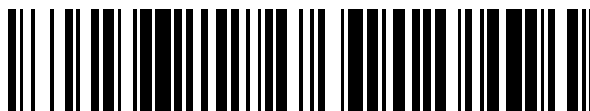


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 651**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| A61K 31/415 | (2006.01) | A61P 11/06 | (2006.01) |
| A61K 31/4155 | (2006.01) | A61P 17/06 | (2006.01) |
| A61K 31/437 | (2006.01) | A61P 21/00 | (2006.01) |
| A61K 31/4439 | (2006.01) | A61P 25/00 | (2006.01) |
| A61K 31/444 | (2006.01) | A61P 29/00 | (2006.01) |
| A61K 31/454 | (2006.01) | A61P 33/02 | (2006.01) |
| A61K 31/4545 | (2006.01) | C07D 401/14 | (2006.01) |
| A61K 31/46 | (2006.01) | C07D 211/56 | (2006.01) |
| A61P 43/00 | (2006.01) | C07D 211/92 | (2006.01) |
| A61P 5/14 | (2006.01) | C07D 231/56 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2013 PCT/US2013/054911**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028600**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2013 E 13829341 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2920149**

54 Título: **Compuestos de 3-aminocicloalquilo como inhibidores de ROR-gamma-T y sus usos**

30 Prioridad:

15.08.2012 WO PCT/CN2012/080139

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

17.02.2020

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:

**BARR, KENNETH JAY;
MACLEAN, JOHN;
ZHANG, HONGJUN;
BERESIS, RICHARD THOMAS;
ANTHONY, NEVILLE;
DANIELS, MATTHEW H;
LAPOINTE, BLAIR y
SCIAMMETTA, NUNZIO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 742 651 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 3-aminocicloalquilo como inhibidores de ROR-gamma-T y sus usos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Tras la activación por las células presentadoras de antígeno, las células auxiliares T *naïve* experimentan una expansión clonal y finalmente se diferenciarán en las células T efectoras secretoras de citoquinas, como los subtipos Th1 y Th2. Se identificó un tercer subgrupo de efectoras distintas, que desempeña un papel clave en la inmunidad
10 contra bacterias y hongos en la superficie de la mucosa (Kastelein et al., Annu. Rev. Immunol. 25: 221-242, 2007). Este subgrupo de células auxiliares T efectoras puede distinguirse según su capacidad para producir grandes cantidades de IL-17/F, IL-21 e IL-22, y se denomina Th17 (Miossec et al., New Eng. J. Med. 2361: 888-898, 2009).

Los diferentes subgrupos de células auxiliares T se caracterizan por la expresión de factores de transcripción
15 maestros específicos del linaje. Las células efectoras Th1 y Th2 expresan Tbet y GATA3, respectivamente. Una variante específica de timocitos/células T del receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico (ROR), RORgammaT, se expresa altamente en células Th17 (He et al., Immunity 9: 797-806, 1998). RORgammaT pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas nucleares (Hirose et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:1976-1983, 1994). RORgammaT es una forma truncada de RORgamma, que carece de los primeros 21
20 aminoácidos N-terminales y, en contraste con RORgamma que se expresa en múltiples tejidos (corazón, cerebro, riñón, pulmón, hígado y músculo), se expresa exclusivamente en las células del linaje linfóide e inductores de tejido linfóide embrionario (Sun et al., Science 288: 2369-2372, 2000; Eberl y col., Nat Immunol. 5: 64-73, 2004).

Los estudios que utilizaron ratones *knock-in* heterocigotos que reemplazaron el marco de lectura abierto
25 RORgammaT con GFP (proteína verde fluorescente), revelaron una expresión constitutiva de GFP en aproximadamente el 10 % de las células T CD4+ en la lámina propia (LP) del intestino delgado, que co-expresan las citocinas Th17 IL-17/F e IL-22 (Ivanov et al., Cell 126: 1121-1133, 2006). En ratones deficientes para RORgammaT, el número de células Th17 disminuyó notablemente en la LP; y la estimulación *in vitro* de células T CD4+ en condiciones de polarización Th17 dio lugar a una disminución drástica de la expresión de IL-17. Estos resultados se
30 verificaron adicionalmente mediante la expresión forzada de RORgammaT en células T CD4+ *naïve*, lo que dio como resultado una inducción de IL-17/F e IL-22 (Ivanov et al., Cell 126: 1121-1133, 2006). Los estudios anteriores demuestran la importancia de RORgammaT en la diferenciación y estabilización del linaje Th17. Además, se ha demostrado que un miembro de la familia ROR, RORalpha, está involucrado en la diferenciación y estabilización de Th17 (Yang et al., Immunity 28: 29-39, 2008).

35 Recientemente, se demostró que RORgammaT desempeña un papel crucial en las células linfoides no Th17. En estos estudios, RORgammaT fue de importancia crítica en células linfoides innatas que expresan las proteínas Thy1, SCA-1 e IL-23R. La alteración genética de RORgamma en un modelo de colitis de ratón dependiente de estas células linfoides innatas impidió el desarrollo de la colitis (Buonocore et al., Nature 464: 1371-1375, 2010). Además,
40 se demostró que RORgammaT desempeña un papel crucial en otras células que no son Th17, como los mastocitos (Hueber et al., J. Immunol. 184: 3336-3340, 2010). Finalmente, se informó sobre la expresión de RORgammaT y la secreción de citoquinas de tipo Th17 para células inductoras de tejido linfóide, células T NK, células NK (Eberl et al., Nat. Immunol. 5: 64-73, 2004) y células T gamma-delta (Sutton et al., Nat. Immunol. 31: 331-341, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123: 1004-1011, 2009), lo que sugiere una función importante para RORgammaT en estos
45 subtipos de células.

Basado en el papel de las células productoras de IL-17 (células Th17 o no Th17), RORgammaT ha sido identificado como un mediador clave en la patogénesis de varias enfermedades (Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123: 1004- 1011, 2009; Annuziati et al., Nat. Rev. Rheumatol. 5: 325-331, 2009). Esto se confirmó utilizando varios
50 modelos de enfermedad representativos de enfermedades autoinmunes. La ablación genética del gen RORgamma en ratones impidió el desarrollo de enfermedades autoinmunes experimentales, como la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y la colitis (Ivanov et al., Cell 126: 1121-33, 2006; Buonocore et al., Nature 464: 1371-1375, 2010).

55 Dado que RORgammaT es un mediador crítico en las células Th17 y en las células no Th17, se espera que el antagonismo de la actividad transcripcional de RORgammaT tenga un efecto beneficioso sobre las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn y el asma (Annuziati et al., Nat. Rev. Immunol. 5: 325-331, 2009; Louten et al., J. Allergy Clin. Immunol. 123: 1004-1011, 2009). El antagonismo de RORgammaT también puede ser beneficioso en otras
60 enfermedades que se caracterizan por niveles elevados de células Th17 y/o niveles elevados de citoquinas

distintivas Th17 como IL-17, IL-22 e IL-23. Ejemplos de tales enfermedades son la enfermedad de Kawasaki (Jia et al., Clin. Exp. Immunol. 162: 131-137, 2010) y la tiroiditis de Hashimoto (Figuroa-Vega et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 95: 953-62, 2010). Otro ejemplo incluye enfermedades infecciosas, como la leishmaniasis mucosa (Boaventura et al., Eur. J. Immunol. 40: 2830-2836, 2010). En cada uno de los ejemplos anteriores, la inhibición puede potenciarse mediante la inhibición simultánea de RORalpha.

Se han reportado compuestos que modulan RORgammaT. Los ejemplos de agonistas incluyen T0901317 y SR1078 (Wang et al., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010). Además, se ha informado de antagonistas, como los esteroides 7-oxigenados (Wang et al., J. Biol. Chem. 285: 5013-5025, 2009) y los compuestos descritos en la patente EP2181710 A1.

Numerosos trastornos inmunitarios e inflamatorios continúan afectando a millones de pacientes en todo el mundo. Aunque se han logrado avances significativos en el tratamiento de estos trastornos, las terapias actuales no proporcionan resultados satisfactorios para todos los pacientes debido, por ejemplo, a efectos secundarios negativos o una eficacia insuficiente. Un trastorno inmune ejemplar que necesita una mejor terapia es la psoriasis. Se han desarrollado varias terapias en un intento por tratar la psoriasis. Sin embargo, las terapias tradicionales para la psoriasis a menudo tienen efectos adversos tóxicos. Un trastorno inflamatorio ejemplar que necesita un mejor tratamiento es la artritis reumatoide. Se han desarrollado numerosas terapias en un intento de tratar este trastorno. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan resistencia a las terapias actuales.

Por consiguiente, existe una necesidad de tratamientos mejorados para trastornos inmunes y trastornos inflamatorios. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

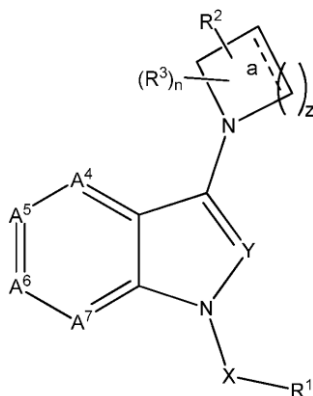
El documento WO2006/052190 describe ligandos del receptor CB₁ útiles en el tratamiento del dolor y otros síntomas o enfermedades relacionados. El documento WO2012/077932 describe derivados de pirazol piridina que inhiben GSK-3β, y se pueden usar para prevenir o tratar trastornos relacionados con la demencia. El documento WO2007/103308 describe compuestos de pirazol heterobíclicos que tienen actividad de proteína tirosina quinasa. Burris et al. (Chem. Biol., 19 (1), 2012, p51-59) describen una revisión sobre la selección de receptores nucleares huérfanos para el tratamiento de enfermedades metabólicas y autoinmunidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos que alteran la interacción de las proteínas correguladoras con RORgammaT y de este modo antagonizan la actividad transcripcional mediada por RORgammaT, su uso para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por RORgammaT, en particular enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, así como composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y vehículos farmacéuticos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto según la fórmula I



I

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde:

a es un enlace o ningún enlace;

z es 1, 2 o 3;

5 X es CH₂, C(O), CHR^b

Y es N;

n = 0, 1, 2, 3 o 4;

A⁴ es CR⁴ o N,

A⁵ es CR⁵ o N,

10 A⁶ es CR⁶ o N,

A⁷ es CR⁷ o N,

con la condición de que no más de uno o dos de A⁴-A⁷ puedan ser N;

R^b es alquilo (C₁₋₄);

R¹ es

15

(i) carbociclilo (C₃₋₁₂); o

(ii) un heterociclilo de 4 a 12 miembros,

ambos (i) y (ii) opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸;

R² es hidroxycarbonilo, hidroxilo, halo alquilo (C₁₋₄), hidroxycarbonil alquilo (C₁₋₁₀), alquilo (C₁₋₁₀)-

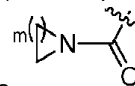
20 sulfoxiaminocarbonilo, o carbamoilo;

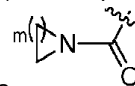
R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁₋₃)C(O)O-, fenilo, alquilo (C₁₋₄), oxo o alcoxi (C₁₋₄), donde alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

25 opcionalmente, cuando z es 3, a representa ausencia de enlace y dos grupos R³ están unidos a los dos carbonos que flanquean el átomo de N del anillo de piperidinilo formado cuando z es 3, de modo que los dos grupos R³ se unen para formar un puente de 2 o 3 carbonos con el anillo de piperidinilo para formar un anillo de azabiciclo [3.2.1] octanilo o azabiciclo [3.3.1] nonanilo;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₀₋₁₀) aminocarbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo o amino alquilo (C₁₋₄), donde alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₀₋

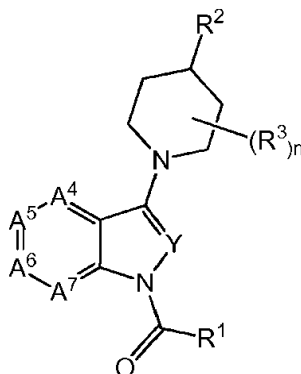
30 10) aminocarbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo y amino alquilo (C₁₋₄) están opcionalmente sustituidos con uno o



más halógenos, hidroxilo o alcoxi (C₁₋₃); o un grupo que tiene la fórmula , opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: alquilo (C₁₋₁₀), halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃), y donde m es 1, 2, 3 o 4;

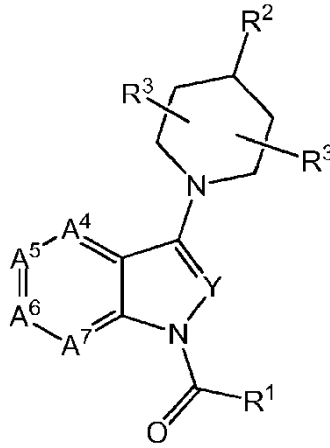
35 R⁸ es halógeno, ciano, amino, nitro, hidroxilo, oxo, H₂NC(O)-, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₅), o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

En una primera realización del compuesto que tiene fórmula I es un compuesto que tiene fórmula Ia



y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una segunda realización del compuesto que tiene fórmula I es un compuesto que tiene fórmula Ib



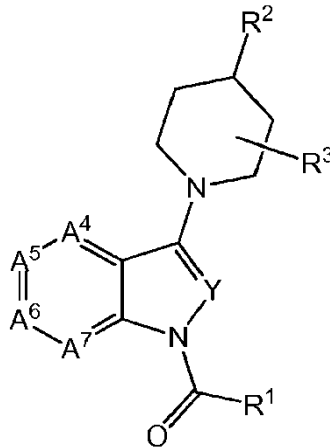
5

Ib

y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En un segundo subgrupo de la segunda realización hay un compuesto que tiene la fórmula Ic

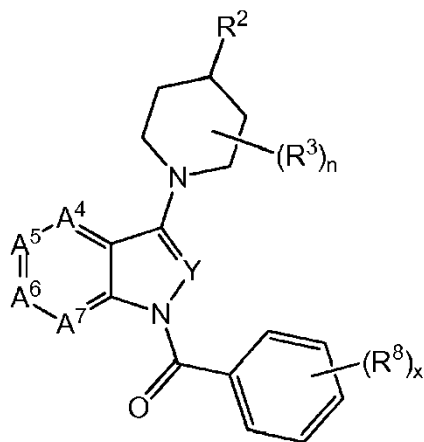
10



Ic

y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 En un primer subgrupo de la primera realización hay un compuesto con fórmula Id

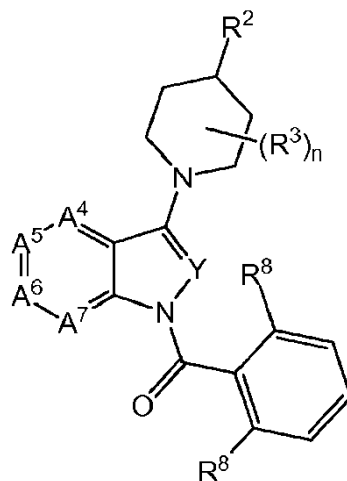


Id

donde x es 1, 2, 3, 4 o 5,

5 y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

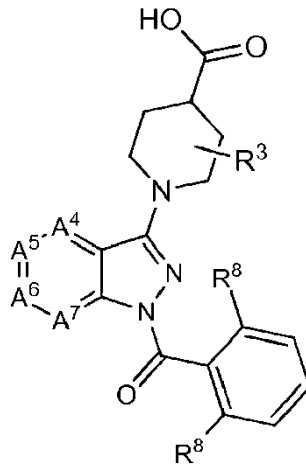
En un subgrupo del compuesto que tiene fórmula Id es un compuesto que tiene fórmula Ie



Ic

10 y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

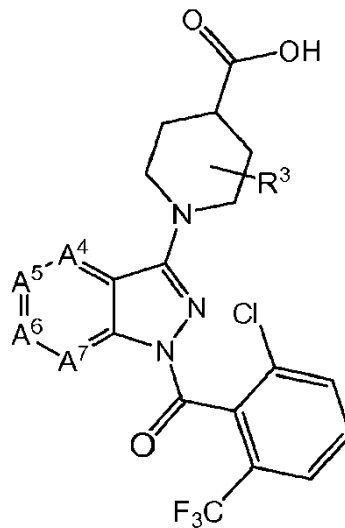
En un subgrupo del compuesto que tiene fórmula Ie, un compuesto que tiene fórmula If



If

y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 En un subgrupo del compuesto que tiene la fórmula If es un compuesto que tiene la fórmula Ig



Ig

y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10

En un segundo subgrupo de la primera realización hay un compuesto donde A^4, A^5, A^6, A^7 se seleccionan del grupo que consiste en: (i) CR^4, CR^5, CR^6, CR^7 ; (ii) N, CR^5, CR^6, CR^7 ; (iii) CR^4, N, CR^6, CR^7 ; (iv) CR^4, CR^5, N, CR^7 ; (v) CR^4, CR^5, CR^6, N ; (vi) N, N, CR^6, CR^7 ; (vii) CR^4, N, N, CR^7 ; (viii) CR^4, CR^5, N, N ; (ix) N, CR^5, N, CR^7 ; (x) CR^4, N, CR^6, N ; y (xi) N, CR^5, CR^6, N .

15

En un tercer subgrupo de la primera realización hay un compuesto donde A^4, A^5, A^6, A^7 es (i) CR^4, CR^5, CR^6, CR^7 ; o (ii) N, CR^5, CR^6, CR^7 ; e Y es N.

En un cuarto subgrupo de la primera realización, el compuesto donde R¹ es (i) cicloalquilo (C₃₋₇) o heterocicloalquilo (C₃₋₅), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más R⁸, donde R⁸ se selecciona entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, H₂NC(O)-, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; (ii) heteroarilo (C₂₋₉), opcionalmente sustituido con uno o más R⁸, donde R⁸ se selecciona entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, H₂NC(O)-, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; o (iii) arilo (C₆₋₁₄), opcionalmente sustituido con uno o más R⁸, donde R⁸ se selecciona entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, H₂NC(O)-, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

En un quinto subgrupo de la primera realización, el compuesto donde R¹ es heteroarilo (C₂₋₉), o (ii) arilo (C₆₋₁₄), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸. En un subgrupo adicional R⁸ se selecciona entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

En un sexto subgrupo de la primera realización, R¹ es arilo (C₆₋₁₄), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸. En un subgrupo adicional R⁸ se selecciona entre halógeno, ciano, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

En un séptimo subgrupo de la primera forma de realización, R¹ es fenilo, naftilo, piridinilo, quinolinilo, benzooxadiazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, o benzotiofenilo, sustituido cada uno opcionalmente con uno o más R⁸. En un subgrupo adicional R⁸ se selecciona entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

En un octavo subgrupo de la primera forma de realización, R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁸. En un subgrupo adicional R⁸ se selecciona entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

En un noveno subgrupo de la primera realización, R² es C(O)OH.

Una realización adicional más de los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If e Ig son compuestos donde uno de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es distinto de hidrógeno.

La invención también se refiere a aquellos compuestos donde todas las definiciones específicas para A¹ a A⁴, R¹ a R⁸, Y, m, n, x y z, y todos los grupos sustituyentes en los diversos aspectos de las invenciones definidas en el presente documento anteriormente aparecen en cualquier combinación dentro de la definición del compuesto de fórmula I.

Los ejemplos no limitantes del compuesto de la presente invención incluyen:

- Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido 8-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxílico;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-3-carboxílico;
- Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
- 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-(trifluorometil) piperidin-4-ol;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido *cis*-4-([1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il] amino] ciclohexanocarboxílico;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- Ácido [1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-il] acético;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-

- carboxílico;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico;
- 5 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-4-(trifluorometil) piperidin-4-ol;
- Ácido [1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il) azetidín-3-il] acético;
- Ácido 1-[1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il] piperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-[1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-il] piperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- 10 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-(2-cloro-6-ciclobutilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- Ácido (3R, 4S y 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
- 15 Ácido 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxílico;
- Ácido (1R, 5S)-9-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-3-carboxílico;
- Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-etilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
- 20 Ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
- Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
- Ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
- Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
- 25 Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
- Ácido (3R, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
- 30 Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-oxopiperidin-4-carboxílico;
- Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-metilpiperidin-4-carboxílico;
- 35 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(3-metoxi azetidín-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- Ácido (S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
- Ácido (S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico; y
- Ácido (R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico.
- 40

Los términos utilizados en este documento tienen su significado corriente y el significado de dichos términos es independiente cada vez que aparezcan. No obstante, y salvo que se indique lo contrario, se aplican las siguientes definiciones a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, los nombres comunes y las estructuras químicas se pueden usar indistintamente para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico utilizando una estructura química y un nombre químico, y existe una ambigüedad entre la estructura y el nombre, predomina la estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa solo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica tanto a "alquilo" como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "fluoroalquilo", "alcoxi", etc.

45

50

Tal como se usa en el presente documento, y en toda esta descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

- 55 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno sustituido con un enlace que tiene el número especificado de átomos de carbono. En diferentes realizaciones, un grupo alquilo contiene, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆) o de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C₁-C₃). Ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo.
- 60 En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo está ramificado.

A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como de cadena lineal, incluidos todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C₆}") incluye todos los isómeros de alquilo hexilo y alquilo pentilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilenos" se refiere a grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como de cadena lineal, que incluyen todos los isómeros, que tienen el número especificado de carbonos y que tienen dos uniones de cadena terminal; por ejemplo, el término "A-alquilenos C₄-B" representa, por ejemplo, A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B, A-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-B, A-CH₂-CH(CH₂CH₃)-B, A-CH₂-C(CH₃)(CH₃)-B, y similares. "Alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno; por ejemplo, "alcoxi C_{1-C₆}" incluye -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₅CH₃, y similares.

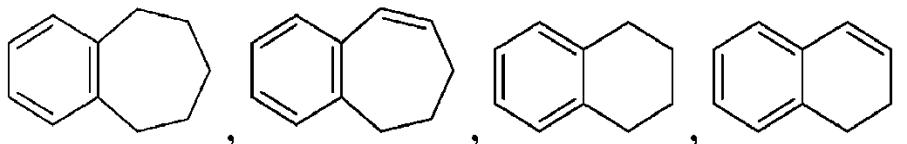
A menos que se indique específicamente como solo "no sustituido" o solo "sustituido", los grupos alquilo no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en cada átomo de carbono, con halo, alquilo C_{1-C₂₀}, CF₃, NH₂, N(alquilo C_{1-C₆})₂, NO₂, oxo, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C_{1-C₆}), cicloalquilo C_{3-C₁₀}, alqueno C_{2-C₆}, alquino C_{2-C₆}, (alquilo C_{0-C₆})S(O)₀₋₂, (alquilo C_{0-C₆})S(O)₀₋₂(alquilo C_{0-C₆})-, (alquilo C_{0-C₆})C(O)NH-, H₂NC(NH)-, H₂N-C(O)(NH)-, -O(alquilo C_{1-C₆})CF₃, (alquilo C_{0-C₆})C(O)-, (alquilo C_{0-C₆})OC(O)-, (alquilo C_{0-C₆})O(alquilo C_{1-C₆})-, (alquilo C_{0-C₆})C(O)₁₋₂(alquilo C_{0-C₆})-, (alquilo C_{0-C₆})OC(O)NH-, -NH(alquilo C_{1-C₆})NHC(O)NH(alquilo C_{1-C₆}), NHC(O)O(alquilo C_{1-C₆}), -NH(alquilo C_{1-C₆})NHSO₂(alquilo C_{1-C₆}), -(alquilo C_{0-C₆})NHSO₂(alquilo C_{1-C₆}), arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterociclilalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heterociclo y ciano-heterociclilalquilo.

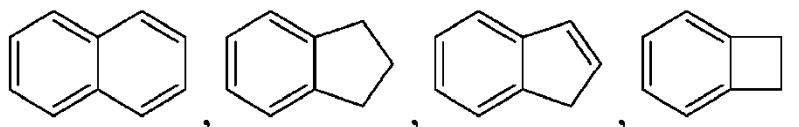
El término "alqueno" significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,4-hexadienilo, y similares.

El término "alquino" significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo, 1-propinilo, 2-butinilo y similares.

El término "carbociclo" (y sus variaciones tales como "carbocíclico" o "carbociclilo") como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a (i) un anillo monocíclico C₃ a C₈ saturado o insaturado o (ii) un sistema de anillo bicíclico C₇ a C₁₂ saturado o insaturado. Cada anillo en (ii) está unido por medio de un enlace o condensado (incluido el espirocondensado) al otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturado. El carbociclo se puede unir al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable.

Los carbocíclicos saturados forman un subgrupo de carbociclos donde todo el sistema de anillos (mono o policíclico) está saturado. Los anillos carbocíclicos monocíclicos saturados también se conocen como anillos de cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. Los carbociclos bicíclicos condensados son un subgrupo adicional de los carbociclos donde un sistema de anillo bicíclico C₇ a C₁₀ donde cada anillo está saturado o insaturado y dos átomos de carbono adyacentes (o en el caso de espirocondensado, un átomo de carbono) son compartidos por cada uno de los anillos en el sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico saturado es uno donde ambos anillos están saturados. Un carbociclo bicíclico insaturado es uno donde un anillo está insaturado y el otro insaturado o saturado. A menos que se indique lo contrario, el carbociclo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, halógeno, NH₂ u OH. Un subgrupo de los carbociclos insaturados bicíclicos condensados son aquellos carbociclos bicíclicos donde un anillo es un anillo de benceno y el otro anillo está saturado o insaturado, con la unión a través de cualquier átomo de carbono que resulta en un compuesto estable. Ejemplos representativos de este subgrupo incluyen los siguientes:





Los carbociclos aromáticos forman otro subgrupo de los carbociclos. El término "arilo" se refiere a los sistemas de anillos mono- y poli-carbocíclicos aromáticos donde los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de anillos de polietileno se condensan o se unen entre sí a través de un enlace sencillo. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

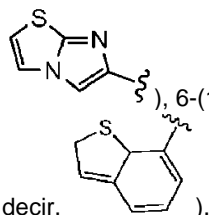
El término "cicloalquilo" significa un anillo cíclico de un alcano que tiene los átomos de carbono totales en el anillo especificados; por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

10

El término "heterociclo" (y sus variaciones, tales como "heterocíclico" o "heterocíclico") se refiere en términos generales a (i) un anillo monocíclico estable de 4 a 8 miembros, saturado o insaturado, o (ii) un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12, donde cada anillo en (ii) está unido mediante un enlace a, o condensado (incluyendo espirocondensado) al otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturado, y el anillo monocíclico o el sistema de anillo bicíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y el resto de átomos de carbono (el anillo monocíclico habitualmente contiene al menos un átomo de carbono y los sistemas de anillos habitualmente contienen al menos dos átomos de carbono); y donde uno o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y uno o más de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico se puede unir en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, siempre que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se especifique lo contrario, cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden unirse a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que resulte una estructura química estable.

25 Los heterocíclicos saturados forman un subgrupo de los heterociclos; es decir, el término "heterocíclico saturado" generalmente se refiere a un heterociclo como se ha definido anteriormente en el cual todo el sistema de anillos (ya sea mono o policíclico) está saturado. El término "anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros que consta de átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-tioxanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahidrotienilo y tetrahidrotiopianilo.

Los heteroaromáticos forman otro subgrupo de los heterociclos; es decir, el término "heteroaromático" (alternativamente "heteroarilo") generalmente se refiere a un heterociclo como se define anteriormente donde el sistema de anillo completo (ya sea mono o policíclico) es un sistema de anillo aromático. El término "anillo heteroaromático" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 7 a 12 miembros, y que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En el caso de los anillos de heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), tales sustituciones pueden ser aquellas que dan como resultado la formación de N-óxido. Ejemplos representativos de anillos heteroaromáticos monocíclicos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo (o tiofenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolo [3,4-b] piridina, imidazo [2,1-b] (1,3) tiazol, (es decir,



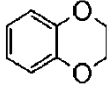
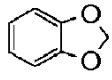
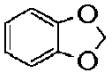
), 6-(1-pirrolil)-3-piridilo, 4-(1-pirrolil) fenilo, 4-(pirid-3-il) fenilo, 4-(pirid-4-il) fenilo, y benzotiofenilo (es

decir,).

50

Otro subgrupo de heterociclos son los heterociclos insaturados donde uno o ambos anillos están insaturados

(siempre que el sistema de anillos no sea aromático). Entre los ejemplos representativos de heterociclos insaturados se incluyen dihidrofuranilo, dihidrotienilo, dihidropirano, dihidroimidazolilo, indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydro-naftiridinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,4-

benzoxazinilo, 1,3-benzoxazolinilo, 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir, ) y benzo-1,3-dioxolilo (es decir, ) En ciertos contextos de este documento,  se denomina alternativamente fenilo que tiene como sustituyente metilendioxi unido a dos átomos de carbono adyacentes. También se incluyen grupos como la cromona y la cumarina.

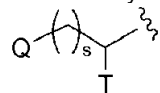
A menos que se indique específicamente lo contrario como solo no sustituido o solo sustituido, los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo (incluyendo fenilo) y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos (también denominados "opcionalmente sustituidos"). A menos que se proporcionen específicamente los sustituyentes, los sustituyentes para cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, arilo (incluido el fenilo, y como sustituyentes aislados o como parte de un sustituyente, tal como en ariloxi y aralquilo), heteroarilo (como sustituyentes aislados o como parte de un sustituyente, como en heteroariloxi y heteroaralquilo) son uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno (o halo), alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, NH₂, N(alquilo C₁-C₆)₂, NO₂, oxo, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₅), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (alquilo C₀-C₆)S(O)₀₋₂-, arilo-S(O)₀₋₂-, (alquilo C₀-C₆)S(O)₀₋₂ (alquilenilo C₀-C₆)-, (alquilo C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, (alquilo C₀-C₆)C(O)-, (alquilo C₀-C₆)OC(O)-, (alquilo C₀-C₆)O(alquilenilo C₁-C₆)-, (alquilo C₀-C₆)C(O)₁₋₂ (alquilenilo C₀-C₆)-, (alquilo C₀-C₆)₂NC(O)-, (alquilo C₀-C₆)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heteroarilo, halo-heteroaralquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heteroarilo y ciano-heteroaralquilo.

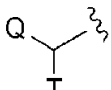
El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (también conocido como flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I)).

El término "haloalquilo" significa alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono donde de uno a todos los átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de halógeno. Por ejemplo, CF₃.

Los términos "aralquilo" y "heteroaralquilo" se refieren a un arilo/heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un alquilenilo C₁ a C₄.

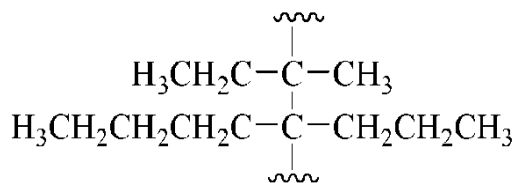
El término "C₀" como se emplea en expresiones tales como "alquilenilo C₀₋₆" significa un enlace covalente directo; o cuando se emplea en expresiones tales como "alquilo C₀₋₆" significa hidrógeno. De manera similar, cuando un número entero que define la presencia de un cierto número de átomos en un grupo es igual a cero, significa que los átomos adyacentes a los mismos están conectados directamente por un enlace; por ejemplo, en la estructura



donde s es un número entero igual a cero, 1 o 2, la estructura es  cuando s es cero; o significa que el átomo indicado está ausente; por ejemplo -S(O)₀- significa -S-.

A menos que se indique expresamente lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o totalmente insaturado. Por ejemplo, un "carbociclo C₆ monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno. A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un heterociclo descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el heterociclo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

Cuando una variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que represente y describa compuestos de la invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permitidas solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Para definiciones de variables que contienen términos que tienen términos repetidos, por ejemplo, (CRiRj)_r, donde r es el número entero 2, Ri es una variable definida y Rj es una variable definida, el valor de Ri puede diferir en cada instancia donde aparece, y el valor de Rj puede diferir en cada instancia en que ocurre. Por ejemplo, si Ri y Rj se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y butilo, entonces (CRiRj)₂ puede ser



El término alquilo (C₁₋₆) como se usa en el presente documento anteriormente significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefiere alquilo (C₁₋₄).

El término alquilo (C₁₋₅) significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-5 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo y n-pentilo.

10 El término alquilo (C₁₋₄) como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

El término alcoxi (C₁₋₃) significa un grupo alcoxi que tiene 1-3 átomos de carbono, estando el resto alquilo ramificado o no ramificado.

15

El término alcoxi (C₁₋₃) carbonilo significa un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1-3 átomos de carbono en el resto alcoxi, teniendo el resto alcoxi el mismo significado que se ha definido anteriormente.

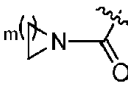
20 El término (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo significa un grupo alquilaminocarbonilo, cuyo grupo amino está monosustituido o disustituido independientemente con un grupo alquilo que contiene 1-6 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que se ha definido previamente. El grupo alquilo preferido es alquilo (C₁₋₄).

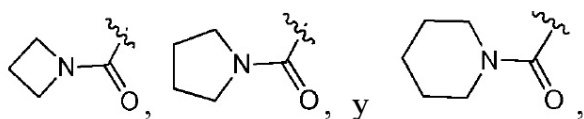
El término cicloalquilo (C₃₋₇) significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren 5-6 átomos de carbono.

25

El término heterocicloalquilo (C₃₋₅) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 3-5 átomos de carbono, incluidos 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que pueden estar unidos a través de un nitrógeno si es posible, o un átomo de carbono. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. El número más preferido es uno. Los heteroátomos preferidos son N u O. Los más preferidos son piperazinilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

30

Un grupo que tiene la fórmula , significa un grupo heterociclocarbonilo tal como



cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo (C₁₋₁₀), halógeno, amino, ciano, hidroxilo y alcoxi (C₁₋₃).

35 El término heteroarilo (C₂₋₉) significa un grupo aromático que tiene 2-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo o furilo, pirazolilo, isoxazolilo, quinolilo. El número preferido de heteroátomos es uno o dos. Los grupos heteroarilo preferidos son pirazolilo, tiofenilo, isoxazolilo, piridilo y quinolilo. El grupo heteroarilo (C₂₋₅) puede unirse a través de un átomo de carbono o un nitrógeno, si es posible.

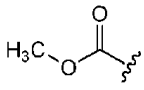
40

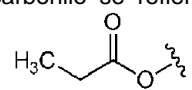
El término arilo (C₆₋₁₄) significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, antracilo. Más preferidos son los grupos arilo (C₆₋₁₀). El grupo hidrocarburo aromático más preferido es fenilo.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "X_a-X_b", tendrá el mismo significado que el término "X_{a-b}", donde X es cualquier átomo y a y b son números enteros cualesquiera. Por ejemplo, "C₁₋₄" tendrá el mismo significado que "C₁₋₄". Además, al referirse genéricamente a un grupo funcional, "A^x" tendrá el mismo significado y

será intercambiable con "AX", donde "A" es cualquier átomo y "x" o "X" son cualquier número entero. Por ejemplo, "R1" tendrá el mismo significado y será intercambiable con "R1".

En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de conexión se encuentra en el último grupo. Por

5 ejemplo, el término alcoxi (C₁₋₃) carbonilo se refiere a, por ejemplo, , y el término alquilo (C1-4)

carbonilo se refiere a, por ejemplo, .

10 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo/átomos designados se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. "Compuesto estable" o "estructura estable" se define como un compuesto o estructura que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. En consecuencia, el término "uno o más" cuando se hace referencia a un sustituyente y/o variable

15 significa que uno o más hidrógenos en el átomo/átomos designados se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución resulte en un compuesto estable.

20 El término "opcionalmente sustituido" significa que una sustitución con los grupos, radicales o restos especificados puede o puede no realizarse en el grupo especificado.

Cuando, en la definición de un sustituyente, se indica que "todos los grupos alquilo" de dicho sustituyente están opcionalmente sustituidos, esto también incluye el resto alquilo de un grupo alcoxi.

25 El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares está destinado a aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

30 El término "cantidad efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad del compuesto de fórmula (I) y/o un agente terapéutico adicional, o una composición del mismo, que es eficaz para producir el efecto terapéutico, paliativo, inhibitorio o preventivo deseado cuando se administra a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno mediado por RORgammaT. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad efectiva puede referirse a cada agente individual o a la combinación como un todo, donde las cantidades de todos los agentes administrados son eficaces conjuntamente, pero donde el agente componente de la combinación puede

35 no estar presente individualmente en una cantidad efectiva.

Un "sujeto" es un mamífero humano o no humano. En una realización, un sujeto es un ser humano. En otra realización, un sujeto es un chimpancé.

40 Se debe tener en cuenta que cualquier carbono, así como heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas de este documento se supone que tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Los compuestos de esta invención incluyen los hidratos o solvatos de los compuestos.

45

Isómeros ópticos – Diastereómeros – Isómeros geométricos – Tautómeros

Los compuestos de fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo condensado, dentro del alcance de la invención se incluyen tanto las formas *cis* como las *trans*, así como las mezclas.

50

55 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden

existir como enantiómeros. Cuando los compuestos según la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereómeros. La fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los pares diastereoisoméricos de enantiómeros pueden separarse, por ejemplo, por cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado, y el par de enantiómeros así obtenidos puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido o base ópticamente activo como agente de resolución o en una columna de HPLC quiral. Además, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de fórmula general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

Quando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique lo contrario, dichos dobles enlaces incluyen tanto isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Tales compuestos se denominan tautómeros. Por ejemplo, compuestos que incluyen carbonilo grupos -CH₂C(O)- (formas ceto) puede someterse a tautomería para formar grupos hidroxilo -CH=C(OH)- (formas enol). Tanto las formas ceto como enol, individualmente, así como sus mezclas, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de fórmula I puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluidos los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluidas las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención, al igual que los isómeros posicionales. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (manganésica y manganosa), potasio, sodio, zinc y similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales preparadas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amina primarias, secundarias y terciarias derivadas de fuentes naturales y sintéticas. Las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, fósforos, procaína,

purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

- Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Tales ácidos
- 5 incluyen, por ejemplo, ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenoténico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.
- 10 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula I en este documento incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario.

- El término sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico,
- 15 son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Pueden obtenerse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido
- 20 orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares. La función ácida puede reaccionar con una base orgánica o mineral, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, amonio (por ejemplo, dietilamina) o hidróxido de litio.

25 Solvatos

- La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de compuestos de fórmula I. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (es decir, un compuesto de fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un disolvente que no
- 30 interfiere con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes incluyen, entre otros, agua, etanol y ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato se conoce como hidrato; hidrato incluye, pero no se limita a, hemi-, mono-, sesqui-, di- y trihidratos.

- Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Los expertos en la materia saben que los
- 35 compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un disolvente orgánico apropiado. Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención incluya formas solvatadas y no solvatadas. "Solvato" también puede significar una asociación física de un compuesto de esta invención con una o
- 40 más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato donde la molécula de disolvente es H₂O.

45

Profármacos

- En general, los profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento descritos en
- 50 este documento, el término "administración" abarcará el tratamiento de las diversas afecciones descritas con un compuesto de fórmula I o con un compuesto que puede no ser un compuesto de fórmula I, pero que se convierte en un compuesto de fórmula I *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

55

- El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de fórmula I o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir por varios mecanismos (por ejemplo, por procedimientos metabólicos o químicos), como, por ejemplo, a través de la hidrólisis en sangre. T. Higuchi y W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems",
- 60 Vol. 14 de la Serie de Simposios de ACS, 1987, proporcionan una discusión sobre los profármacos y el uso de

profármacos; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Isótopos

5

En los compuestos de fórmula genérica I, los átomos pueden exhibir su abundancia isotópica natural, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula genérica I. Por ejemplo, diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento a deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, como aumentar la semi-vida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. A la luz de la presente descripción, los compuestos enriquecidos con isótopos dentro de la fórmula genérica I pueden prepararse sin experimentación indebida mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y los ejemplos de la presente invención, utilizando reactivos y/o intermedios con el enriquecimiento isotópico apropiado.

Utilidades

20

Los compuestos de la presente invención alteran la interacción de proteínas correguladoras con el receptor huérfano gamma t relacionado con el receptor del ácido retinoico (RORgammaT) y, por lo tanto, antagonizan la actividad transcripcional mediada por RORgammaT, y como tales son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las cuales es deseable la inhibición de RORgammaT, como enfermedades y trastornos autoinmunes e inflamatorios.

25

Por consiguiente, otra realización de la presente invención proporciona un compuesto que tiene fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por RORgammaT en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad del compuesto que tiene fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, que sea eficaz para tratar la enfermedad o afección mediada por RORgammaT en el sujeto.

30

Los compuestos según la invención se pueden usar en terapia.

35

Un aspecto adicional de la invención reside en los compuestos según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RORgammaT o afecciones mediadas por RORgammaT.

40

Otro aspecto de la invención reside en los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tienen la fórmula general I para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, en particular aquellas enfermedades donde las células Th17 y células no Th17, que expresan citocinas distintivas Th17, desempeñan un papel destacado. Estos incluyen, entre otros, el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, la espondilitis anquilosante y la esclerosis múltiple.

45

En otro aspecto, los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tienen la fórmula general I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias donde las células Th17 y/o las células no Th17, que expresan citocinas distintivas Th17, desempeñan un papel destacado, tales como, pero no limitado a enfermedades respiratorias, osteoartritis y asma. Además, los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tienen la fórmula general I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades infecciosas donde las células Th17 y/o las células que no son Th17, que expresan citocinas Th17 distintivas, desempeñan un papel destacado, tales como, pero no limitado a la leishmaniasis mucosa.

50

55

Los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tienen la fórmula general I también se pueden usar para el tratamiento de otras enfermedades donde las células Th17 y/o las células que no son Th17, que expresan citocinas Th17 distintivas, desempeñan un papel destacado, tales como, pero no limitado a la enfermedad de Kawasaki y la tiroiditis de Hashimoto.

60

En un aspecto, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria. La enfermedad o afección incluye, entre otras, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, psoriasis, artritis reumatoide, asma, osteoartritis, enfermedad de Kawasaki, tiroiditis de Hashimoto o leishmaniasis

mucosa.

En otro aspecto, los compuestos según la invención se pueden usar en terapias para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la artritis reumatoide, el asma, la osteoartritis, la enfermedad de Kawasaki, la tiroiditis de Hashimoto y la leishmaniasis mucosa.

En otro aspecto, los compuestos según la invención se pueden usar para tratar o prevenir la psoriasis.

En otro aspecto más, los compuestos según la invención se pueden usar para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino.

También se describe el uso de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por RORgammaT.

15

Vía de administración/dosificación

Los compuestos de esta invención pueden administrarse para el tratamiento o la prevención de afecciones, enfermedades y dolencias según la invención por cualquier medio que efectúe el contacto del compuesto de ingrediente activo con el sitio de acción en el cuerpo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser oral, tópica, incluyendo transdérmica, ocular, bucal, intranasal, por inhalación, intravaginal, rectal, intracisternal y parenteral. El término "parenteral" como se usa en este documento se refiere a modos de administración que incluyen inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraesternal e intraperitoneal. Para el propósito de esta descripción, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye mamíferos y aves.

Los compuestos pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para su uso en combinación con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado según la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

La dosificación administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del receptor, la extensión de la enfermedad, el tipo de tratamiento concurrente, si corresponde, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Por lo general, una dosis diaria de compuesto de ingrediente activo será de aproximadamente 1,0-2000 miligramos por día. Generalmente, es efectivo de 10 a 500 miligramos por día en una o más aplicaciones para obtener los resultados deseados. Estas dosis son las cantidades efectivas para el tratamiento y la prevención de afecciones, enfermedades y dolencias descritas anteriormente, por ejemplo, enfermedades y trastornos autoinmunes e inflamatorios.

Las composiciones incluyen, por ejemplo, aquellas adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, local o rectal, y similares, todas en formas de dosificación unitaria para su administración.

Para la administración oral, el ingrediente activo puede presentarse como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones y similares.

Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención se puede presentar en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, líquidos de inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales y ampollas sellados, y también se puede almacenar en condiciones criodesecadas (liofilizado) que requiere solo la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, antes de su uso.

50

Mezclado con dichos agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe en la referencia convencional, Gennaro, AR et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ver especialmente la Parte 5: Fabricación farmacéutica), el agente activo puede comprimirse en unidades de dosificación sólidas, como píldoras, comprimidos o procesarse en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables, el agente activo puede aplicarse como una composición fluida, por ejemplo, como una preparación para inyección, en forma de una solución, suspensión, emulsión o como un aerosol, por ejemplo, un aerosol nasal.

Para fabricar unidades de dosificación sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglomerantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente

60

aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los vehículos adecuados con los que se puede administrar el agente activo de la invención como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, pueden usarse suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, como propilenglicol o butilenglicol.

Composiciones farmacéuticas

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" y "vehículo" se pueden usar indistintamente. El término "composición", como en la composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que forman el vehículo, así como

15 cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de fórmula I, ingrediente o

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como un ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa),

25 aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped en particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales se está administrando el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

30 El ingrediente activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, como cápsulas, comprimidos, trociscos, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. El ingrediente activo también puede administrarse por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que también se pueden usar para administrar el ingrediente activo como pomada, crema, gotas, parche

35 transdérmico o polvo para administración tópica, como solución oftálmica o formación de suspensión, es decir, gotas oculares, para administración ocular, como aerosol o composición en polvo para inhalación o administración intranasal, o en forma de crema, pomada, pulverización o supositorio para administración rectal o vaginal.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y los vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para hacer comprimidos compactados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicamentos durante un período de horas. Los comprimidos compactados pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos con película para enmascarar cualquier

45 sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubiertos con formas entéricas para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

50 En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y las soluciones de azúcar relacionadas y los glicoles como el propilenglicol o los polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, son

55 agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, como el cloruro de benzalconio, el metil o propilparabeno y el clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un texto de

60 referencia en este campo.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación en aerosol procedente de paquetes presurizados o nebulizadores. Los compuestos también pueden suministrarse como polvos que pueden formularse y la composición en polvo
 5 puede inhalarse con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo de insuflación. El sistema de administración preferido para inhalación es un aerosol de inhalación de dosis medida (MDI), que se puede formular como una suspensión o solución de un compuesto de fórmula I en propelentes adecuados, como fluorocarbonos o hidrocarburos.

10 Para la administración ocular, una preparación oftálmica puede formularse con una solución o suspensión en un porcentaje de peso apropiado de los compuestos de fórmula I en un vehículo oftálmico apropiado, de modo que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en las regiones de la córnea e interna del ojo.

15 Las formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos, inyectables parenterales y suspensiones orales.

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura convencionales de dos piezas,
 20 cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar
 25 cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan.

Un gran número de comprimidos se preparan por procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación es de 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de
 30 lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

Una composición parenteral adecuada para la administración por inyección se prepara agitando el 1,5 % en peso de ingrediente activo en el 10 % en volumen de propilenglicol. La solución se lleva hasta su volumen con agua para inyección y se esteriliza.
 35

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 5 mililitros contenga 100 miligramos de ingrediente activo finamente dividido, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1,0 gramo de solución de sorbitol, USP y 0,025 mililitros de vainilina.

40 Las mismas formas de dosificación pueden usarse generalmente cuando los compuestos de esta invención se administran por etapas o junto con otro agente terapéutico. Cuando los medicamentos se administran en combinación física, la forma de dosificación y la vía de administración deben seleccionarse según la compatibilidad de los medicamentos combinados. Por lo tanto, se entiende que el término administración conjunta incluye la administración de los dos agentes de forma concomitante o secuencial, o alternativamente como una combinación
 45 de dosis fija de los dos componentes activos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general I en mezcla con agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Los agentes auxiliares deben ser
 50 "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para sus receptores.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente en este documento, en combinación con material de envasado adecuado para dicha composición, dicho material de envasado que
 55 incluye instrucciones para el uso de la composición para el uso como se describe anteriormente.

La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica del mismo, pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración y la edad y condición del sujeto individual a quien se administra el medicamento.
 60

En general, la administración parenteral requiere dosis más bajas que otros métodos de administración que dependen más de la absorción. Sin embargo, una dosis para seres humanos contiene preferiblemente 0,0001-100 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una dosis o como múltiples subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. Tanto la dosis como el régimen de administración pueden diferir entre un receptor femenino y uno masculino.

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención, y sus sales y solvatos, y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad inapropiada de la vía de IL-17. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto o compuestos de fórmula (I) y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir de manera simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, LES, uveítis, dermatitis atópica, EPOC, asma y rinitis alérgica, un compuesto de fórmula (I) puede combinarse con uno o más agentes activos tales como: (1) inhibidores de TNF- α ; (2) inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2; (3) inhibidores de COX-2; (4) otros agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluidos glucocorticoides, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, penicilamina, bucillamina, actarit, mizoribina, lobenzarit, ciclosonida, hidroxycloloquina, d-penicilamina, aurotiomalato, auranofina u oro parenteral u oral, ciclofosfamida, linfostato-B, inhibidores de BAFF/APRIL y CTLA-4-Ig o miméticos de los mismos; (5) un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP); (6) un antagonista del receptor LTD₄; (7) un inhibidor de PDE4; (8) antagonistas del receptor antihistamínico H₁; (9) un agonista de los receptores adrenérgicos α 1 y α 2; (10) agentes anticolinérgicos; (11) agonistas de los receptores β adrenérgicos; (12) miméticos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); (13) glucocorticosteroides; (14) inhibidores de la quinasa, como los inhibidores de las Janus quinasas (JAK1 y/o JAK2 y/o JAK3 y/o TYK2), p38 MAPK y IKK2; (15) compuestos biológicos dirigidos a células B como rituximab; (16) moduladores de coestimulación selectiva, tales como abatacept; (17) inhibidores de interleuquina, como el inhibidor de IL-1 anakinra, el inhibidor de IL-6 tocilizumab, y el inhibidor de IL12/IL-23 ustekinumab. También podría combinarse con anticuerpos anti-IL17 para obtener respuestas aditivas/sinérgicas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Quedará claro para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el otro ingrediente o ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o aminos o como sales de adición de ácidos, o profármacos como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención. Estas combinaciones son de particular interés en las enfermedades respiratorias y están convenientemente adaptadas para la administración inhalada o intranasal.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una composición farmacéutica combinada. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también comprenden al menos un agente terapéuticamente activo adicional, además del compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig.

La invención incluye además un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más medicamentos adicionales.

60

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes esquemas y ejemplos. Otros protocolos sintéticos serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación. Los ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula I y, como tales, no deben considerarse como limitantes de la invención expuesta en las reivindicaciones adjuntas. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se han definido previamente.

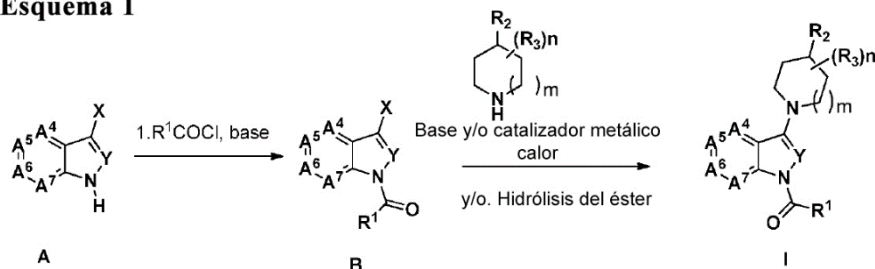
Todos los productos finales de la fórmula I se analizaron por RMN y/o LCMS. Los intermedios se analizaron por RMN y/o TLC y/o LCMS. La mayoría de los compuestos se purificaron mediante HPLC de fase inversa, MPLC en gel de sílice, recristalización y/o *swish* (suspensión en un disolvente seguido de filtración del sólido). El curso de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (TLC) y/o LCMS y/o RMN y los tiempos de reacción se dan solo para ilustración.

15 Las abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes: EtOAc: acetato de etilo; EP:éter de petróleo; AE: acetato de etilo; DCM: diclorometano; AcOH: ácido acético; DMAC: N,N-dimetilacetamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; TEA: trietilamina; AGT: ácido trifluoroacético; MeOH: metanol; bipifos: 5-(di-t-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1,4'-bi-1H-pirazol; Pd₂(dba)₃: Tris (dibencilidenacetona) de dipaladio (0).

20 El esquema 1 ilustra un método general para la preparación de compuestos de fórmula I. Partiendo del haluro A, la N-acilación con ácidos carboxílicos o cloruro de ácido en presencia de una base dio lugar a la formación del compuesto B. La reacción del haluro B con una amina primaria o secundaria apropiada en presencia de una base apropiada y/o un catalizador metálico apropiado proporcionó el producto deseado directamente. Para aquellos sustratos que contienen un resto éster, la etapa adicional de hidrólisis del éster dio el compuesto final I.

25

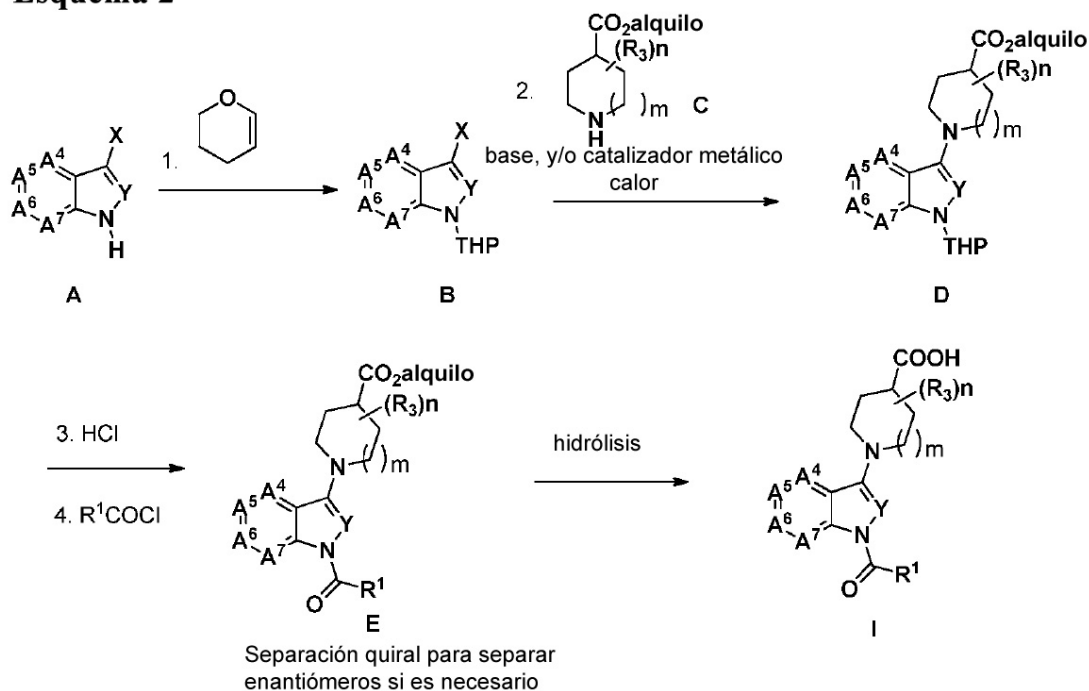
Esquema 1



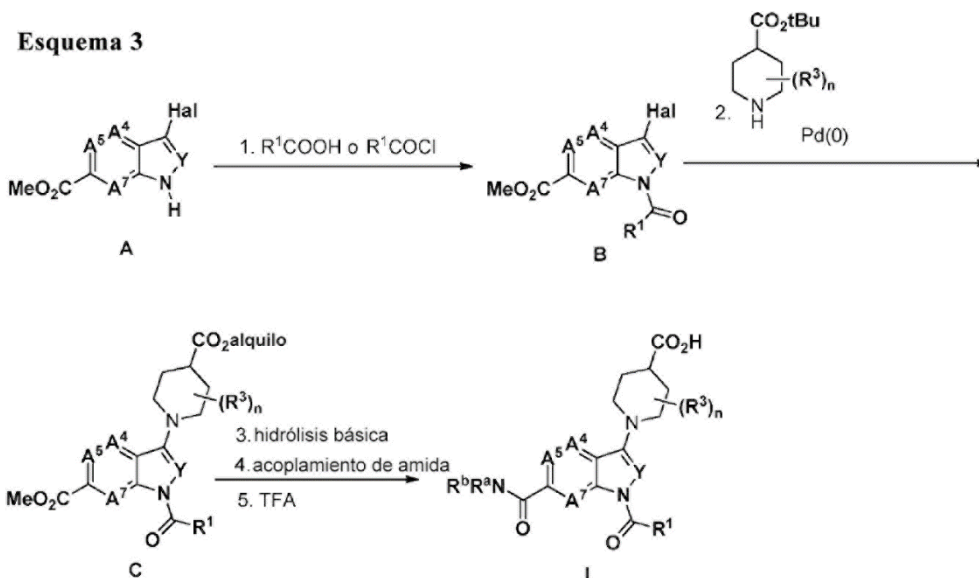
El esquema 2 ilustra una vía alternativa para la preparación de compuestos de fórmula I. Partiendo de haluro A, la protección de THP primero seguida por la N-arilación llevó a la formación del intermedio D. La eliminación de THP proporcionó un intermedio muy útil que permitió la instalación rápida de varios grupos de acilación. La hidrólisis final dio el producto final I.

30

Esquema 2

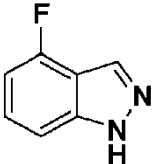
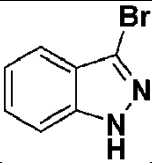

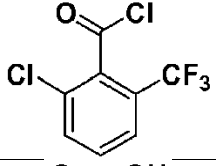
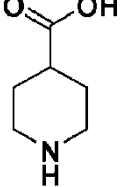
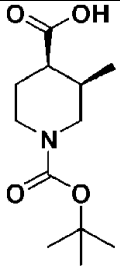
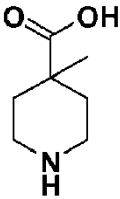
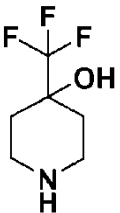


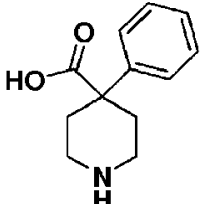
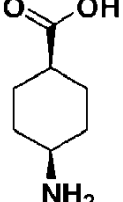
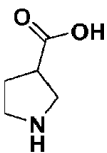
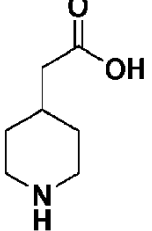
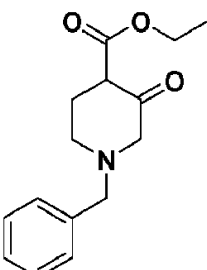
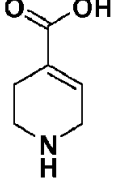
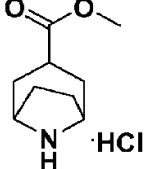
El esquema 3 ilustra un método general para la preparación de compuestos de fórmula I que contienen un resto amida en la posición A⁶. Partiendo del haluro A, la acilación seguida de N-arilación dio el intermedio C. La posterior hidrólisis, el acoplamiento de amida y la desprotección llevaron a la formación del producto final I.

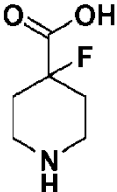
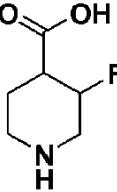
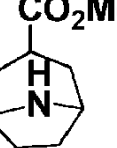
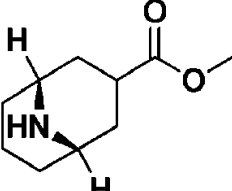
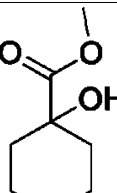
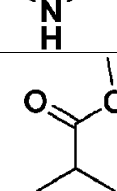
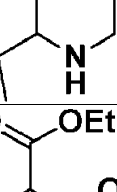
**MATERIALES DISPONIBLES EN EL MERCADO/DESCRITOS ANTERIORMENTE**

10

La siguiente tabla enumera fuentes comerciales y vías sintéticas descritas previamente para materiales químicos empleados en la síntesis de intermedios y que se pueden usar en la síntesis de ejemplos de la presente invención. La lista no pretende ser exhaustiva, exclusiva o limitante de ninguna manera.

| Estructura | Fuente |
|---|----------|
|  | Oakwood |
|  | Aldrich |
|  | Frontier |
|  | Alfa |
|  | Alfa |
|  | Alfa |
|  | Bepfarm |
|  | Astatech |

| | |
|---|---------------------|
|  | <p>Betapharma</p> |
|  | <p>Alfa</p> |
|  | <p>Bepfarm</p> |
|  | <p>Betapharma</p> |
|  | <p>PharmaBridge</p> |
|  | <p>LabPartner</p> |
|  | <p>Pharmablock</p> |

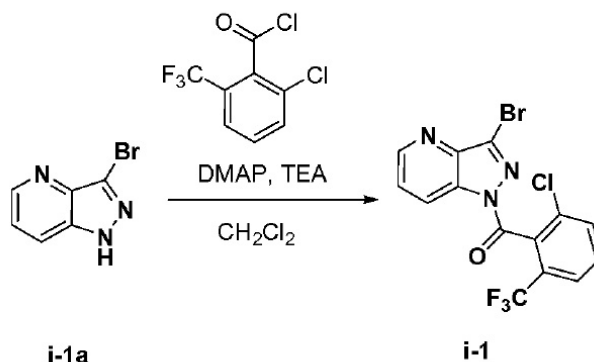
| | |
|---|--|
|  | LabPartner |
|  | LabPartner |
|  | Synthonix |
|  | Synthonix |
|  | Princeton |
|  | Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, pp 7682-7698 |
|  | Tetrahedron Asymmetry, 2006, pp. 2015-2020 |

Intermedios

Ejemplo i-1: Preparación de (3-bromo-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona

5

Esquema i-1



Etapa 1. Preparación de (3-bromo-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona (i-1).

5

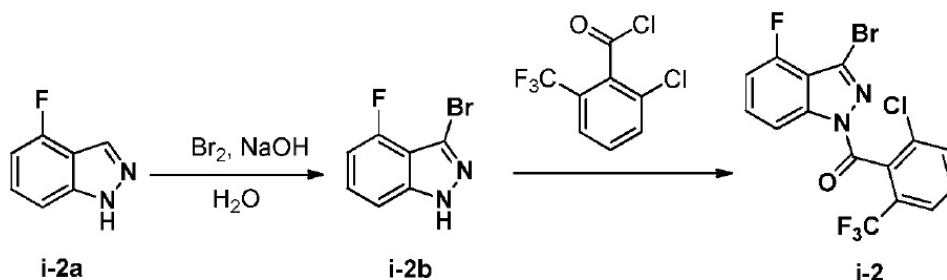
A un matraz se le añadió 3-bromo-1H-pirazolo [4,3-b] piridina (**i-1a**) (3,2 g, 16,2 mmol), cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil) benzoilo **2** (3,9 g, 16,2 mmol), DMAP (1,97 g, 16,2 mmol) y DCM (60 ml), seguido de la adición de TEA (3,26 g, 32,4 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con H₂O, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Petróleo/EtOAc, 5/1) para proporcionar 3,0 g (46 %) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₁₄H₆BrClF₃N₃O [M + H]⁺: 406, encontrado: 406.

10

Ejemplo i-2: Preparación de (3-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona

15

Esquema i-2

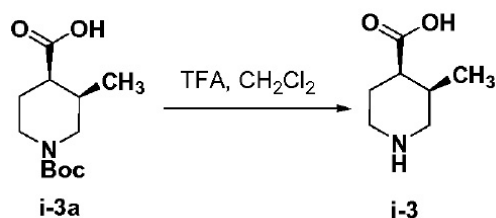


Etapa 1. Preparación de 3-bromo-4-fluoro-1H-indazol (i-2b). A una suspensión de 4-fluoro-1H-indazol (**i-2a**) (5 g, 36,8 mmol) en solución de hidróxido de sodio 2 M (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de bromo (5,8 g, 36,8 mmol) en solución de hidróxido de sodio 2 M (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de bisulfito de sodio (10 %, 100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 150 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. Se obtuvieron 5,47 g de producto. Rendimiento del 69 %. LCMS (ESI) calculado para C₇H₄BrFN₂ [M + H]⁺: 215, encontrado: 215.

25

Etapa 2 Preparación de (3-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona (i-2). A un matraz se le añadió 3-bromo-4-fluoro-1H-indazol **i-2b** (3,2 g, 14,9 mmol), cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil) benzoilo (5,43 g, 22,35 mmol), DMAP (1,82 g, 14,9 mmol), TEA (3,02 g, 29,8 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con H₂O, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Petróleo/EtOAc, 5/1) para proporcionar 2,8 g (45 %) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₆BrClF₄N₂O [M + H]⁺: 421, encontrado: 421.

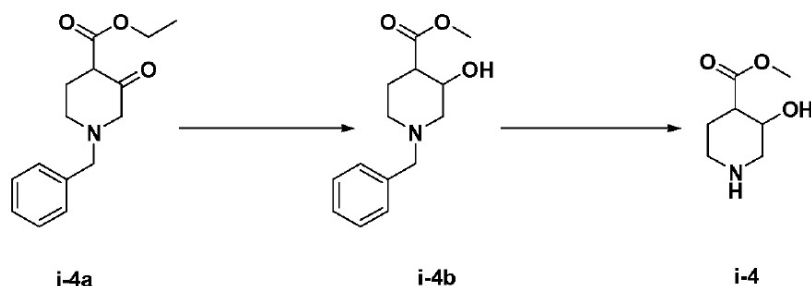
30

Ejemplo i-3: Preparación del ácido (3R, 4R) y (3S, 4S)-3-metilpiperidin-4-carboxílico**Esquema i-3**

5

Etapa 1. Preparación del ácido (3R, 4R) y (3S, 4S)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (i-3).

A una solución de ácido (3R, 4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (**i-3a**) (350 mg, 1,44 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se evaporó para obtener 520 mg de la sal de TFA del compuesto 2. LCMS (ESI): calculado para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ [M + H]⁺: 144, encontrado: 144.

Ejemplo i-4: Preparación de 3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo**Esquema i-4**

15

Etapa 1. Preparación de 1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo (i-4b).

Una mezcla de 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (**i-4a**) (1,0 g, 3,36 mmol), ZnCl_2 (0,46 g, 3,36 mmol) y NaBH_4 (0,13 g, 3,36 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a 70 °C durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto deseado como un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [M + H]⁺: 250, encontrado: 250.

25

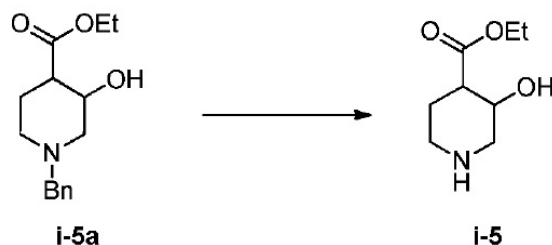
Etapa 2. Preparación de 3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo (i-4).

Una mezcla de 1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de metilo (**i-4b**) (0,5 g, 2,01 mmol), Pd/C (10 %, 50 mg) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de balón de H_2 durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido. LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$ [M + H]⁺: 160, encontrado: 160;

30

Ejemplo i-5: Preparación de 3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo

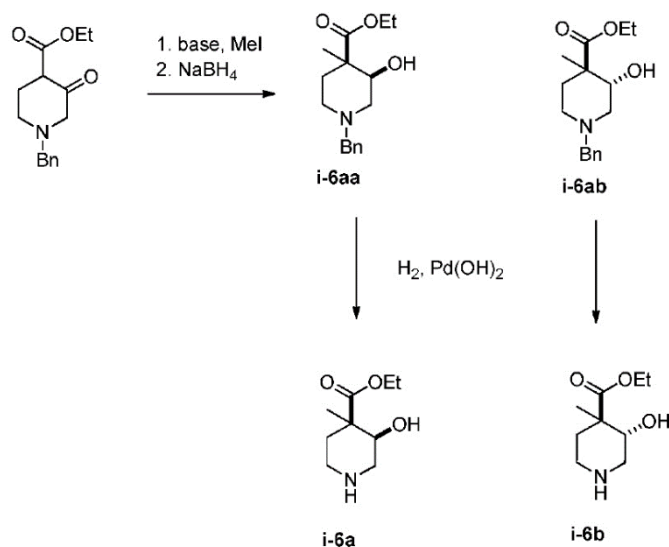
Esquema i-5



A un matraz que contenía una solución de 1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (0,52 g, 1,98 mmol, mezcla de isómeros *cis* y *trans*) en etanol (10 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,07 g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h con un balón de hidrógeno, se filtró a través de Celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró y la RMN mostró una desbencilación incompleta. Este material fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo i-6: Preparación de 2-((3R, 4R y 3S, 4S)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)-2-oxoacetato de etilo y 2-((3S, 4R y 3R, 4S)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)-2-oxoacetato de etilo

Esquema i-6

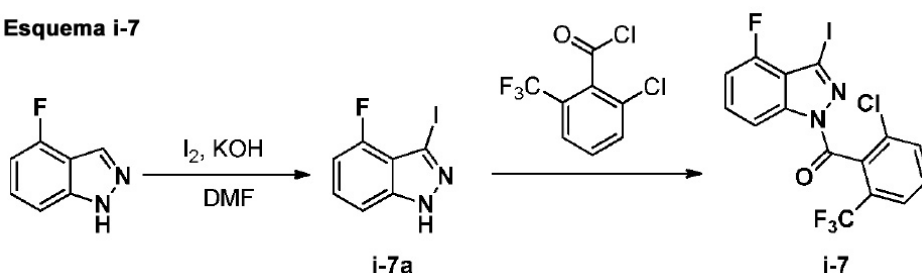


Etapa 1. Preparación de (cis)-etil-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (i-6aa) y (trans)-etil-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (i-6ab).

A una suspensión de KOtBu (2,49 g, 22,2 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió clorhidrato de 1-bencil-3-oxo-4-piperidinecarboxilato de etilo (3,0g, 10,1 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió MeI gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOH (25 ml), se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de NaBH₄ (0,42 g, 11,1 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla se mantuvo agitando durante 1 h adicional, y a continuación se vertió lentamente en un vaso de precipitados que contenía NH₄Cl sat. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-50 %/hexanos) para proporcionar isómeros *cis* y *trans* puros: isómero *cis* **i-6aa**, mancha inferior, 220 mg; **i-6AB** isómero *trans*, mancha superior, 540 mg; LCMS (ESI) calculado para C₁₆H₂₃NO₃ [M + H]⁺: 278, encontrado: 278.

Etapla 2. Preparación de 2-((3R, 4R y 3S, 4S)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)-2-oxoacetato (i-6a) de etilo y 2-((3S, 4R y 3R, 4S)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-il)-2-oxoacetato de etilo (i-6b).

- 5 A un matraz que contiene (*cis*)-etil-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (**i-6aa**) (200 mg, 0,72 mmol) en EtOH (2,4 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (50,6 mg, 0,072 mmol). La mezcla se hidrogenó con un balón de H₂ a temperatura ambiente durante 14 h. La TLC no mostró material de partida. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró para dar (**i-6a**) en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.
- 10 El correspondiente isómero *trans* **i-6b** se preparó de manera similar, como pueden conseguirlo los expertos en materia de síntesis orgánica a la luz de la presente divulgación, y se usó directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo i-7: Preparación de (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona**Esquema i-7**

15

Etapla 1. Preparación de 4-fluoro-3-yodo-1H-indazol (i-7a).

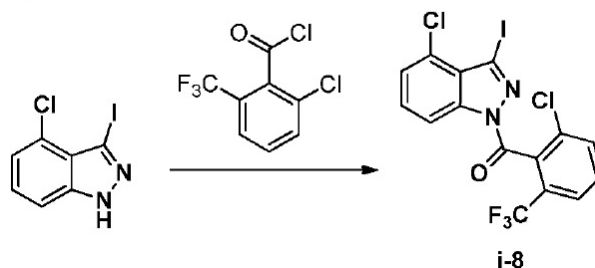
- A una solución de 4-fluoro-1H-indazol (24 g, 180 mmol) en 300 ml de DMF se le añadió yodo (56 g, 216 mmol) e hidróxido de potasio (40 g, 720 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con tiosulfato de sodio saturado (200 ml) y se extrajo con AE (500 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por recristalización para proporcionar el compuesto del título (30 g, rendimiento: 65 %). LCMS (ESI) calculado para C₇H₄FIN₂ [M + H]⁺: 263, encontrado: 263.

25

Etapla 2. Preparación de (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona (i-7).

- A una suspensión de NaH (106 mg, 2,64 mmol, 60 % en mineral) en THF seco (30 ml) a 0 °C, se le añadió 4-fluoro-3-yodo-1H-indazol (**i-7a**) (460 mg, 1,76 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil) benzoilo (510 mg, 2,11 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla resultante se inactivó con agua (10 ml) y se concentró al vacío para eliminar el THF. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto **i-7** (800 mg, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₆ClF₄IN₂O [M + H]⁺: 469, encontrado: 469.

35

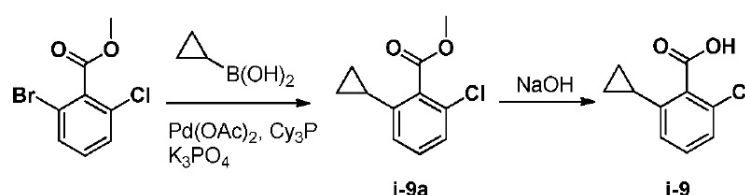
Ejemplo i-8: (4-cloro-3-yodo-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona**Esquema i-8**

A un matraz se le añadió 4-cloro-3-yodo-1H-indazol (1 g, 3,59 mmol), cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil) benzoilo (1,05 g, 4,31 mmol), DMAP (0,44 g, 3,6 mmol), DCM (7,2 ml) y Et₃N (0,75 ml, 5,4 mmol) lentamente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2x con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1x con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 0-50 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro (1,5 g, 86 %). LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₆Cl₂F₃IN₂O [M + H]⁺: 484,8, encontrado: 484,8.

10

Ejemplo i-9: Preparación del ácido 2-cloro-6-ciclopropilbenzoico

Esquema i-9



15 Etapa 1. Preparación de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoato de metilo (i-9a).

Se mezclaron 2-bromo-6-clorobenzoato de metilo (1,0 g, 4,0 mmol), ácido ciclopropilborónico (516 mg, 6,0 mmol), Pd(OAc)₂ (90 mg, 0,4 mmol), Cy₃P (224 mg, 0,8 mmol) y K₃PO₄ (2,5 g, 12,0 mmol) en tolueno (20 ml) y H₂O (2,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 14 h en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Petróleo/EtOAc 15/1) para dar 0,6 g (71 %) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₁ClO₂ [M + H]⁺: 211, encontrado: 211.

25

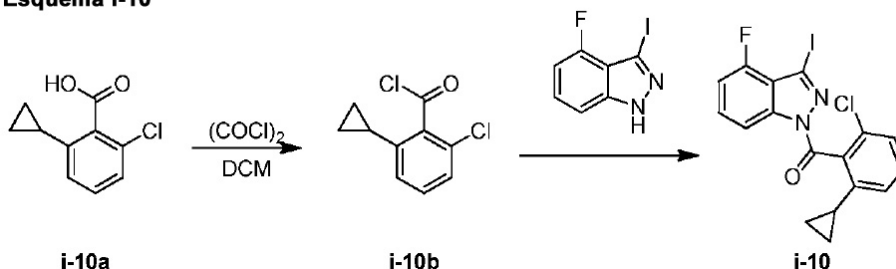
Etapa 2. Preparación del ácido 2-cloro-6-ciclopropilbenzoico (i-9).

Se añadió NaOH (380 mg, 9,5 mmol) a una solución de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoato de metilo (i-9a) (200 mg, 0,95 mmol) en EtOH (15 ml) y H₂O (6 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se acidificó con HCl diluido a pH = 2-3. A continuación la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 160 mg (86 %) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₁₀H₉ClO₂ [M + H]⁺: 197, encontrado: 197.

30

Ejemplo i-10: Preparación de (2-cloro-6-ciclopropilfenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona

Esquema i-10



35

Etapa 1. Preparación de cloruro de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoil (i-10b).

A una solución de ácido 2-cloro-6-ciclopropilbenzoico (i-10a) (1 g, 7,19 mmol) en 50 ml de DCM se le añadió dicloruro de oxalilo (13 ml) a 0 °C gota a gota y a continuación la mezcla se agitó 25 °C durante 12h. La mezcla se evaporó a sequedad. A continuación, el residuo se destiló a presión reducida para proporcionar 12 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₀H₈Cl₂O [M + H]⁺: 215,

40

encontrado: 215.

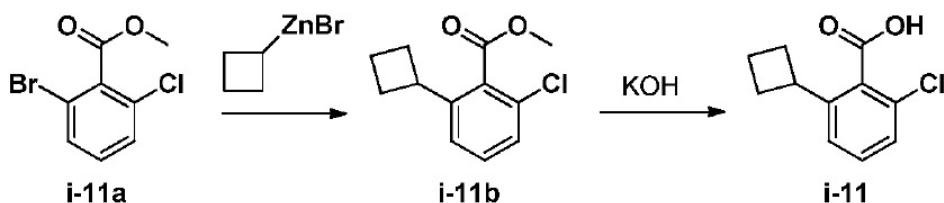
Etapa 2. Preparación de (2-cloro-6-ciclopropilfenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona (i-10).

- 5 A una suspensión de 4-fluoro-3-yodo-1H-indazol (1,14 g, 4,65 mmol) en 20 ml de THF se le añadió NaH (279 mg, 6,9 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoil (**i-10b**) (1 g, 4,65 mmol) en THF anhidro (20 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante una solución saturada de NH₄Cl, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas
10 combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP:EtOAc = 5:1) para dar 1,7 g (86 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₁ClFIN₂O [M + H]⁺: 441, encontrado: 441.

Ejemplo i-11: Preparación del ácido 2-cloro-6-ciclobutilbenzoico

15

Esquema i-11



Etapa 1. Preparación de 2-cloro-6-ciclobutilbenzoato de metilo (i-11b).

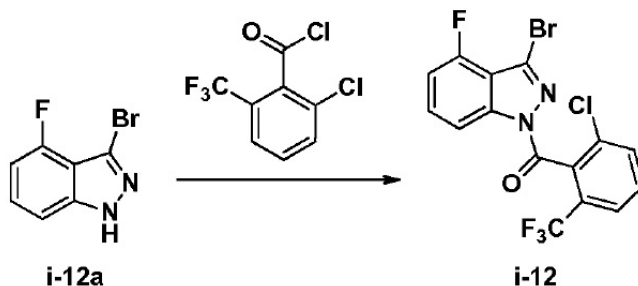
- 20 Una mezcla de 2-bromo-6-clorobenzoato de metilo (**i-11a**) (750 mg, 3 mmol), (PPh₃)₄Pd (345 mg, 0,3 mmol) y bromuro de ciclobutil-cinc (12 ml en THF, 6 mmol) se mezcló bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h bajo N₂. La mezcla se extrajo con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó con cromatografía (EP:EtOAc = 50:1) para dar 350 mg (61 % en LCMS, contenía algo de PPh₃) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₃ClO₂ [M + H]⁺: 225, encontrado:
25 225.

Etapa 2. Preparación del ácido 2-cloro-6-ciclobutilbenzoico (i-11).

- A una solución de 2-cloro-6-ciclobutilbenzoato de metilo (**i-11b**) (350 mg, 1 mmol) en EtOH (2 ml), se le añadió KOH
30 (2 M en H₂O, 1,5 ml, 3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h, se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación con HPLC preparativa (ACN:H₂O) dio 125 mg del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₁ClO₂ [M + H]⁺: 211, encontrado: 211.

35 **Ejemplo i-12: Preparación de (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (4-fluoro-3-bromo-1H-indazol-1-il) metanona**

Esquema i-12



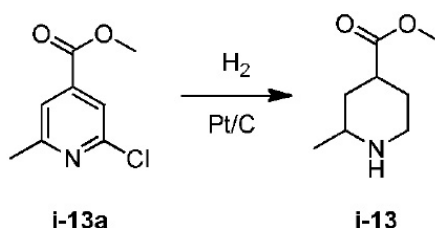
A un vial se le añadió 3-bromo-4-fluoro-1H-indazol (**i-12a**) (400 mg, 1,860 mmol), TEA (389 µl, 2,79 mmol), DMAP

(45,5 mg, 0,372 mmol), DCM (3,7 ml) y cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil) benzoilo (542 mg, 2,23 mmol) y la solución resultante se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2x con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1x con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 10-75 %) para dar el producto deseado como un sólido amarillo. (326 mg, 88 %) LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_6\text{BrClF}_4\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 420,9, encontrado: 420,9.

Ejemplo i-13: Preparación de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

10

Esquema i-13

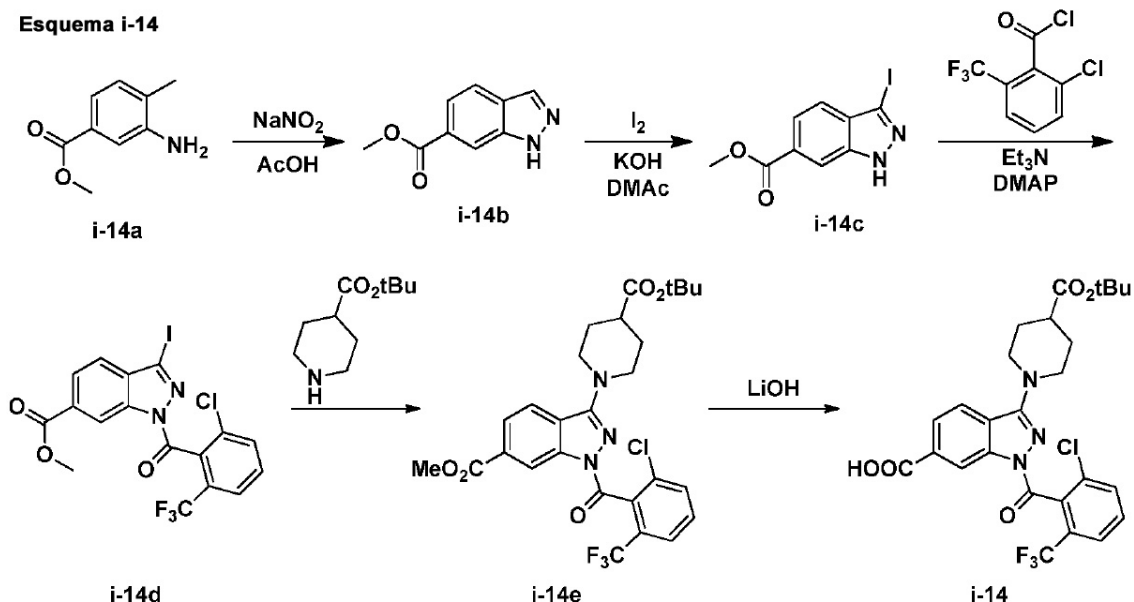


A una solución de 2-cloro-6-metilisonicotinato de metilo (**i-13a**) (4,4 g, 23,7 mmol) en AcOH (50 ml) se le añadió Pt/C (4 g, Pt al 5 % en peso) en argón. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó a 70°C durante toda la noche bajo atmósfera de H_2 (50 psi). Después de filtrar y concentrar al vacío, se añadió 20 ml de H_2O a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH = 7 con Na_2CO_3 ac., y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar el producto en bruto del compuesto del título (3 g, rendimiento: 80 %), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 158, encontrado: 158.

20

Ejemplo i-14: Ácido 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperidin-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-6-carboxílico

Esquema i-14



25

Etapla 1. Preparación de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (i-14b).

Se disolvió 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (**i-14a**) (5,0 g, 30,2 mmol) en AcOH (140 ml). Se añadió gota a gota nitrato de sodio (2,1 g, 30,2 mmol) en agua (3,5 ml) a la solución de material de partida enfriando con hielo a temperatura ambiente. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mitad del disolvente se evaporó, la mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica recogida se lavó con agua y salmuera (2 x 200 ml), se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (4,4 g), rendimiento 83 %. LCMS (ESI): calculado para C₉H₈N₂O₂, [M + H]⁺: 177, encontrado: 177.

Etapa 2. Preparación de 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-14c**).

10 Se disolvió 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-14b**) (5,0 g, 28,3 mmol) en DMAc anhidro (50 ml). Se añadieron en porciones yodo (14,4 g, 56,7 mmol) e hidróxido de potasio (6,3 g, 113,5 mmol) enfriando con hielo a temperatura ambiente. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se inactivó lentamente con Na₂S₂O₃ (solución saturada en agua, 100 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se evaporó y se trituró con n-hexano. El material precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (5,3 g), con un rendimiento del 62 %. LCMS (ESI): calculado para C₉H₇IN₂O₂, [M + H]⁺: 303, encontrado: 303.

Etapa 3. Preparación de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-14d**).

20 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadió 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-14c**) (11,7 g, 38,7 mmol), cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil) benzoilo (9,1 g, 38,7 mmol), DMAP (4,72 g, 38,7 mmol) y CH₂Cl₂ (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 minutos, se añadió lentamente TEA (11,2 ml, 77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica resultante de la reacción se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 50/1 a 10/1, para dar el compuesto del título (16,5 g, rendimiento 84 %). LCMS (ESI): calculado para C₁₇H₉ClF₃IN₂O₃, [M + H]⁺: 509, encontrado: 509.

30 **Etapa 4. 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperidin-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-14e**).**

A un matraz se le añadió 1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-14d**) (500 mg, 0,983 mmol), piperidin-4-carboxilato de *tert*-butilo (273 mg, 1,475 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil) [2-(2-aminoetilfenil)] paladio (II), metil-*t*-butiléter (80 mg, 0,098 mmol), carbonato de cesio (641 mg, 1,966 mmol) y dioxano (4915 µl). El vial se tapó y se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2x con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1x con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 10-75 %) para dar el producto deseado como un sólido amarillo. (48 mg, 47 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₇ClF₃N₃O₅, [M + H]⁺: 566, encontrado: 566.

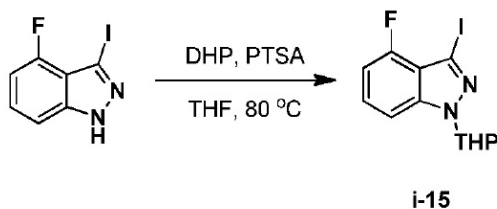
45 **Etapa 5. Ácido 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperidin-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-6-carboxílico (**i-14**).**

A un vial se le añadió 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperidin-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-14e**) (175 mg, 0,309 mmol), hidróxido de litio (74,0 mg, 3,09 mmol), THF (1546 µl) y agua (1546 µl) y la solución se dejó agitar durante toda la noche. La reacción se acidificó con HCl 2 N y a continuación se lavó 2x con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. (171 mg, 100 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₅ClF₃N₃O₅ [M + H]⁺: 552, encontrado: 552.

Ejemplo i-15: Preparación de 4-fluoro-3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

55

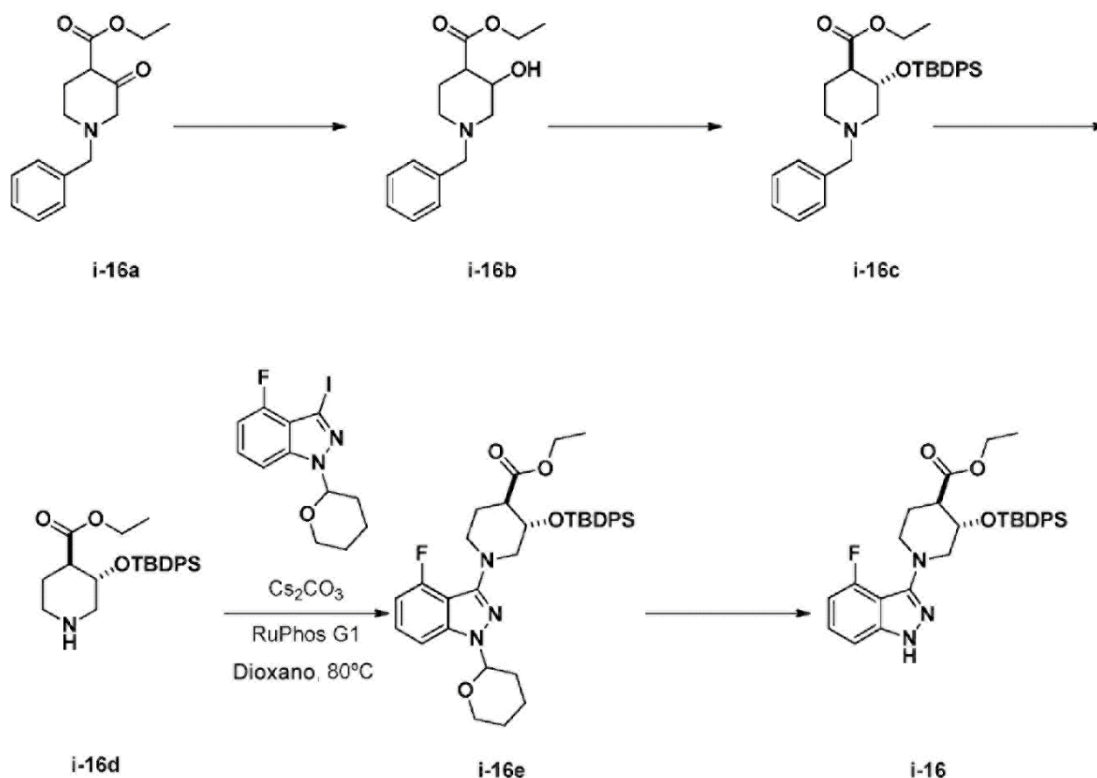
Esquema i-15



A una solución de 4-fluoro-3-yodo-1H-indazol (10 g, 38,1 mmol) en 150 ml de THF se le añadió DHP (11,5 g, 122,4 mmol) y PTSA (776 mg, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h, se enfrió y se vertió 5 lentamente en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 3) y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EP:AE = 50:1 a 5:1 para proporcionar el compuesto del título (7 g, 54 %) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 347, encontrado: 347.

10 **Ejemplo i-16: Preparación de *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de etilo**

Esquema i-16



15 **Etapa 1. Preparación de 1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (i-16b).**

Se enfrió a 0 °C una solución de 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo, sal de HCl (20,0 g, 67,2 mmol) en MeOH (200 ml) en un matraz de 500 ml de 3 bocas equipado con termopar por adición de borohidruro de sodio (7,62 g, 201 mmol) en porciones durante un período de 75 minutos, evitando el desprendimiento excesivo del gas.

20 Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se

detuvo gota a gota con 200 ml de H₂O y se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1-bencil-3-hidroxi-piperidin-4-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₂₁NO₃ [M + H]⁺: 264, encontrado: 264.

5 Etapa 2. Preparación de *trans*-1-bencil-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) piperidin-4-carboxilato de etilo (i-16c).

Una solución de 1-bencil-3-hidroxi-piperidin-4-carboxilato de etilo (16,95 g, 63,5 mmol) e imidazol (13,15 g, 193 mmol) en DMF (85 ml) se enfrió a 0 °C, se cargó con TBDPS-Cl (15 ml, 58,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 64,5 h. La mezcla se inactivó lentamente con 100 ml de agua y se extrajo con MTBE (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía súbita (Silicycle 40 g, 0-15 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar *trans*-1-bencil-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) piperidin-4-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) calculado para C₃₁H₃₉NO₃Si [M + H]⁺: 502, encontrado: 502.

15 Etapa 3. Preparación de *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) piperidin-4-carboxilato de etilo (i-16d).

Una solución de *trans*-1-bencil-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) piperidin-4-carboxilato de etilo (10,257 g, 20,44 mmol) y AcOH (5,85 ml, 102 mmol) en etanol (50 ml) se evacuó y se llenó con nitrógeno (3x), se cargó con Pd-C (2,08 g, 1,955 mmol), se evacuó y se llenó con hidrógeno (3x) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas bajo un balón de hidrógeno. La solución se filtró a través de celite, eluyendo con DCM. El filtrado se concentró al vacío y a continuación se recogió en 100 ml de EtOAc. Se produjo la agitación vigorosa con 200 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y la separación de las capas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) piperidin-4-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₃₃NO₃Si [M + H]⁺: 412, encontrado: 412.

Etapa 4. Preparación de *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(4-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de etilo (i-16e).

Una mezcla de 4-fluoro-3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (5,00 g, 14,45 mmol), *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) piperidin-4-carboxilato de etilo (7,96 g, 17,6 mmol), Cs₂CO₃ (14,1 g, 43 mmol) y el precatalizador de primera generación de Buchwald RuPhos (953 mg, 1,17 mmol) en dioxano (35 ml) se sometieron a burbujeo con N₂, se sellaron y se calentaron a 80 °C durante 20 h. La mezcla se filtró a través de celite, eluyendo con EtOAc. Los compuestos orgánicos se concentraron al vacío en SiO₂ y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-40 %/Hex) para proporcionar *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(4-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) calculado para C₃₆H₄₄FN₃O₄Si [M + H]⁺: 630, encontrado: 630.

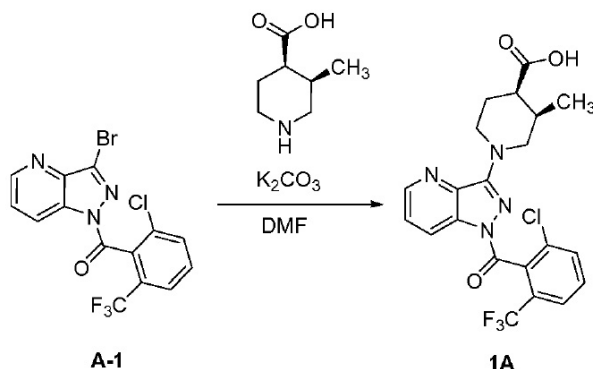
Etapa 5. Preparación de *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de etilo (i-16).

Una solución de *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(4-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de etilo (8,0 g, 12,8 mmol) en DCM (56 ml) y metanol (16 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con embudo de adición y termopar se enfrió a una temperatura interna de ± 5 °C y a continuación se cargó gota a gota con HCl concentrado (10,5 ml, 128 mmol). La solución se retiró del baño frío y se agitó a temperatura ambiente durante 51 h, a continuación se diluyó con agua (la temperatura subió a ~30 °C) y se produjo la separación de la capa. Después de extraer con DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-50 %/Hexanos) para proporcionar *trans*-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) calculado para C₃₁H₃₆FN₃O₃Si [M + H]⁺: 546, encontrado: 546. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (4H, dd, J = 14,4, 6,8 Hz), 7,33 (6H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 10,8, 7,9 Hz), 4,27 (1H, m), 3,98 (2H, m), 3,75 (1H, dd, J = 12,0, 3,8 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,99 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,63 (1H, dt, J = 11,8, 4,1 Hz), 2,04 (1H, d, J = 10,9 Hz), 1,91 (1H, m), 1,16 (3H, m), 0,97 (9H, s).

55 Método de preparación del compuesto

Ejemplo 1A: Preparación del ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (1A)

Esquema A



Etapa 1. Preparación del ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (1A).

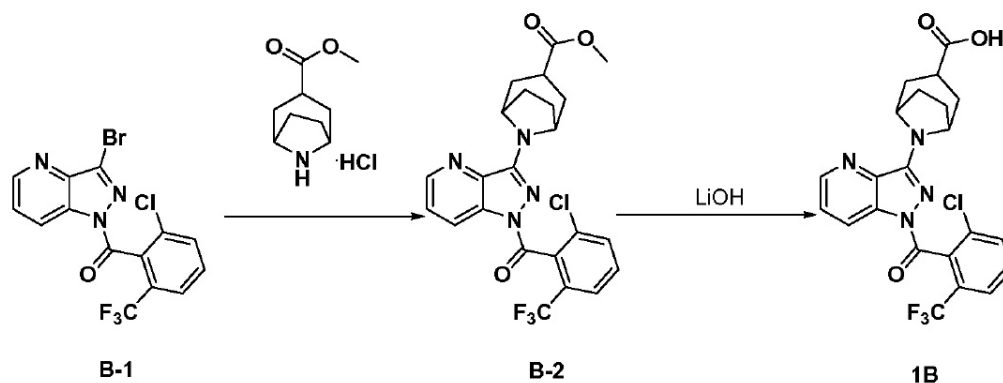
5

A una solución de (3-bromo-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-1-il) (2-cloro-6-(trifluoro metil) fenil) metanona (**A-1**) (200 mg, 0,5 mmol) y ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-3-metilpiperidin-4-carboxílico **2** (107 mg, 0,75 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en microondas. A continuación, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con AE (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (CH_3CN/H_2O) para obtener 60 mg (26 %) del compuesto del título. LCMS (ESI): calculado para $C_{21}H_{18}ClF_3N_4O_3$ [$M + H$]⁺: 467, encontrado: 467; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83-8,81 (1H, d), 8,68-8,66 (1H, d), 7,70-7,67 (2H, m), 7,58-7,54 (1H, t), 7,52-7,48 (1H, m), 4,44-4,40 (2H, m), 3,37-3,33 (1H, m), 3,18-3,12 (1H, m), 2,76-2,71 (1H, m), 2,37 (1H, s), 2,04-1,97 (1H, m), 1,83-1,77 (1H, m), 1,01-0,97 (3H, m).

15

Ejemplo 1B: Preparación del ácido 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3 b] piridin-3-il)-8-aza-biciclo [3.2.1] octano-3-carboxílico (1B)

Esquema B



20

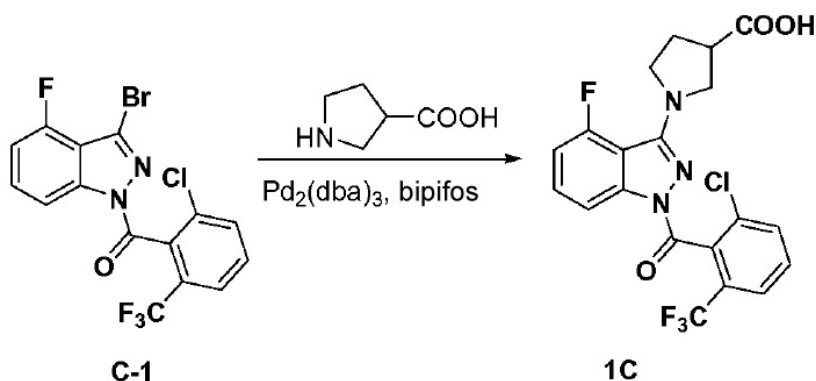
Etapa 1. Preparación de 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-8-aza-biciclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de metilo (B-2).

Una mezcla de (3-bromo-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona (**B-1**) (200 mg, 0,50 mmol), cloruro de 3-(metoxicarbonil)-8-azonia-biciclo [3.2.1] octano **2** (0,15 g, 0,75 mmol) y Cs_2CO_3 (0,65 g, 2,0 mmol) se suspendieron en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (50 ml). Se añadió solución de HCl 2 M para ajustar el pH a ~3 y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto en bruto **B-2** como un aceite amarillo. LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O_3$ [$M + H$]⁺: 493, encontrado: 493

30

Etapa 2. Preparación del ácido 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-8-aza-biciclo [3.2.1] octano-3-carboxílico (2B).

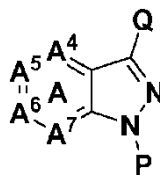
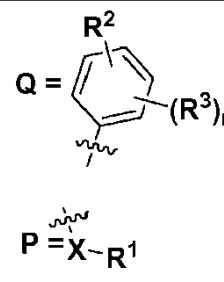
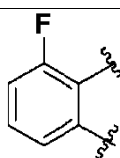
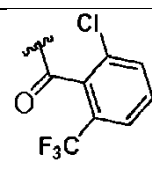
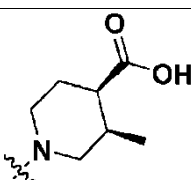
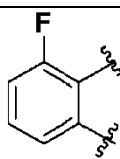

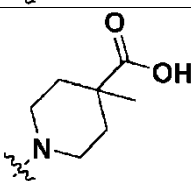
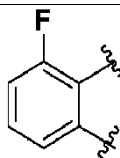
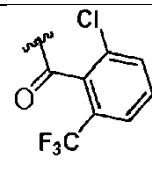
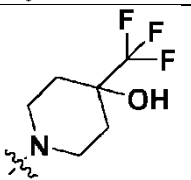
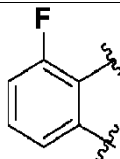
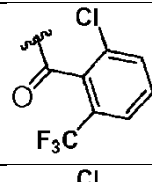
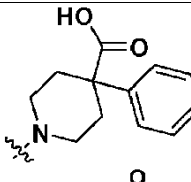
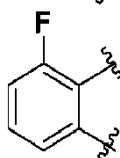
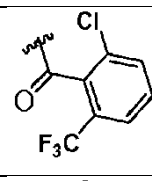
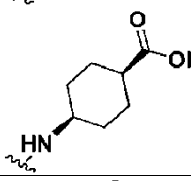
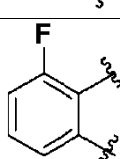
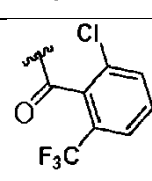
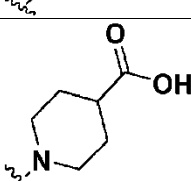
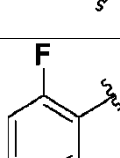
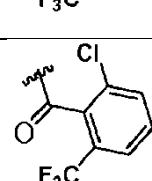
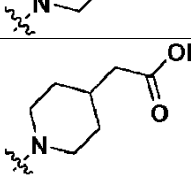
- 5 La mezcla de 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-8-aza-biciclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de metilo (**B-2**) (100 mg, 0,20 mmol) y LiOH · H₂O (42 mg, 1,0 mmol) en THF (4 ml) y H₂O (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml), se acidificó con HCl 2 M a pH ~3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó con HPLC preparativa (CH₃CN/H₂O) para
- 10 obtener el producto deseado **2B** como un sólido blanco. LCMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₈ClF₃N₄O₃ [M + H]⁺: 479, encontrado: 479; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 7,69-7,73 (1H, m), 7,63-7,67 (1H, m), 4,93 (2H, s), 2,87-2,94 (1H, m), 2,05-2,08 (2H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 1,82-1,89 (3H, m m), 1,66-1,69 (2H, m).
- 15 **Ejemplo 1C: Preparación del ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) pirrolidin-3-carboxílico (1C).**

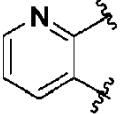
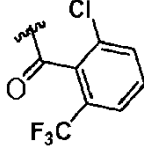
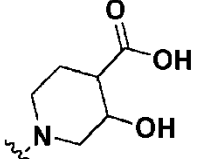
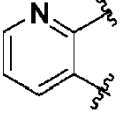
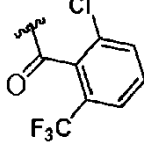
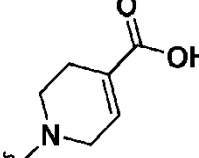
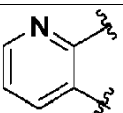
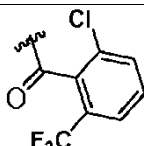
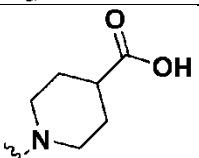
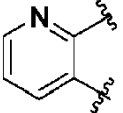
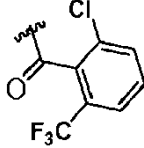
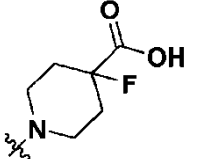
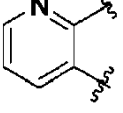
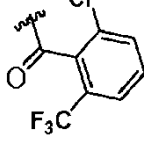
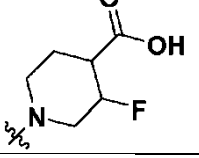
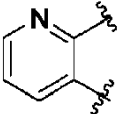
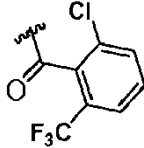
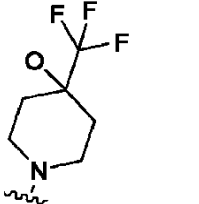
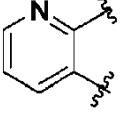
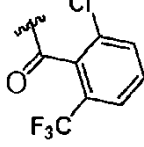
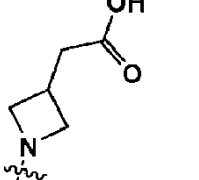
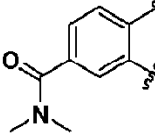
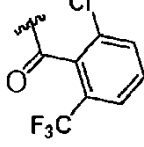
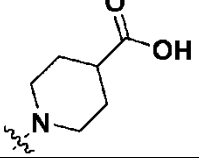
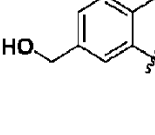
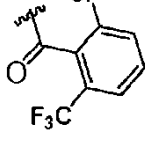
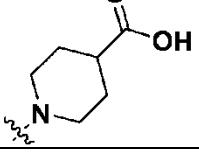
Esquema C

- 20 A una solución de bipifos (10 mg, 0,019 mmol) en alcohol *terc*-amílico (0,8 ml) se le añadió Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,0095 mmol) y una gota de agua para mantener una mezcla de reacción homogénea. La mezcla se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición de (3-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona (40 mg, 0,095 mmol), ácido pirrolidin-3-carboxílico (14 mg, 0,117mmol) y Cs₂CO₃ (93 mg, 0,284mmol). La mezcla se purgó con N₂ y después se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H₂O, y la capa orgánica se separó. La
- 25 capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (Petróleo/EtOAc, 2/1) para proporcionar 17 mg (40 %) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₄ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 456, encontrado: 456. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 7,51-7,60 (2H, m), 7,04-7,09 (1H, m), 3,56-3,75 (4H, m), 3,17-3,20 (1H, m), 2,24-2,30 (2H, m).
- 30

Los siguientes ejemplos mostrados en la **tabla 1** se prepararon siguiendo procedimientos similares descritos para el **ejemplo 1A**, el **ejemplo 1B** y el **ejemplo 1C** en el **esquema A**, el **esquema B** y el **esquema C** que pueden conseguir los expertos en materia de síntesis orgánica a la luz de presente divulgación.

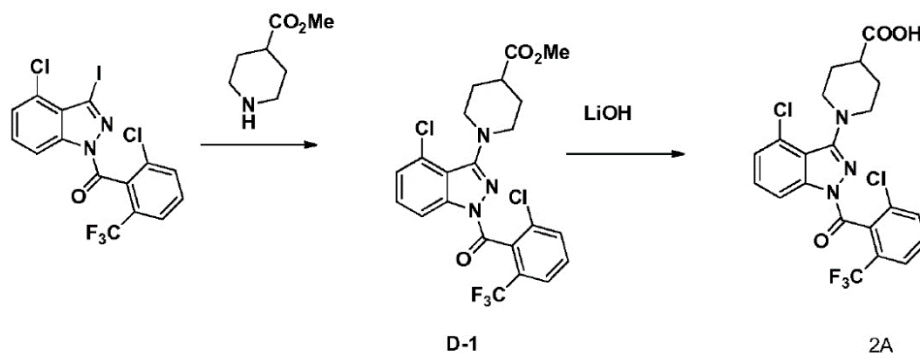
Tabla 1

| | | |  |  | | |
|-----------|--|---|---|---|--------------------------------------|--|
| | Nombre químico | Un anillo | P | Q | LCMS [M + H] ⁺ encontrado | |
| 1D | Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico |  |  |  | 484 | |
| 1E | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico |  |  |  | 484 | |
| 1F | (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (4-fluoro-3-(4-hidroxi-4-(trifluorometil) piperidin-1-il)-1H-indazol-1-il) metanona |  |  |  | 510 | |
| 1G | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico |  |  |  | 546 | |
| 1H | Ácido Cis-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-ilamino) ciclohexanocarboxílico |  |  |  | 484 | |
| 1I | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico |  |  |  | 470 | |
| 1J | Ácido 2-(1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-il) acético |  |  |  | 484 | |

| | | | | | |
|-----------|--|---|---|---|-----|
| 1K | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico |  |  |  | 469 |
| 1L | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico |  |  |  | 451 |
| 1M | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il) piperidin-4-carboxílico |  |  |  | 453 |
| 1N | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico |  |  |  | 471 |
| 1O | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico |  |  |  | 471 |
| 1P | (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (3-(4-hidroxi-4-(trifluorometil) piperidin-1-il)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-1-il) metanona |  |  |  | 493 |
| 1Q | Ácido 2-(1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il) azetidín-3-il) acético |  |  |  | 438 |
| 1R | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico |  |  |  | 523 |
| 1S | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico |  |  |  | 482 |

Ejemplo 2A: Preparación del ácido 1-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico (2A).

Esquema D



5

Etapa 1. Preparación de 1-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de metilo (D-1)

A un matraz se le añadió (4-cloro-3-yodo-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona (100 mg, 0,206 mmol), piperidin-4-carboxilato de metilo (55,7 μ l, 0,412 mmol), yoduro de cobre (I) (7,85 mg, 0,041 mmol), DL-prolina (9,49 mg, 0,082 mmol), carbonato de potasio (85 mg, 0,619 mmol) y N-metil-2-pirrolidinona (1031 μ l) y el vial se tapó y se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2x con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1x con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 10-75 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (9 mg, 9 %) LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 500, encontrado: 500.

Etapa 2. Preparación del ácido 1-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico (2A).

A un matraz se le añadió 1-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de metilo (D-1) (9 mg, 0,018 mmol), hidróxido de litio (2,154 mg, 0,090 mmol), agua (180 μ l), tetrahidrofurano (180 μ l) y el vial se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se acidificó con HCl 2 N y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,10 % de TFA al 50-95 %) para obtener el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (5 mg, 57 %) LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 486, encontrado: 486. RMN ^1H (600 MHz, DMSO) δ 12,20 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,00-7,86 (m, 2H), 7,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 2,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,38 (sa, 1H), 1,82 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H).

30

El siguiente ejemplo que se muestra en la **tabla 2** se realizó utilizando el mismo procedimiento descrito para el **ejemplo 2A**, que los expertos en materia de síntesis orgánica pueden conseguir a la luz de la presente divulgación.

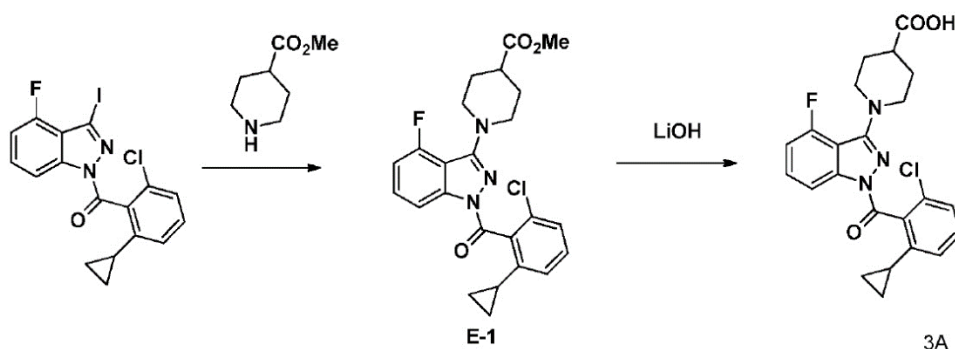
Tabla 2

| | Nombre químico | Estructura | LCMS [M + H] ⁺ encontrado |
|----|--|------------|--------------------------------------|
| 2B | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico | | 466 |

Ejemplo 3A: Preparación del ácido 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico (3A).

5

Esquema E



Etapa 1. Preparación de 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de metilo (E-1)

10

A un vial se le añadió (2-cloro-6-ciclopropilfenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona (98 mg, 0,222 mmol), piperidin-4-carboxilato de metilo (60,1 μ l, 0,445 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil) [2-(2-aminoetilfenil)] paladio (II), aducto de metil-*t*-butiléter (18,17 mg, 0,022 mmol), carbonato de cesio (145 mg, 0,445 mmol) y dioxano (1112 μ l). El vial se tapó y se calentó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2x con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1x con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 10-75 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (48 mg, 47 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₃ClFN₃O₃ [M + H]⁺: 456, encontrado: 456.

15

20

Etapa 2. Preparación del ácido 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico (3A).

A un vial se le añadió 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato de metilo (**E-1**) (45 mg, 0,099 mmol), hidróxido de litio (11,82 mg, 0,494 mmol), THF (494 μ l) y agua (494 μ l) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se acidificó con HCl 2 N y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,10 % de TFA al 50-95 %) para obtener el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (16 mg, 37 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₁ClFN₃O₃ [M + H]⁺: 442, encontrado: 442. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,46-7,31 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 1H), 1,81 (sa, 2H), 1,71-1,47 (m, 3H),

25

30

0,85-0,75 (m, 1H), 0,75-0,62 (m, 2H), 0,57 (sa, 1H).

El siguiente ejemplo que se muestra en la **tabla 3** se realizó utilizando el mismo procedimiento descrito para el **ejemplo 3A**, que los expertos en materia de síntesis orgánica pueden conseguir a la luz de la presente divulgación.

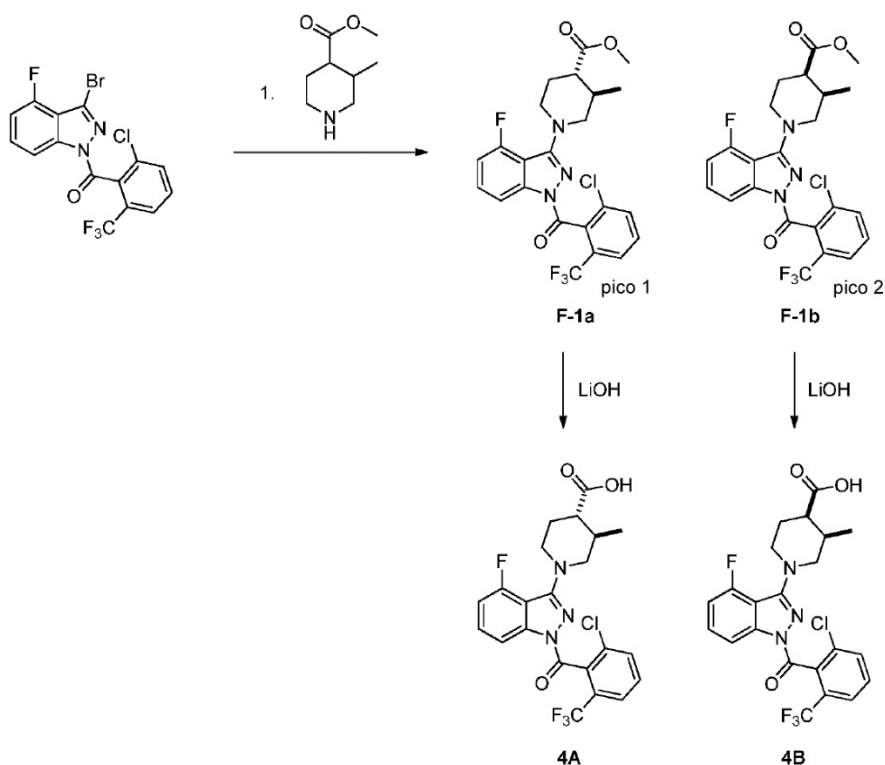
5

Tabla 3

| | Nombre químico | Estructura | LCMS [M + H] ⁺ encontrado |
|-----------|---|------------|--------------------------------------|
| 3B | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-ciclobutilbenzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico | | 456 |

Ejemplo 4A y 4B: Preparación del ácido (3R, 4S y 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico 4A (racémico, *trans*) y ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico 4B (racémico, *cis*)

Esquema F



Etapas 1. Preparación de (3R, 4S y 3S, 4R)-metil 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxilato (F-1a, racémico, *trans*) y (3R, 4R y 3S, 4S)-metil 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxilato (F-1b, racémico, *cis*)

15

A un vial se le añadió (3-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) metanona (227 mg, 0,54 mmol), 3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (127 mg, 0,81 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*l*-propoxi-1,1-bifenil) [2-(2-aminoetilfenil)] paladio (II), metil-*t*-butiléter (88 mg, 0,11 mmol) y dioxano (1,8 ml) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. A continuación se añadió carbonato de cesio (525 mg, 1,61 mmol) a la reacción y la solución resultante se tapó y se dejó agitar a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2x con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1x con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 10-75 %) para dar una mezcla de isómeros *cis/trans* en forma de un sólido incoloro. La purificación adicional proporcionó dos productos deseados. (Pico 1, *trans*, 21 mg) (Pico 2, *cis*, 34 mg) LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₀ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 498, encontrado: 498.

Etapa 2. Preparación del ácido (3R, 4S y 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (4A, racémico, *trans*).

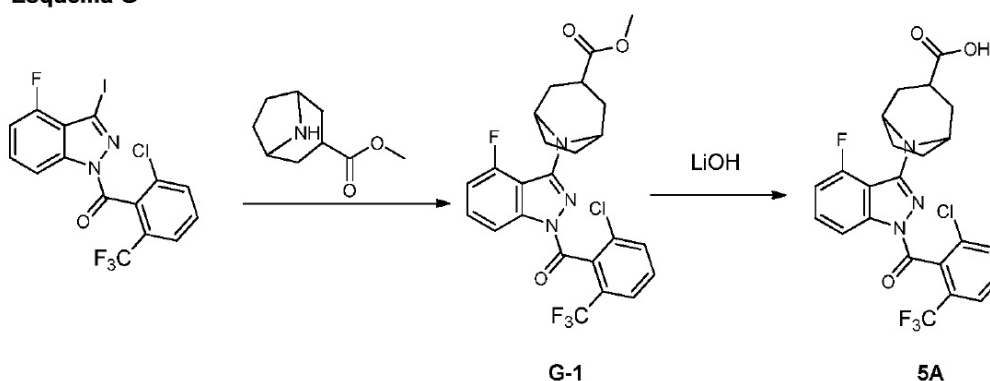
A un vial se le añadió (3R, 4S y 3S, 4R)-metil 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxilato (**F-1a**) (21 mg, racémico, *trans*, 0,042 mmol), THF (422 µl), agua (422 µl) e hidróxido de litio (5,05 mg, 0,211 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. El residuo se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,10 % de TFA al 60-95 %) para obtener el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (10,5 mg, 51 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₈ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 484, encontrado: 484. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,8-7,75 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 11,0 Hz, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,45-2,4 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 0,8-0,7 (m, 3H).

Etapa 3. Preparación del ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (4B, racémico, *cis*)

El isómero *cis* se preparó mediante hidrólisis a partir del éster correspondiente (**F-1b**) de manera similar, y los expertos en materia de síntesis orgánica pueden conseguirlo a la luz de la presente divulgación. LCMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₈ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 484, encontrado: 484. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 11,1 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 0,87-0,8 (m, 3H).

Ejemplo 5A: Ácido 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxílico (5A)

Esquema G



40

Etapa 1. 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de metilo.

A un vial que contenía (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona (35 mg, 0,075

mmol) disuelto en dioxano (1,0 ml) se le añadió 8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de metilo (25,3 mg, 0,149 mmol), Precatalizador de Buchwald RuPhos Indoline (5,44 mg, 0,0075 mmol) y carbonato de cesio (75 mg, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba a 90 °C durante toda la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con THF (1 ml) y se filtró para recoger la solución amarilla que se llevó a la etapa 2 sin purificación. LCMS (ESI) calculada para C₂₄H₂₁ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 510, encontrado: 510.

Etapa 2. Preparación del ácido 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxílico.

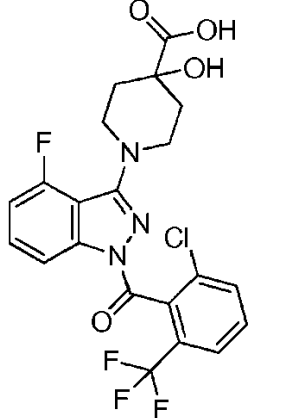
- 10 A un vial que contiene 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de metilo (**G-1**) como solución de la etapa 1 se le añadió solución de hidróxido de litio 1 N. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió DMSO (1,0 ml) para disolver la muestra en bruto y el material se purificó por HPLC preparativa activada en masa (CH₃CN/H₂O) para obtener 13,2 mg (35 %) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₉ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 496, encontrado: 496. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,68 (m, 8H).

Los siguientes ejemplos mostrados en la **tabla 4** se realizaron utilizando el mismo procedimiento descrito para el **ejemplo 5A**, que pueden conseguir los expertos en materia de síntesis orgánica a la luz de la presente divulgación.

20

Tabla 4

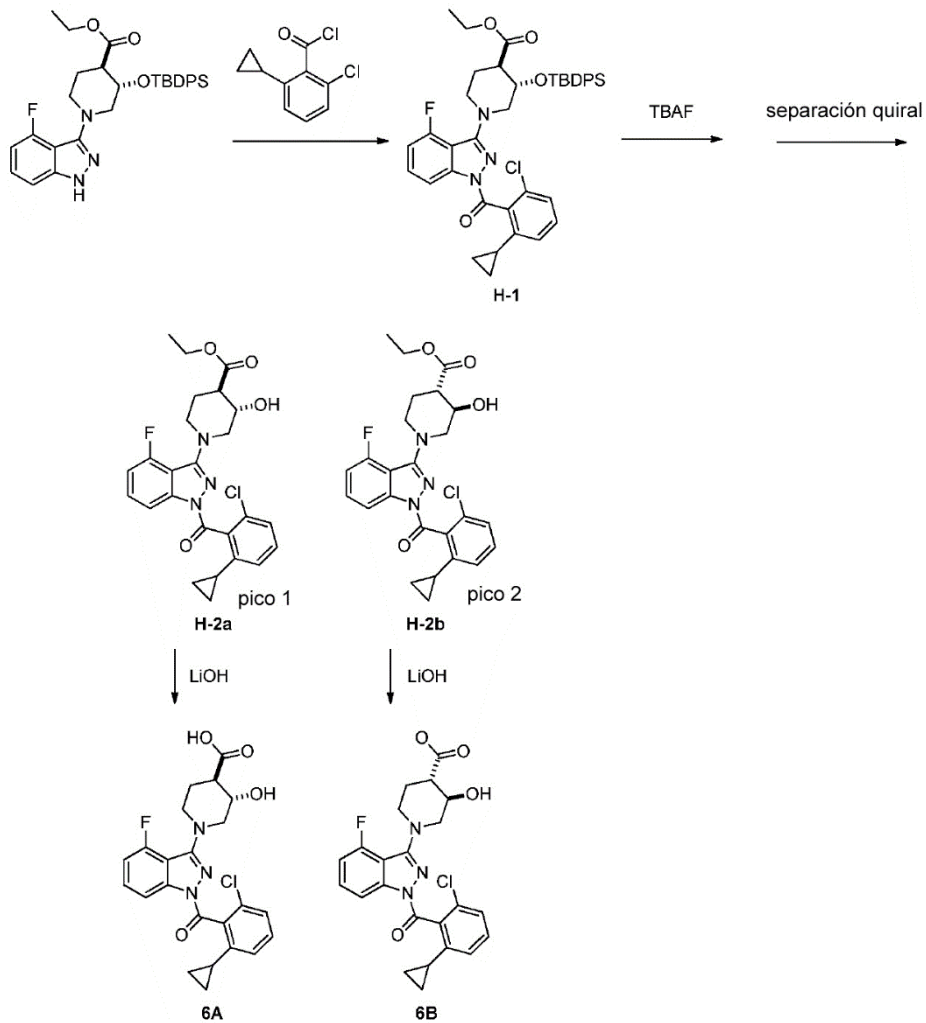
| | Nombre químico | Estructura | LCMS [M + H] ⁺ encontrado |
|-----------|--|------------|--------------------------------------|
| 5B | Ácido (1R, 5S)-9-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-3-carboxílico | | 510 |
| 5C | Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-etilpiperidin-4-carboxílico | | 498 |

| | | | |
|------------------|---|--|------------|
| <p>5D</p> | <p>Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico</p> |  | <p>486</p> |
|------------------|---|--|------------|

Ejemplo 6A y 6B: Preparación del ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico (6A) y ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico (6B).

5

Esquema H



Etap 1. Preparación de (3S, 4R y 3R, 4S)-etil-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol 3-il) piperidin-4-carboxilato (H-1).

5 A un matraz se le añadieron (3S, 4R y 3R, 4S)-etil 3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxilato (200 mg, 0,366 mmol), DIPEA (256 μ l, 1,466 mmol), DMAP (22,39 mg, 0,183 mmol), DCM (1222 μ l) y cloruro de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoil (158 mg, 0,733 mmol) y la solución resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 0-65 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (167 mg, 62 %) LCMS (ESI) calculado para C₄₁H₄₃ClFN₃O₄Si [M + H]⁺: 724, encontrado: 724.

10

Etap 2. Preparación de (3S, 4R o 3R, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato (H-2a) y (3R, 4S o 3S, 4R)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-piperidin-4-carboxilato (H-2b).

15 A un vial se le añadió (3S, 4R y 3R, 4S)-etil 3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol 3-il) piperidin-4-carboxilato (**H-1**) (165 mg, 0,228 mmol), THF (2278 μ l) y TBAF (456 μ l, 0,456 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con cloruro de amonio saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 1x con cloruro de amonio acuoso y 1x con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 10-75 %) para dar el producto deseado, que se separó por separación quiral para dar dos enantiómeros separados. Pico 1 (19,6 mg, 17 %), Pico 2 (19 mg, 17 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₅ClFN₃O₄ [M + H]⁺: 486, encontrado: 486.

25 Etapa 3: Preparación del ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico (6A)

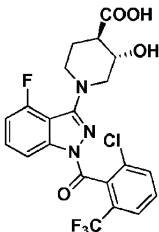
A un matraz se le añadió (3S, 4R o 3R, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato, (**H-2a**) (19,6 mg, 0,040 mmol), hidróxido de litio (9,7 mg, 0,40 mmol), THF (538 μ l) y agua (269 μ l) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se acidificó con HCl 2 N y a continuación se lavó 2x con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,10 % de TFA al 50-95 %) para obtener el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (10,7 mg, 57 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₁ClFN₃O₄ [M + H]⁺: 458, encontrado: 458. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J = 8,3, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,7-3,6 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 2,67 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,84-0,74 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 2H), 0,62-0,52 (m, 1H).

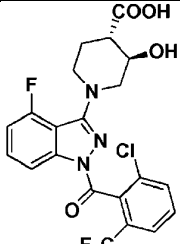
40 Etapa 4: Preparación del ácido 3R, 4S o (3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico (6B): El otro éster enantiomérico (**H-2b**) se hidrolizó y se purificó para dar el producto final deseado, como pueden conseguir los expertos en materia de síntesis orgánica a la luz de la presente divulgación. LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₁ClFN₃O₄ [M + H]⁺: 458, encontrado: 458.

Los siguientes ejemplos mostrados en la **tabla 5** se prepararon siguiendo procedimientos similares descritos para los **ejemplos 6A y 6B**, en el **esquema H** que pueden conseguir los expertos en materia de síntesis orgánica a la luz de la presente divulgación.

45

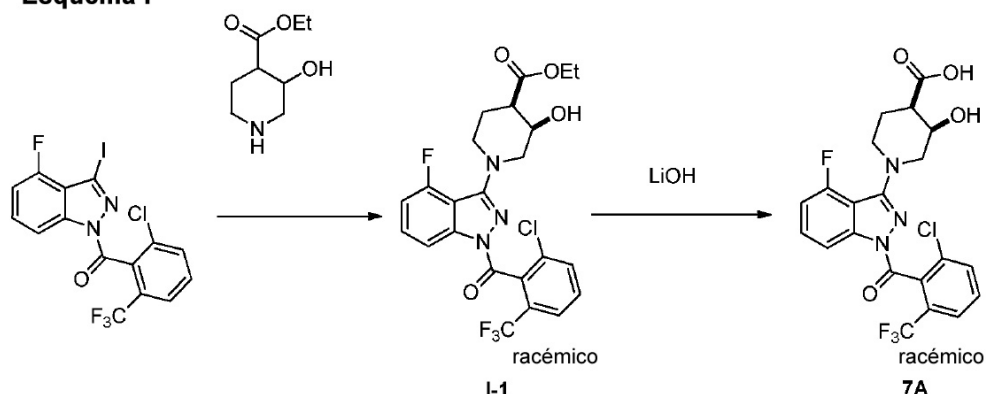
Tabla 5

| Ej. | Nombre químico | Estructura | LCMS [M + H] ⁺ encontrado |
|--|--|---|--------------------------------------|
| 6C (derivado de éster quiral, pico 1) | Ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico |  | 486 |

| | | | |
|---|--|--|-----|
| 6D (derivado del éster quiral, pico 2) | Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico |  | 486 |
|---|--|--|-----|

Ejemplo 7A: Preparación del ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidina 4-carboxílico (7A)

Esquema I



5

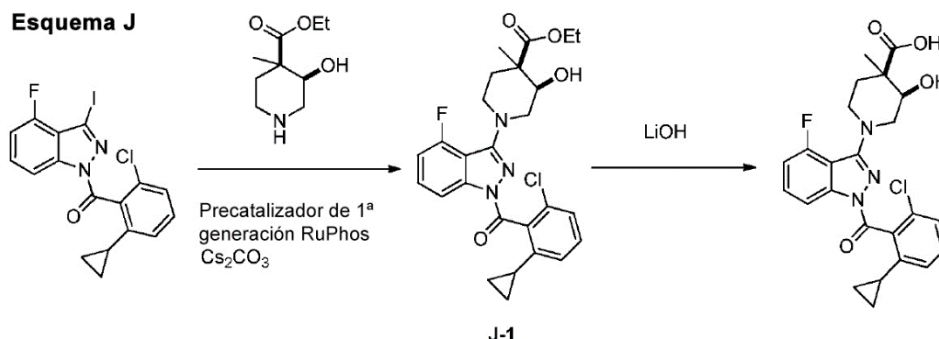
Etapas 1. Preparación de (3R, 4R y 3S, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato (1-1).

- 10 A un matraz se le añadió (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona (500 mg, 1,1 mmol), 3-hidroxipiperidin-4-carboxilato de etilo (314 mg, 1,8 mmol, mezcla de isómeros *cis/trans*, relación ~1,5:1), DMF (5,3 ml), yoduro de cobre (I) (31 mg, 0,16 mmol), Cs₂CO₃ (869 mg, 2,67 mmol) y 2-isobutirilciclohexanona (54 mg, 0,32 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min, se selló y se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se
- 15 concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-70 % de EtOAc/hexanos) para dar una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, que se volvió a purificar mediante TLC preparativa (5 % de EtOAc/DCM) para proporcionar el isómero *cis* deseado (menos polar) como isómero principal, junto con algo de subproducto isómero *trans* secundario (más polar). LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₉ClF₄N₃O₄ [M + H]⁺: 514, encontrado: 514. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, J = 8,4, 1H), 7,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,53-7,61 (m, 4H), 7,06-7,09 (dd, J = 10,2, 8,4 Hz, 1H), 4,28 (sa, 1H),
- 20 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74-3,87 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 2H), 2,87 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,83-1,86 (m, 1H), 1,28 (t, J = 12,6 Hz, 3H).

Etapas 2. Preparación del ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico (7A)

- 25 A una solución de (3R, 4R y 3S, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxilato (**I-1**) (18 mg, 0,035 mmol, isómero *cis* racémico) en THF (1 ml)/MeOH (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,175 ml, 0,175 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC mostró finalización. La mezcla se acidificó con HCl 2 N a pH = 3~4, y se extrajo. La capa orgánica se secó sobre
- 30 MgSO₄, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. LCMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₄ [M + H]⁺: 486, encontrado: 486. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 12,07 (sa, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 10,8, 8,4 Hz, 1H), 4,74 (sa, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,57-3,62 (m, 2H), 2,93 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 12,0 Hz, 12H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,48-1,51 (m, 1H).

35

Ejemplo 8A: Preparación del ácido (3R, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico (8A)

5

Etapa 1. Preparación de (3R, 4R y 3S, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (J-1).

Una mezcla de (2-cloro-6-ciclopropilfenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona (200 mg, 0,454 mmol), (3R, 4R y 3S, 4S)-etil 3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (110 mg, 0,590 mmol), Cs₂CO₃ (444 mg, 1,362 mmol) y Precatalizador de Buchwald RuPhos (55,6 mg, 0,068 mmol) en dioxano (2,2 ml) Se desgasificó durante 5 min y se calienta a 80 °C durante 14 h. La LCMS mostró formación de producto, junto con algo de yoduro sin reaccionar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-70 % de EtOAc/hexano) para dar el producto deseado. LCMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₇ClFN₃O₄ [M + H]⁺: 500, encontrado: 500. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,09-4,16 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 3H), 3,15-3,21 (m, 3H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,50-1,56 (m, 1H), 1,19-1,25 (m, 6H), 0,79-0,84 (m, 1H), 0,66-0,75 (m, 2H), 0,55-0,61 (m, 1H).

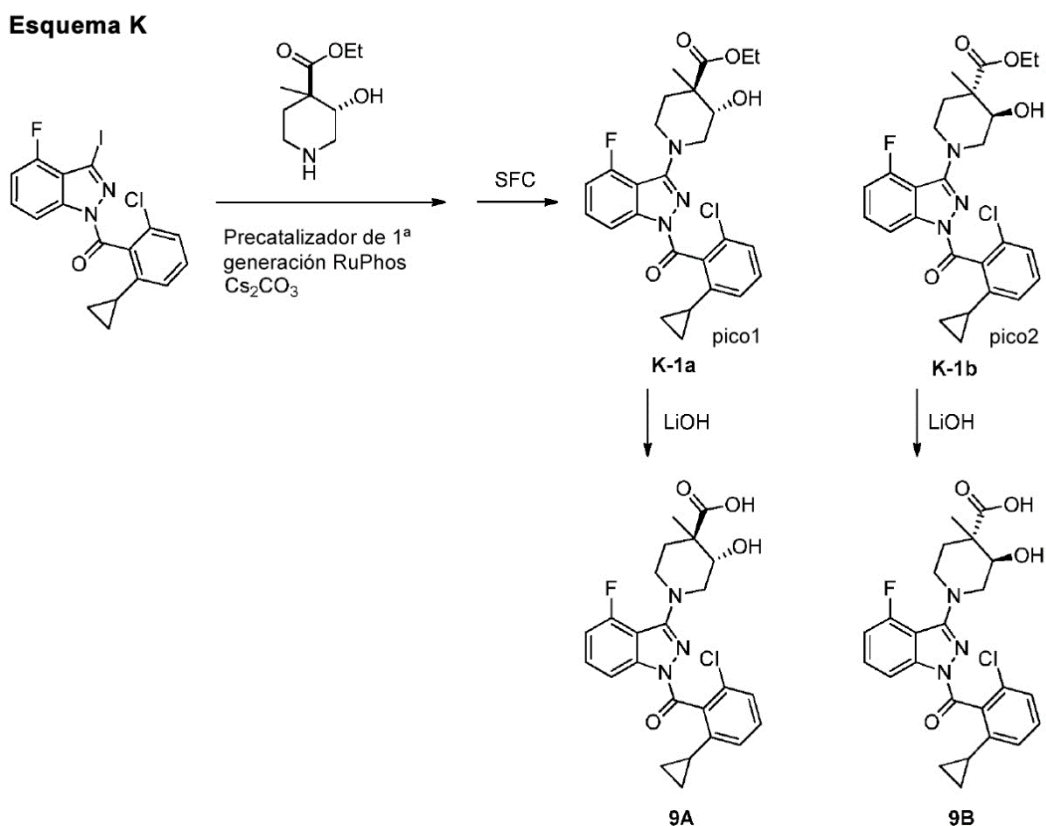
20

Etapa 2. Preparación del ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico (8A)

A una solución de (3R, 4R y 3S, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (32 mg, 0,064 mmol) en dioxano (2 ml), se le añadió LiOH 1 M (1,28 ml, 1,280 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h, se enfrió, se acidificó con HCl 1 N a pH = 3-4, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar el producto final. LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₃ClFN₃O₄ [M + H]⁺: 472, encontrado: 472. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 12,6 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 1H), 2,90 -3,16 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,78-0,87 (m, 1H), 0,65-0,72 (m, 2H), 0,54-0,57 (m, 1H).

Ejemplo 9A y 9B: Preparación del ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico (9A) y ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico (9B)

35



Etapa 1. Preparación de (3S, 4R o 3R, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (K-1a) y (3R, 4S o 3S, 4R)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (K-1b).

Una mezcla de (2-cloro-6-ciclopropilfenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il) metanona (400 mg, 0,908 mmol), (3S, 4R y 3R, 4S)-etil 3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (221 mg, 1,180 mmol), Cs2CO3 (887 mg, 2,72 mmol) y Precatalizador de Buchwald RuPhos (111 mg, 0,136 mmol) en dioxano (4,5 ml) se desgasificó durante 5 minutos y se calentó a 80 °C durante 14 h. La LCMS mostró formación de producto, junto con algo de yoduro sin reaccionar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y H2O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-70 % de EtOAc/hexano) para dar 26 mg de producto racémico. Este material se separó por separación quiral (columna: Chiralcel OJ-H, 21 x 250 mm, 10 % de MeOH en CO2) para dar dos enantiómeros: pico 1 (**K-1a**, 5,24 min) 6 mg y pico 2 (**K-1b**, 7,05 min) 7 mg. LCMS (ESI) calculado para C26H27ClFN3O4 [M + H]⁺: 500, encontrado: 500. RMN ¹H (600 MHz, CD3OD) δ 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 -7,65 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,14 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 3H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,24-2,30 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 1H), 0,81-0,89 (m, 1H), 0,67-0,77 (m, 2H), 0,54-0,60 (m, 1H).

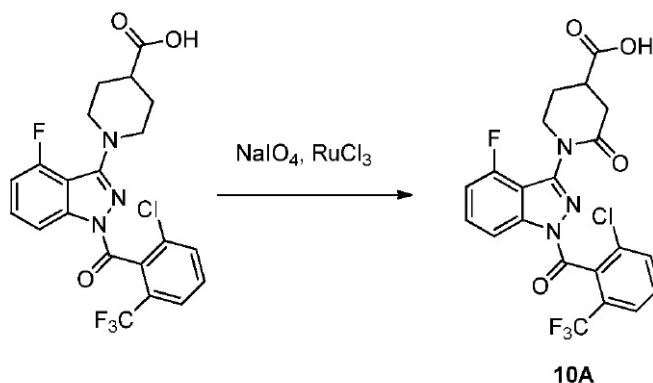
Etapa 2. Preparación del ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico (9A)

A una solución de (3S, 4R o 3R, 4S)-etil 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxilato (**K-1a**) (6 mg, 0,012 mmol) en THF (1 ml)/MeOH (1,000 ml) se le añadió LiOH (0,360 ml, 0,360 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La TLC mostró la finalización. La mezcla se enfrió, se acidificó con HCl 1 N a pH = 3-4, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4, y se concentró para dar el producto final del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para C24H23ClFN3O4 [M + H]⁺: 472, encontrado: 472.

Etapa 3. Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico (9B) El otro enantiómero se preparó de manera similar a partir del éster enantiomérico (**K-1b**), como pueden conseguir los expertos en materia de síntesis orgánica a la luz de la presente divulgación. LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{23}ClFN_3O_4$ $[M + H]^+$: 472, encontrado: 472.

5

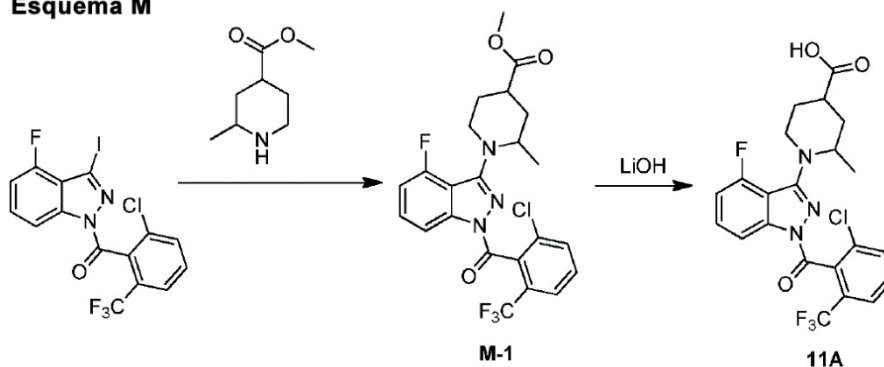
Ejemplo 10A: Preparación del ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-oxopiperidin-4-carboxílico (10A).

Esquema L

10

A una solución de ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico (75 mg, 0,156 mmol) y $NaIO_4$ (60 mg, 0,309 mmol) en MeCN (30 ml) se le añadió $RuCl_3$ (66 mg, 0,39 mmol) en N_2 , y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La suspensión se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa (EP:AE = 5:1) para obtener el producto del título (15 mg, rendimiento: 20 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{14}ClF_4N_3O_4$ $[M + H]^+$: 484, encontrado: 484. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,50-7,64 (4H, m), 7,01 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 2,95 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 2,74-2,85 (2H, m), 2,24 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 2,00-2,14 (1H, m).

Ejemplo 11A: Preparación del ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-metilpiperidin-4-carboxílico (11A)

Esquema M

Etapa 1. Preparación de 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (M-1).

A una solución de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (67 mg, 0,4 mmol, mezcla de isómeros *cis/trans*, racémica), (2-cloro-6-(trifluorometil) fenil) (4-fluoro-3-yodo)-1H-indazol-1-il) metanona (100 mg, 0,2 mmol), Cs_2CO_3 (209 mg, 0,6 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió pre-catalizador de Pd-Ruphos (20 mg) en atmósfera de N_2 . La

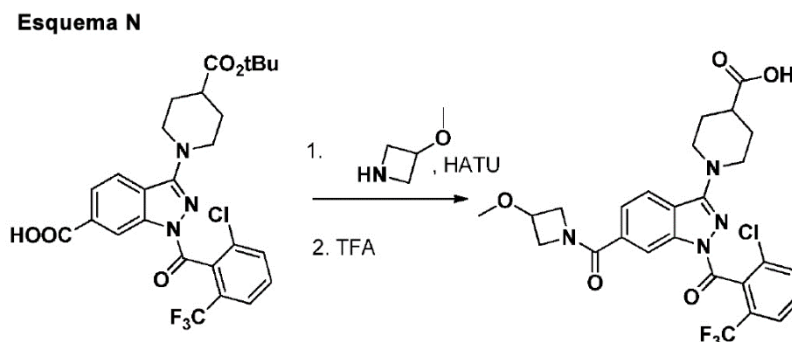
30

mezcla se agitó a 90 °C-100 °C durante toda la noche. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EP:AE = 5:1) para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento: 19 %, mezcla de isómeros *cis/trans*, racémico). LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₀ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 498, encontrado: 498

5 **Etapa 2. Preparación del ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-metilpiperidin-4-carboxílico. (11A)**

A una solución de 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (**M-1**) (40 mg, 80 μmol) en dioxano (1 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadió LiOH (8 mg, 0,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de añadir H₂O (2 ml), la mezcla se ajustó a pH = 1-2 con HCl (ac.) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Acetonitrilo + 0,75% de ácido trifluoroacético en agua) para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento: 77 %, mezcla de isómeros *cis/trans*, racémico) como un sólido blanco. LCMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₈ClF₄N₃O₃ [M + H]⁺: 484, encontrado: 484. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,24-8,35 (1H, m), 7,76-7,84 (2H, m), 7,65-7,73 (2H, m), 7,18 (1H, dd, *J* = 8,8, 10,0 Hz), 3,74 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 3,23 (1H, dd, *J* = 3,52, 6,26 Hz), 2,81-2,94 (1H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 1,89-1,90 (2H, m), 1,61-1,82 (2H, m), 1,05-1,10 (3H, m).

20 **Ejemplo 12A: Preparación del ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(3-metoxi azetidín-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico (12A)**



A un vial se le añadió ácido 3-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperidin-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-6-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol), clorhidrato de 3-metoxiazetidina (16,79 mg, 0,136 mmol), HATU (51,7 mg, 0,136 mmol), DMF (906 μl) y DIPEA (63,3 μl, 0,362 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió TFA (174 μl, 2,265 mmol) a la solución gota a gota y la solución resultante se dejó agitar durante 2 horas adicionales. A continuación, la reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua + 0,10 % de TFA al 50-100 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (19 mg, 37 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₄ClF₃N₄O₅ [M + H]⁺: 565, encontrado: 565. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,45 (sa, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 4,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,6-1,5 (m, 2H).

35 Los siguientes ejemplos mostrados en la **tabla 6** se prepararon siguiendo procedimientos similares descritos para el **ejemplo 12A**, en el **esquema N** que pueden conseguir los expertos en materia de síntesis orgánica a la luz de la presente divulgación.

Tabla 6

| Ej. | Nombre químico | Estructura | LCMS [M + H] ⁺ encontrado |
|-----|---|------------|--------------------------------------|
| 12B | Ácido (S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico | | 563 |
| 12C | Ácido (S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico | | 579 |
| 12D | Ácido (R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico | | 579 |

Ensayos biológicos

5 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de RORgammaT. La activación de la actividad RORgammaT se puede medir utilizando, por ejemplo, el ensayo bioquímico TR-FRET. En dicho ensayo, se puede medir la interacción de péptidos derivados de cofactor con el dominio de unión a ligando (DUL) RORgammaT humano. La técnica TR-FRET es un ensayo de proximidad bioquímico sensible que proporcionará información sobre la interacción de un ligando con el DUL, en presencia de péptidos derivados de cofactor (Zhou et al., *Methods* 25: 54-61, 2001).

10

Para identificar nuevos antagonistas de RORgammaT, se desarrolló un ensayo que emplea la interacción de RORgammaT con su péptido coactivador SRC1_2. Este péptido imita el reclutamiento de coactivadores para RORgammaT a través de su interacción con los motivos LXXLL (SEQ ID NO: 1) (por ejemplo, caja NR) (Xie et al., *J. Immunol.* 175: 3800-09, 2005; Kurebayashi et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 315: 919-27, 2004; Jin et al.,

Mol. Endocrinology 24: 923-29, 2010). El ensayo TR-FRET del dominio de unión a ligando ROR γ se ejecutó según el siguiente protocolo.

5 La proteína ROR γ -DUL marcada con HIS se expresó en células SF9 utilizando un sistema de expresión de baculovirus. La proteína ROR γ -DUL se purificó por cromatografía de glutatión sefarosa. Por separado, las células SF9 que no expresaban ninguna proteína recombinante se lisaron y el lisado se añadió al ROR γ -DUL purificado a 0,25 μ l de lisado (de 10.000 células SF9)/proteína purificada nM. La mezcla se diluyó a continuación en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,0, KCl 50 mM, EDTA 1 mM, DTT 0,1 mM) para obtener una concentración final de ROR γ -DUL de 3 nM en una placa de ensayo de 384 pocillos.

10 Los compuestos a analizar se inyectaron en la placa de ensayo utilizando la tecnología de expulsión de gotas acústicas por el manipulador de líquidos Echo 550 (Labcyte, CA).

15 Se preparó una solución madre de péptido LXXLL biotinilado a partir del coactivador SRC1 (Biotina-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS) (SEQ ID NO: 2) en un tampón de ensayo y se añadió a cada pocillo (concentración final 100 nM). También se añadió una solución de anticuerpo anti-HIS marcado con europio (concentración final 1,25 nM) y estreptavidina conjugada con APC (concentración final 8 nM) a cada pocillo.

20 La mezcla de ensayo final se incubó durante toda la noche a 4 °C y la señal de fluorescencia se midió en un lector de placas Envision: (Filtro de excitación = 340 nm; emisión de APC = 665 nm; emisión de europio = 615 nm; espejo dicróico = D400/D630; tiempo de retardo = 100 μ s, tiempo de integración = 200 μ s). Los valores de CI₅₀ para los compuestos de prueba se calcularon a partir del cociente de la señal de fluorescencia a 665 nm dividido por la señal de fluorescencia a 615 nm.

25 Datos biológicos

La siguiente tabla tabula los datos biológicos divulgados para la presente invención:

| Ejemplos | CI ₅₀ de Fret (nM) |
|----------|-------------------------------|
| 1A | 791 |
| 1B | 886 |
| 1C | 6699 |
| 1D | 24 |
| 1E | 269 |
| 1F | 2469 |
| 1G | 3841 |
| 1H | 6174 |
| 1I | 23 |
| 1J | 7759 |
| 1K | 164 |
| 1L | 306 |
| 1M | 461 |
| 1N | 1259 |
| 1O | 1669 |
| 1P | 5573 |
| 1Q | 7443 |
| 1R | 261 |
| 1S | 317 |
| 2A | 10 |
| 2B | 20 |
| 3A | 4 |
| 3B | 3 |
| 4A | 611 |
| 4B | 15 |
| 5A | 1713 |
| 5B | 6589 |
| 5C | 1421 |
| 5D | 411 |

| | |
|-------------|-----|
| 6A | 2 |
| 6B | 29 |
| 6C | 2 |
| 6D | 51 |
| 7A | 39 |
| 8A | 197 |
| 9A | 2 |
| 9B | 78 |
| 10 A | 92 |
| 11A | 30 |
| 12A | 24 |
| 12B | 139 |
| 12C | 30 |
| 12D | 107 |

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> MERCK SHARP & DOHME CORP.
 5 <120> COMPUESTOS DE 3-AMINOCICLOALQUILO COMO INHIBIDORES DE RORgammaT Y SUS USOS
 <130> 153323289WO1
 <150> PCT/CN2012/080139
 <151> 2012-08-15
 <160> 2
 10 <170> Versión de PatentIn 3.5
 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> péptido SRC1_2
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(3)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
 <400> 1

Leu Xaa Xaa Leu Leu
 1 5

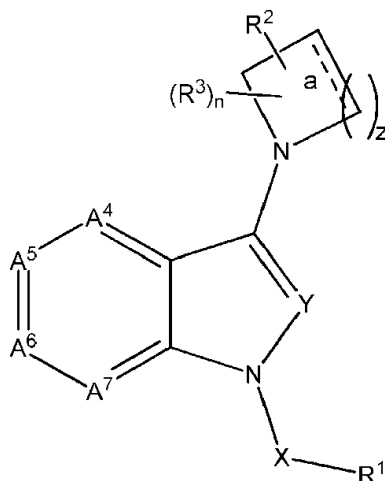
- 25 <210> 2
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> péptido SRC1_2
 <400> 2

Cys Pro Ser Ser His Ser Ser Leu Thr Glu Arg His Lys Ile Leu His
 1 5 10 15

Arg Leu Leu Gln Glu Gly Ser Pro Ser
 20 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



5

I

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde:

a es una ausencia de enlace o un enlace;

10 z es 3, 2 o 1;

X es C(O), CH₂, o CHR^b;

Y es N;

n = 0, 1, 2, 3 o 4;

A⁴ es CR⁴ o N,

15 A⁵ es CR⁵ o N,

A⁶ es CR⁶ o N,

A⁷ es CR⁷ o N,

con la condición de que no más de dos de A⁴-A⁷ puedan ser N;

20 R^b es alquilo (C₁₋₄);

R¹ es

(i) carbociclilo (C₃₋₁₂); o

(ii) un heterociclilo de 4 a 12 miembros,

25

ambos (i) y (ii) opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸;

R² es hidroxycarbonilo, hidroxycarbonil alquilo (C₁₋₁₀), alquilo (C₁₋₁₀)-sulfoxiaminocarbonilo, o carbamoilo;

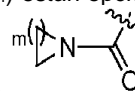
R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C₁₋₃)C(O)O-, fenilo, alquilo (C₁₋₄), oxo o alcoxi (C₁₋₄), donde alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

30 opcionalmente, cuando z es 3, a representa ausencia de enlace y dos grupos R³ están unidos a los dos carbonos que flanquean el átomo de N del anillo de piperidinilo formado cuando z es 3, de modo que los dos grupos R³ se unen para formar un puente de 2 o 3 carbonos con el anillo de piperidinilo para formar un anillo de azabiciclo [3.2.1] octanilo o azabiciclo [3.3.1] nonanilo;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₀₋₁₀)

35 aminocarbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo o amino alquilo (C₁₋₄), donde alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilo (C₀₋₁₀) aminocarbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo y amino alquilo (C₁₋₄) están opcionalmente sustituidos con uno o

más halógenos, hidroxilo o alcoxi (C₁₋₃); o un grupo que tiene la fórmula

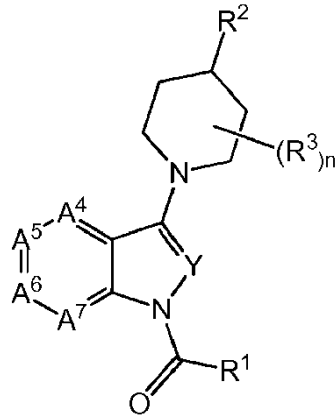


, opcionalmente sustituido con

uno o más de los siguientes: alquilo (C₁₋₁₀), halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃), y donde m es 1, 2, 3 o 4; R⁸ es halógeno, ciano, amino, nitro, hidroxilo, oxo, H₂NC(O)-, alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₅), o alcoxi (C₁₋₃) carbonilo, (di)alquilo (C₁₋₆) aminocarbonilo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

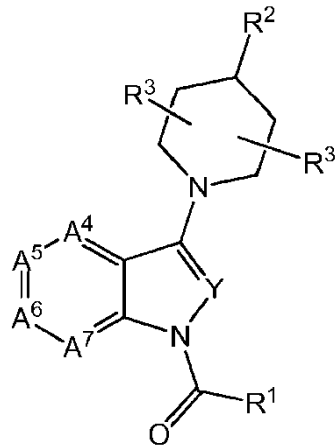
5

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene fórmula la



10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene fórmula Ib

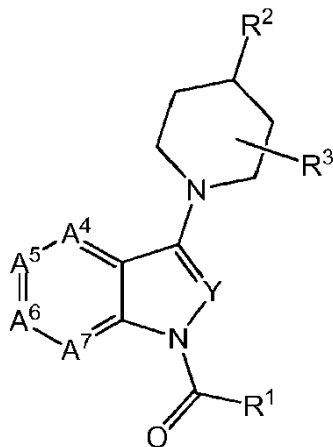


Ib

15

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

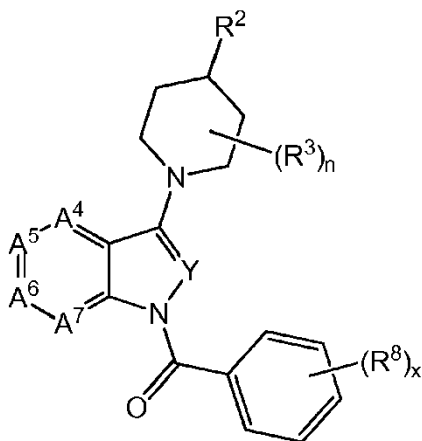
4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene fórmula Ic



Ic

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 5. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene fórmula Id

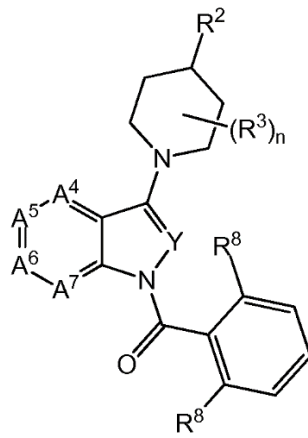


Id

donde x es 1, 2, 3, 4 o 5,

10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

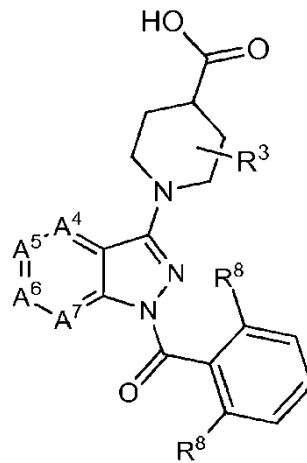
6. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene fórmula le



1e

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

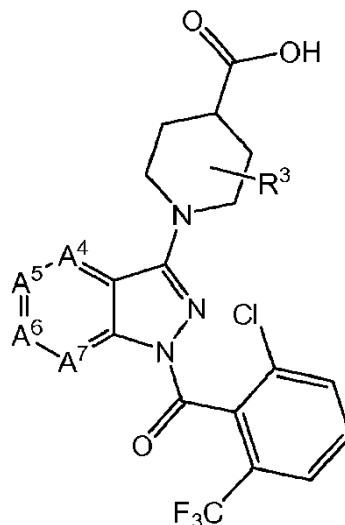
5 7. El compuesto de la reivindicación 6 que tiene fórmula 1f



1f

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 8. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene fórmula 1g



Ig

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 9. El compuesto de la reivindicación 1, donde A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ es (i) CR⁴, CR⁵, CR⁶, CR⁷; o (ii) N, CR⁵, CR⁶, CR⁷.
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R¹ es arilo (C₆₋₁₄), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁸, opcionalmente donde R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁸.
- 10 11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁸; y R² es C(O)OH.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:
- 15 Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
Ácido 8-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxílico;
- 20 Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-3-carboxílico;
Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico;
- 25 Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
Ácido [1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-il] acético;
Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico;
- 30 Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il) piperidin-4-carboxílico;
Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico;
Ácido 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-3-fluoropiperidin-4-carboxílico;
Ácido [1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il) azetidin-3-il] acético;
Ácido 1-[1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il] piperidin-4-carboxílico;
- 35 Ácido 1-[1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-il] piperidin-4-carboxílico;
Ácido 1-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-metil-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;

- Ácido 1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-ciclobutilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
 Ácido (3R, 4S y 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
 Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-metilpiperidin-4-carboxílico;
 5 Ácido 8-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-3-carboxílico;
 Ácido (1R, 5S)-9-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-9-azabicyclo [3.3.1] nonano-3-carboxílico;
 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-etilpiperidin-4-carboxílico;
 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
 10 Ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
 Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
 Ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
 15 Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
 Ácido (3R, 4R y 3S, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico;
 Ácido (3R, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
 Ácido (3S, 4R o 3R, 4S)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
 20 Ácido (3R, 4S o 3S, 4R)-1-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-3-hidroxi-4-metilpiperidin-4-carboxílico;
 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-oxopiperidin-4-carboxílico;
 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-metilpiperidin-4-carboxílico;
 25 Ácido 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(3-metoxi azetidín-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
 Ácido (S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico;
 Ácido (S)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico; y
 Ácido (R)-1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-6-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-il) piperidin-4-carboxílico.

13. Un compuesto seleccionado entre:

- 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-(trifluorometil) piperidin-4-ol;
 35 ácido *cis*-4-[(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il) amino] ciclohexanocarboxílico; y
 1-(1-([2-cloro-6-(trifluorometil) fenil] carbonil)-1H-pirazolo [4,3-b] piridin-3-il)-4-(trifluorometil) piperidin-4-ol.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde opcionalmente la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el receptor huérfano gamma t relacionado con el receptor del ácido retinoico (RORgammaT), donde la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria.

16. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, donde la enfermedad o afección es esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis reumatoide, asma, osteoartritis, enfermedad de Kawasaki, tiroiditis de Hashimoto o leishmaniasis mucosa.