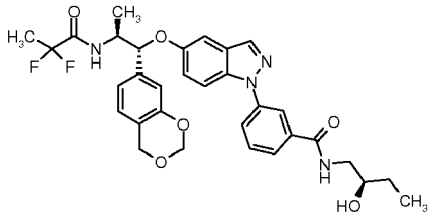
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 1 señal de protón cubierta por el disolvente) δ 8,65 (1H, d), 8,22 (2H, d), 8,10 (1H, d), 7,87 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,20 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 6,89 - 6,78 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,72 (1H, d), 4,21 - 4,03 (6H, m), 1,77 (4H, m), 1,55 (5H, t), 1,29 (3H, d).

LC (método A): tr = 11,82 min

LC (método B): tr = 9,86 min

p.f. = 165ºC

Ejemplo 11



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxibutil]benzamida

APCI-EM: m/z 609 [MH^+]

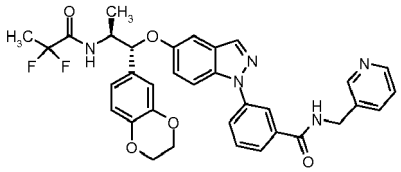
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (1H, d), 8,57 (1H, t), 8,24 (1H, s), 8,17 (1H, m), 7,86 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,04-6,96 (2H), 6,86 (1H, s), 5,26-5,18 (3H), 4,82 (2H, s), 4,72 1H, d), 4,19 (1H, sext), 3,56 (1H, m), 3,37-3,27 (1H, parcialmente oculto por la señal de humedad del disolvente), 3,23-3,14 (1H), 1,56 (3H, t), 1,47 (1H, m), 1,37-1,22 (1H, parcialmente oculto por el doblete de metilo), 1,30 (3H, d), 0,90 (3H, t).

HPLC método (A): tr = 11,83 min

HPLC método (B): tr = 10,26 min

p.f. = 182ºC

Ejemplo 12



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida

APCI-EM: m/z 628 [MH^+]

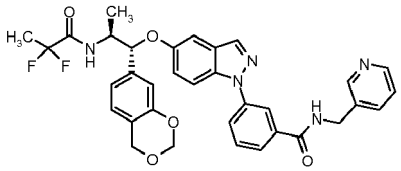
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (1H, t), 8,66 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 8,24 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,89 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,74 (1H, m), 7,67 (1H, t), 7,36 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 6,88 - 6,78 (3H, m), 5,17 (1H, d), 4,53 (2H, d), 4,25 - 4,09 (5H, m), 1,54 (3H, t), 1,29 (3H, d).

LC (método A) tr = 9,61 min

LC (método B) tr = 9,58 min

p.f. = 135ºC

Ejemplo 13



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida

APCI-EM: m/z 628 [MH^+]

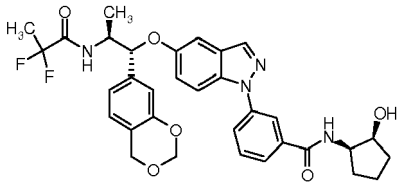
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (1H, t), 8,71 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 8,24 (1H, s), 8,22 - 8,19 (1H, m), 7,89 (2H, t), 7,80 (1H, d), 7,76 - 7,72 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,04 - 6,96 (2H, m), 6,86 (1H, s), 5,25 - 5,17 (3H, m), 4,82 (2H, s), 4,52 (2H, d), 4,24 - 4,13 (1H, m), 1,56 (3H, t), 1,30 (3H, d).

LC (método A) tr = 9,86 min

LC (método B) tr = 11,18 min

p.f. = 159ºC

Ejemplo 14



3-[5-({(11R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

APCI-EM: m/z 621 [MH$^+$]

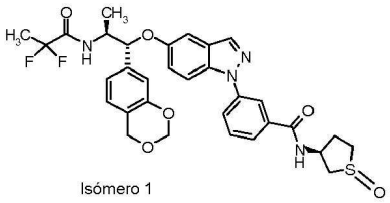
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,89 - 7,83 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,04 - 6,97 (2H, m), 6,86 (1H, s), 5,25 - 5,18 (3H, m), 4,82 (2H, s), 4,72 (1H, s), 4,24 - 4,14 (1H, m), 4,12 - 4,03 (2H, m), 1,89 - 1,69 (4H, m), 1,64 - 1,44 (5H, m), 1,30 (3H, d).

LC (método A) tr = 12,19 min

LC (método B) tr = 11,30 min

p.f. = 165ºC

Ejemplo 15



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 1)

APCI-EM: m/z 639 [MH$^+$]

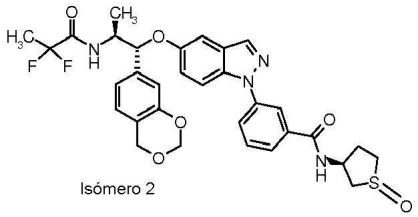
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ €h8,88 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,19 (1H, m), 7,89 (1H, d, acoplado adicionalmente), 7,85 (1H, d, acoplado adicionalmente), 7,78 (1H, d), 7,66 (1H, t), 7,72 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 6,86 (1H, s), 5,26-5,17 (3H), 4,82 (2H, s), 4,66 (1H, sext.), 4,19 (1H, sext.), 3,54 (1H, dd), 3,01-2,86 (2H), 2,70 (1H, ddd), 2,59- ~2,48 (1H, m, parcialmente oculto por la señal del disolvente), 2,43-2,34 (1H, m), 1,56 (3H, t), 1,30 (3H, d).

HPLC método (A): tr = 10,65 min

HPLC método (B): tr = 9,99 min

p.f. = 196ºC

Ejemplo 16



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 2)

APCI-EM: m/z 639 [MH^+]

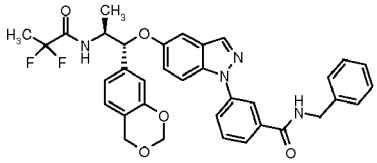
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74-8,67 (2H), 8,15 (1H, m), 7,89 (1H, d, acoplado adicionalmente), 7,84 (1H, d, acoplado adicionalmente), 7,77 (1H, d), 7,66 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,02 (1H, d) 6,98 (1H, dd), 6,86 (1H, s), 5,26-5,17 (3H), 5,01 (1H, sext.), 4,82 (2 H, s), 4,19 (1H, sext, acoplado adicionalmente), 3,22 (1H, dt), 3,06 (2H, d), 2,82-2,74 (1H), 2,57 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,56 (3H, t), 1,30 (3H, d).

LC (método A): tr = 10,40 min

LC (método B): tr = 9,67 min

p.f. = 202ºC

Ejemplo 17



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida

APCI-EM: m/z 627 [MH^+]

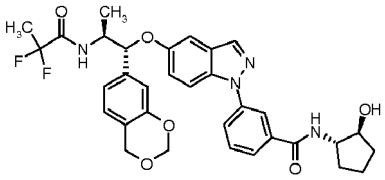
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz); δ 9,22 (1H, t); 8,71 (1H, d); 8,24 (1H, s); 8,21 (1H, t); 7,89 (2H, dd); 7,79 (1H, d); 7,66 (1H, t); 7,32-7,31 (4H, m); 7,28-7,20 (2H, m); 7,13 (1H, d); 7,02-6,96 (2H, m); 6,86 (1H, s); 5,23-5,18 (3H, m); 4,82 (2H, s); 4,51 (2H, d); 4,22-4,15 (1H, m); 1,55 (3H, t); 1,30 (3H, d).

LC (método A) tr = 14,42 min

LC (método B) tr = 13,2 min

p.f. = 174ºC

Ejemplo 18



3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida

APCI-EM: m/z 621 [MH^+]

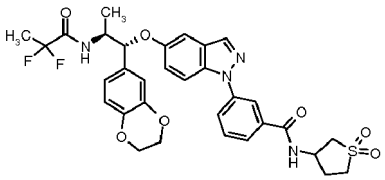
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,17 - 8,14 (1H, m), 7,89 - 7,82 (2H, m), 7,76 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,04 - 6,96 (2H, m), 6,86 (1H, s), 5,25 - 5,18 (3H, m), 4,82 (2H, s), 4,78 (1H, d), 4,24 - 4,13 (1H, m), 4,06 - 3,97 (2H, m), 2,06 - 1,96 (1H, m), 1,90 - 1,80 (1H, m), 1,71 - 1,42 (7H, m), 1,30 (3H, d).

LC (método A) tr = 11,98 min

LC (método B) tr = 11,21 min

p.f. = 187ºC

Ejemplo 19



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Fluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida

APCI-EM: m/z 655 [MH$^+$]

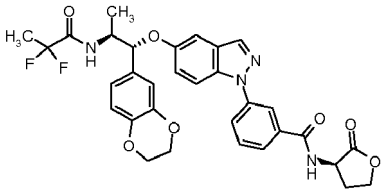
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (3H, d), 1,55 (3H, t), 2,18 - 2,29 (1H, m), 2,41 - 2,49 (1H, m), 3,10 (1H, dd), 3,15 - 3,26 (1H, m), 3,29 - 3,42 (1H, m), 3,52 (1H, dd), 4,11 - 4,23 (5H, m), 4,72 (1H, dd), 5,17 (1H, d), 6,78 - 6,82 (1H, m), 6,84 - 6,89 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 7,68 (1H, t), 7,77 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,89 - 7,93 (1H, m), 8,18 (1H, t), 8,25 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,90 (1H, d).

LC (método A) tr = 10,31 min

LC (método B) tr = 9,90 min

p.f. >150ºC

Ejemplo 20



3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-Difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida

APCI-EM: m/z 621 [MH$^+$]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (3H, d), 1,55 (3H, t), 2,30 - 2,42 (1H, m), 2,45 - 2,54 (1H, m), 4,11 - 4,24 (5H, m), 4,25 - 4,33 (1H, m), 4,43 (1H, td), 4,77 - 4,85 (1H, m), 5,17 (1H, d), 6,79 - 6,82 (1H, m), 6,84 - 6,89 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 7,69 (1H, t), 7,79 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,19 (1H, t), 8,26 (1H, d), 8,65 (1H, d), 9,17 (1H, d).

LC (método A) tr = 10,4 min

LC (método B) tr = 9,92 min

p.f. = 183ºC

Experimentos biológicos

Ensayo de receptor de glucocorticoides (GR) humano

El ensayo de unión de radioligando-GR se basa en un ensayo de competencia usando dexametasona marcada con ^{3}H. Se sabe que la dexametasona se une al dominio de unión a ligando de GR y compite por la unión con ligandos endógenos tales como por ejemplo cortisol (Necela, 2003).

En el ensayo de unión de GR-radioligando, se diluyeron en serie compuestos de prueba en etapas semilogarítmicas (10 concentraciones) con una concentración final de 10 μM. Se añadieron compuestos de prueba (1 μl) y controles (1 μl) en DMSO al 100% a 96 placas de polipropileno de fondo en V de Greiner. El control al 0% era DMSO al 6,7% (concentración final en el ensayo) y el control al 100% era dexametasona 6,7 μM.

Se diluyó el GR de longitud completa hasta una concentración final del 3,3% (0,495 mg/ml) en tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10% (p/v), molibdato de sodio 20 mM, pH 7,4). Se añadieron 45 μl de GR a cada pocillo y se incubaron las placas durante 15 min a temperatura ambiente.

Se diluyó una disolución de ^{3}H-dexametasona hasta una concentración de 70 nM en tampón de ensayo (concentración de ensayo final de 7 nM) y se añadieron 5 μl a cada pocillo. Se mezclaron las muestras durante 5 min usando un agitador de placas a 700 rpm, antes de la incubación durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 50 μl de disolución de carbón helada (pH 7,4: carbón al 2%, dextrano T70 al 0,2% en Tris-HCl 20 mM, EDTA 1 mM y molibdato de sodio 20 mM) a cada pocillo y se mezclaron las muestras en el agitador de placas durante 5 minutos.

Después se centrifugó la placa durante 1,5 min a 1500 rpm, se transfirieron las muestras (80 μl) de cada pocillo a una placa de filtro (Millipore, 0,45 μm, MHVBN45) en un colector de vacío y después se recogieron en placas nuevas (Greiner, 96 pocillos, blancas/transparentes, 655095). Se lavó la placa de filtro una vez con 20 μl de agua y después se añadieron 100 μl de líquido de centelleo a cada pocillo y se mezclaron mediante incubación en el agitador de placas durante 5 min. Se midió la radiactividad en un lector 1450 Microbeta Trilux (Wallac) contando cpm durante 2 minutos por pocillo. Se analizaron los datos obtenidos de cada experimento repetido usando el software ActivityBase, versión 5.4.3 (ID Business Solutions Ltd) y se calcularon los valores de CI_{50}. Ref.: Necela, BM, Cidlowski, JA, Trends Pharmacol Sci, 24: 58, 2003.

Ensayo de gen indicador de transrepresión

Se transfectó la línea celular de carcinoma broncogénico humana, ChaGo-K-1 (ATCC: HTB 168), con 5xTRE-LacZ (clon 16:15:5 s5), es decir, células transfectadas con TRE, para medir la actividad de transrepresión de los compuestos seleccionados. Antes de su uso, se hicieron crecer las células durante de una a dos semanas en medio de selección que contenía 0,7 mg de geneticina (G418)/ml de medio. Se cultivaron las células a 37ºC, CO_2 al 5% y humedad al 100% en placas de microtitulación de 96 pocillos en medio RPMI complementado con suero de ternero fetal al 10%, aminoácidos no esenciales al 1% y piruvato de sodio al 1%. Se sometieron a pase las células una vez por semana.

Se sembraron las células transfectadas con TRE en placas de 96 pocillos con 25-30.000 células/pocillo y se hicieron crecer durante 72-96 h, hasta alcanzar aproximadamente el 80% de confluencia. Para estimular la regulación por incremento de la actividad de AP-1/TRE, se estimularon las células con miristato-acetato de forbol (PMA) 10 ng/ml 3-5 h antes de la adición de compuestos. El PMA estaba presente durante todo el experimento. Se midieron los efectos mediados por TRE (transrepresión) en las células ChagGo-K-1 transfectadas como regulación por disminución de la actividad β-galactosidasa. Se midió la actividad β-galactosidasa para los experimentos de transrepresión mediante un ensayo fluorométrico realizado en placas de microtitulación. Se lavaron las células una vez en PBS. Entonces se añadieron 180 μl de una mezcla de reacción que contenía 5 partes de tampón Z y una parte de disolución de 4-metilumbeliferil-β-D-galactosidasa (MUG) (150 μl de tampón Z [18 μl de Na_2HPO_4 0,6 M, 12 μl de NaH_2PO_4 0,6 M, 7,2 μl de KCl 0,25 M, 18 μl de $MgSO_4$ 0,01 M, 1,8 μl de Triton X-100 al 10%, 93 μl de H_2O] + 30 μl de 4-metilumbeliferil-β-D-galactosidasa 3 mM). Tras 60 min de incubación a 37ºC, se añadieron 70 μl de tampón de parada a cada pocillo y se leyó la fluorescencia en un fluorómetro (Spectramax Gemini) con filtro de emisión a 460 nm y filtro de excitación a 360 nm. Se calculó la actividad TRE como la actividad relativa en comparación con células no tratadas con compuestos. La inhibición de β-galactosidasa por los compuestos se expresa como inhibición en porcentaje en comparación con dexametasona 10^{-6} M fijada como control al 100 por ciento dentro de cada experimento y DMSO al 0,1% fijado como control de fondo. El efecto de la dexametasona está bien documentado en este sistema y por tanto se eligió como control positivo para la comparación de la potencia y eficacia de los compuestos.

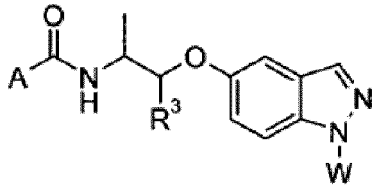
Tabla 1. Datos de unión, punto de fusión y cristalinidad para los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

N.º de ejemplo	Media de CI_{50} de control de filtro de unión a GR Hu [nM]	Temperatura de inicio de fusión máx. (ºC)	Cristalinidad	CI_{50} de agonismo de TRE [nM]
1	1,32	180	Cristalino	0,212
2	1,36	218	Cristalino	0,163
3	1,60	239	Cristalino	0,344
4	1,40	224	Cristalino	0,733
5	1,08	175	Cristalino	0,0514
6	0,913	177	Cristalino	0,0518
7	1,30	170	Cristalino	0,163
8	0,796	182	Cristalino	0,388
9	1,09	192	Cristalino	0,191
10	0,647	165	Cristalino	0,112
11	2,15	182	Cristalino	0,517
12	0,767	135	Cristalino	0,0367
13	0,817	159	Cristalino	0,0238
14	1,75	165	Cristalino	0,145
15	3,64	196	Cristalino	0,499
16	4,27	202	Cristalino	0,6
17	0,996	174	Cristalino	0,754
18	3,44	187	Cristalino	0,552
19	0,663	>150	Cristalino	0,159
20	1,96	183	Cristalino	0,92

Tal como apreciará un experto habitual en la técnica, la memoria descriptiva describe más de una invención, sin embargo, para evitar cualquier duda, la invención que se reivindica en el presente documento es tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula Ib:

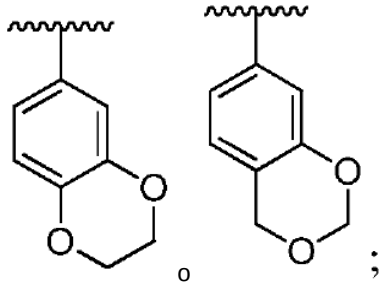


(Ib)

en la que:

A es fluoroalquilo C_{1-2};

R^3 es



W es fenilo sustituido con $-C(O)NR^7R^8$;

R^7 es hidrógeno;

R^8 se selecciona de metilo, etilo, propilo o butilo (sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, fenilo y piridinilo), ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, y oxidotetrahidrotiofenilo, dioxidotetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo u oxotetrahidrofuranilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo de

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (El),

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difhioropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3RS)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[2(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[tetrahidrofuran-3-il]benzamida,

N-ciclopentil-3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,

N-ciclopentil-3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-ciclopentilbenzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(1R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilpropil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-hidroxiciclopentil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxibutil]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(2S)-2-hidroxibutil]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[2-hidroxibutil]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-il)metil)benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3S)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 1),

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3R)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida (isómero 2),

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[(3RS)-1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-[1-oxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida,

3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida,

3-[5-({1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-bencilbenzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,

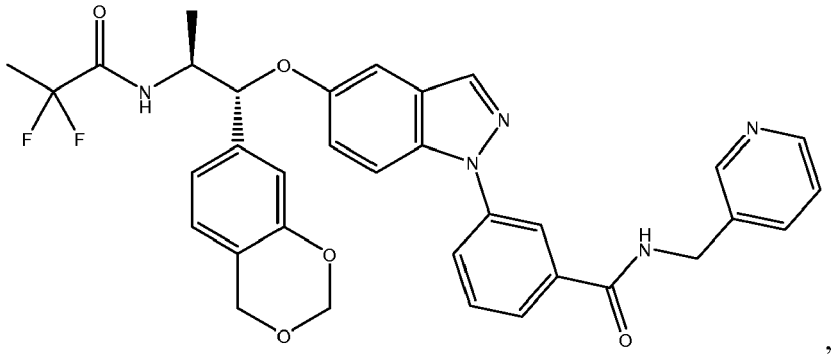
3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3S)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,

3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3SR)-2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida, y

3-(5-{[2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[2-oxotetrahidrofuran-3-il]benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

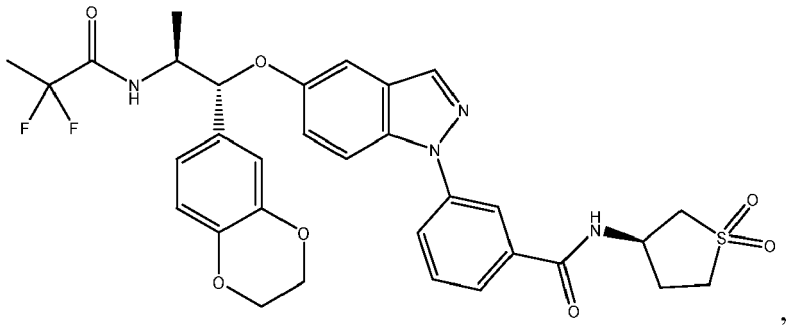
3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es 3-[5-({(1R,2S)-1-(4H-1,3-benzodioxin-7-il)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]propil}oxi)-1H-indazol-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

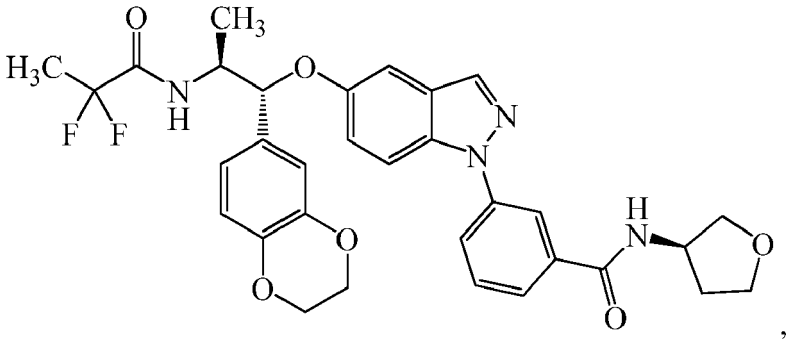
4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es 3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]benzamida:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es 3-(5-{[(1R,2S)-2-[(2,2-difluoropropanoil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)propil]oxi}-1H-indazol-1-il)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]benzamida:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 6, para su uso en terapia.

8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico mediado por receptor de glucocorticoides.

9. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados inflamatorios.

10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados respiratorios.

11. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma.

12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de EPOC.

13. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

• un inhibidor de PDE4;

• un agonista de receptor adrenérgico β_2 selectivo;

• un antagonista de receptor muscarínico;

• un modulador de la función de receptor de quimiocina;

• un inhibidor de la función de cinasa p38;

• un inhibidor de metaloproteasas de la matriz, por ejemplo que selecciona como diana MMP-2, -9 o MMP-12; o

• un inhibidor de serina proteasas de neutrófilos, por ejemplo elastasa o proteinasa 3 de neutrófilos.