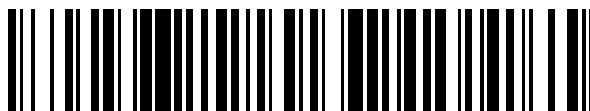


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 713**

51 Int. Cl.:

A61K 31/416 (2006.01) **C07D 209/26** (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2013 PCT/US2013/054902**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028597**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2013 E 13829099 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2884976**

54 Título: **Compuestos de indol e indazol sustituidos con 3-ciclohexenilo y ciclohexilo como inhibidores de RORgammaT y usos de los mismos**

30 Prioridad:

15.08.2012 WO PCT/CN2012/080133

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2020

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;
ZHANG, DONGSHAN;
ANDRESEN, BRIAN;
ANTHONY, NEVILLE;
LAPOINTE, BLAIR y
SCIAMMETTA, NUNZIO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 749 713 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 indol e indazol sustituidos con 3-ciclohexenilo y ciclohexilo como inhibidores de RORgammaT y usos de los mismos

5

Antecedentes de la invención

Tras la activación por las células presentadoras de antígeno, las células T auxiliares no tratadas previamente experimentan expansión clonal y, en última instancia, se diferenciarán en las células T efectoras secretoras de citocinas, tales como los subtipos Th1 y Th2. Se ha identificado un tercer subconjunto efector distinto, que desempeña un papel clave en proporcionar inmunidad a bacterias y hongos en las superficies mucosas (Kastelein y col., Annu. Rev. Immunol. 25:221-242, 2007). Este subconjunto de células T efectoras auxiliares se puede distinguir en función de su capacidad para producir grandes cantidades de IL-17/F, IL-21 e IL-22, y se llama Th17 (Miossec y col., New Eng. J. Med. 2361:888-898, 2009).

15

Los diferentes subconjuntos T auxiliares se caracterizan por la expresión de factores de transcripción maestra específicos de 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 de ácido retinoico (ROR), RORgammaT, se expresa altamente en las células Th17 (He y col., Immunity 9:797-806, 1998). RORgammaT pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas nucleares (Hirose y col., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:1976-1983, 1994). RORgammaT es una forma truncada de RORgamma, que carece de los primeros 21 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 células del linaje linfoide e inductores de tejido linfoide embrionario (Sun y col., Science 288:2369-2372, 2000; Eberl y col., Nat Immunol. 5: 64-73, 2004).

25

Los estudios con ratones knock-in heterocigotos que reemplazan el marco de lectura abierto RORgammaT con GFP (proteína fluorescente verde), revelaron una expresión constitutiva de GFP en aproximadamente el 10 % de las células T CD4+ en la lámina propia (LP) del intestino delgado, coexpresando el Th17 citocinas IL-17/F e IL-22 (Ivanov y col., 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 como resultado una disminución drástica de la expresión de IL-17. Estos resultados se corroboraron aún más mediante la expresión forzada de RORgammaT en células T CD4+ no tratadas previamente, lo que resultó en una inducción de IL-17/F e IL-22 (Ivanov y col., Cell 126:1121-1133, 2006). Los estudios anteriores demuestran la

30

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 Th17 (Yang y col., Immunity 28:29-39, 2008).

Recientemente, se demostró que RORgammaT desempeña un papel crucial en las células linfoides no Th17. En estos estudios, RORgammaT fue de importancia crítica en las células linfoides innatas que expresan las proteínas Thy1, SCA-1 e IL-23R. La interrupción genética de RORgamma en un modelo de colitis de ratón dependiente de estas células linfoides innatas evitó el desarrollo de colitis (Buonocore y col., Nature 464:1371-1375, 2010). Además, se demostró que RORgammaT desempeña un papel crucial en otras células no Th17, tales como los mastocitos (Hueber y col., J. Immunol. 184:3336-3340, 2010). Finalmente, se informó la expresión de RORgammaT y la secreción de citocinas de tipo Th17 para células inductoras de tejido linfoide, células T NK, células NK (Eberl y col., Nat. Immunol. 5:64-73, 2004) y células T gamma-delta (Sutton y col., Nat. Immunol. 31:331-341, 2009; Louten y col., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009), lo que sugiere una función importante para RORgammaT en estos 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 y col., J. Allergy Clin. Immunol. 123:1004-1011, 2009; Annuziati y col., Nat. Rev. Rheumatol. 5:325-331, 2009). Esto se confirmó utilizando varios modelos de enfermedad representativos de enfermedades autoinmunes. La ablación genética del gen RORgamma en ratones evitó el desarrollo de enfermedades autoinmunes experimentales, tales como la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) y la colitis (Ivanov y col., Cell 126:1121-33, 2006; Buonocore y col., Nature 464:1371-1375, 2010).

55

Al ser RORgammaT un mediador crítico en las células Th17 y no Th17, se espera que el antagonismo de la actividad transcripcional de RORgammaT tenga un efecto beneficioso sobre las enfermedades autoinmunes, tales como, pero no limitadas a, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y asma (Annuziati y col., Nat. Rev. Immunol. 5:325-331, 2009; Louten y col., J. Allergy Clin. Immunol. 123: 1004-1011, 2009). El antagonismo de RORgammaT también puede ser beneficioso en otras enfermedades que se caracterizan por niveles aumentados de células Th17 y/o niveles elevados de citocinas distintivas de Th17 tales como IL-17, IL-22 e IL-23. Los ejemplos de dichas enfermedades son la enfermedad de Kawasaki (Jia y col., Clin. Exp.

60

Immunol. 162:131-137, 2010) y la tiroiditis de Hashimoto (Figuroa-Vega y col., J. Clin. *Endocrinol. Metab.* 95:953-62, 2010). Otro ejemplo incluye enfermedades infecciosas, tales como, pero no limitadas a, la leishmaniasis de la mucosa (Boaventura y col., Eur. J. Immunol. 40:2830-2836, 2010). En cada uno de los ejemplos anteriores, la inhibición puede mejorarse mediante la inhibición simultánea de ROR α .

5

Se han indicado compuestos que modulan ROR γ T. Los ejemplos de agonistas incluyen T0901317 y SR1078 (Wang y col., ACS Chem. Biol. 5:1029-1034, 2010). Además, se han indicado antagonistas tales como esteroides 7-oxigenados (Wang y col., J. Biol. Chem. 285:5013-5025, 2009) y compuestos descritos en el documento EP2181710 A1.

10

Numerosos trastornos inmunes e inflamatorios continúan afectando a millones de pacientes en todo el mundo. Aunque se han realizado 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 perjudiciales o eficacia insuficiente. Un trastorno inmune ejemplar que necesita una mejor terapia es la psoriasis. Se han desarrollado diversas terapias en un intento de 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.

15

20 En consecuencia, existe la necesidad de tratamientos mejorados para los trastornos inmunes y los trastornos inflamatorios. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

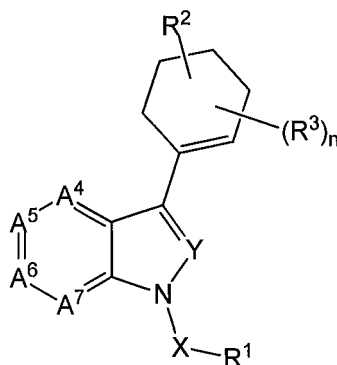
Resumen de la invención

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

30

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula Ix



Ix

35

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es C(O);

40

Y es CH, N, CR^a; n = 0, 1, 2, 3 o 4;

A⁴ es CR⁴o N,

45

A⁵ es CR⁵ o N,

A⁶ es CR⁶ o N,

A⁷ es CR⁷ o N,

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

R^a es alquilo (C₁₋₄);

5

R¹ es

(i) carbociclilo (C₃₋₁₂); o

10 (ii) un heterociclilo de 4 a 12 miembros,

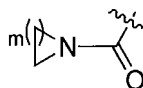
ambos (i) y (ii) opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco R;

R² es hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo (C₁₋₁₀), o carbamoilo;

15

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

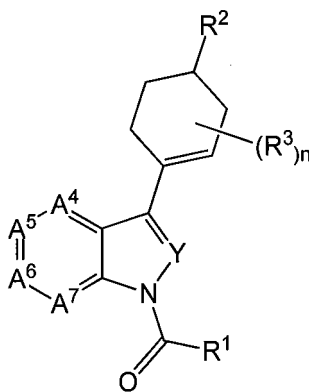
R⁴-R⁷ son independientemente H, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilaminocarbonilo (C₀₋₁₀), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o aminoalquilo (C₁₋₄), donde alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilaminocarbonilo (C₀₋₁₀), (di) alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) y aminoalquilo(C₁₋₄) 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, H₂NC(O)-, alcoxicarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₅), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₃), heterociclilcarbonilo de 4 a 8 miembros, cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₆), aminoalquiloxicarbonilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxicarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₃), heterociclilcarbonilo de 4 a 8 miembros, cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₆), aminoalquiloxicarbonilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con oxo, alquilo (C₁₋₄), hidroxialquilo (C₁₋₃), o uno, dos o tres halógenos.

25

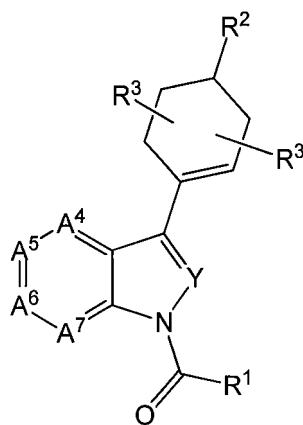
30 En una segunda realización del compuesto que tiene la fórmula Ix hay un compuesto que tiene la fórmula Ia



Ia

35 y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una tercera realización del compuesto que tiene la fórmula Ix hay un compuesto que tiene la fórmula Ib

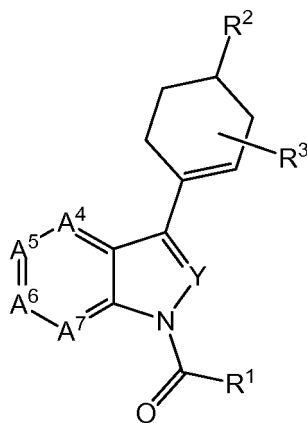


Ib

y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un primer subconjunto de la tercera realización hay un compuesto donde Y es N.

En un segundo subconjunto de la tercera realización hay un compuesto que tiene la fórmula Ic

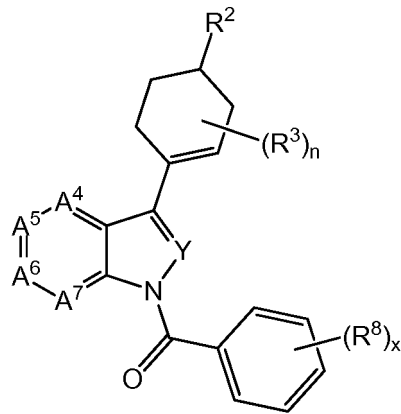


Ic

10

y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo subconjunto de la primera realización hay un compuesto que tiene la fórmula Id

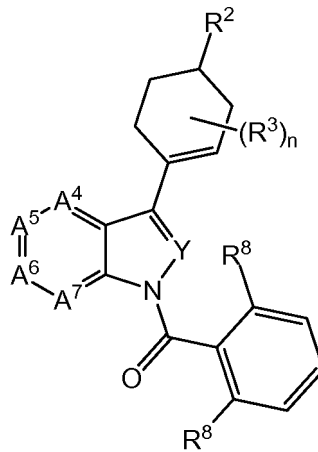


Id

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

5 y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un subconjunto del compuesto que tiene la fórmula Id hay un compuesto que tiene la fórmula Ie

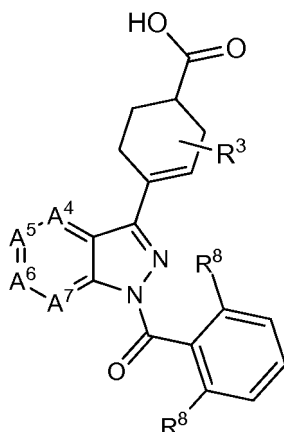


Ie

10

y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

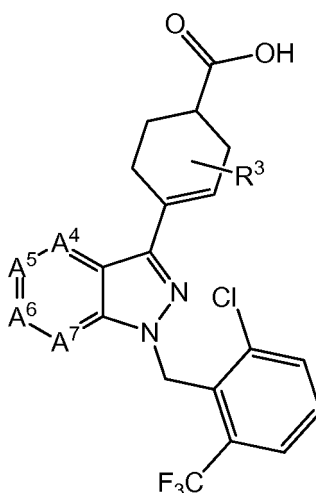
En un subconjunto del compuesto que tiene la fórmula Ie hay un compuesto que tiene la fórmula If



If

y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un subconjunto del compuesto que tiene la fórmula If hay un compuesto que tiene la fórmula Ig



Ig

y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En un tercer subconjunto de la primera realización hay un compuesto donde A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ se seleccionan de entre el grupo que consiste en: (i) CR⁴, CR⁵, CR⁶, CR⁷; (ii) N, CR⁵, CR⁶, CR⁷; (iii) CR⁴, N, CR⁶, CR⁷; (iv) CR⁴, CR⁵, N, CR⁷; (v) CR⁴, CR⁵, CR⁶, N; (vi) N, N, CR⁶, CR⁷; (vii) CR⁴, N, N, CR⁷; (viii) CR⁴, CR⁵, N, N; (ix) N, CR⁵, N, CR⁷; (x) CR⁴, N, CR⁶, N; y (xi) N, CR⁵, CR⁶, N.

15

En un cuarto subconjunto de la primera realización hay un compuesto donde A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ es (i) CR⁴, CR⁵, CR⁶, CR⁷; o (ii) N, CR⁵, CR⁶, CR⁷; e Y es N.

En un quinto subconjunto de la primera realización hay un compuesto donde R1 es (i) cicloalquilo (C₃₋₇) o heterocicloalquilo (C₃₋₅), ambos opcionalmente sustituidos con uno o más de R8, donde R8 se selecciona de entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, H₂NC(O)-, alcoxicarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄) o

20

alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxycarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), 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 de entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, H₂NC(O)-, alcoxycarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxycarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; o (iii) arilo (C₆₋₁₄), está opcionalmente sustituido con uno o más R₈, donde R₈ se selecciona de entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, H₂NC(O)-, alcoxycarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxycarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

10 En un sexto subconjunto de la primera realización hay un 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 de entre halógeno, amino, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos.

15 En un séptimo subconjunto 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 de entre halógeno, amino, ciano, alcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₃), donde alcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

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

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

30 En un décimo subconjunto de la primera realización, R² es C(O)OH.

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

35 La invención también se refiere a aquellos compuestos donde todas las definiciones específicas para A¹, A², A³, A⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, Y, m, n y x y todos los grupos sustituyentes en los diversos aspectos de las invenciones definidas anteriormente se producen en cualquier combinación dentro de la definición del compuesto de fórmula Ix

40 Los ejemplos no limitantes del compuesto de la presente invención incluyen: ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

45 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(2-hidroxietilcarbamoil)1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

50 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;

ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-metilciclohex-3-enocarboxílico;

55 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico; ácido 4-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;

ácido 4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;

60 ácido 4-(1-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

ácido 4-(1-(2-cloro-6-metilbenzoil)-1H-pirazolo [4,3-b]piridina-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

ES 2 749 713 T3

- ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 5 ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;
- 10 ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 15 ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 20 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(ciclopropilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(ciclopropil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 25 ácido 4-(6-(azetidina-1-carbonil)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 30 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 35 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 40 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(2-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(ciclohexil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 45 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(morfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 50 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 55 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-3-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 60 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-2-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 5 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(isopropilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(isopropil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 10 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 15 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-fluoroacetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(piperidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(((1-hidroxi-3-(metilamino)propan-2-il)oxi)carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 20 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 25 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
- 30 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxiciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-hidroxiciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxi-6-metilciclohex-3-enocarboxílico;
- 35 ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetilciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enocarboxílico; y
- 40 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-5-metilciclohex-3-enocarboxílico.

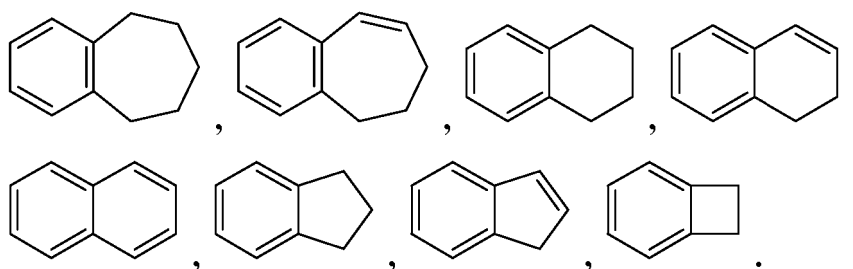
La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado de entre:

- 45 ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxílico;
- ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxílico; y
- ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxílico.
- 50 Los términos utilizados en esta invención tienen su significado habitual y el significado de dichos términos es independiente en cada aparición de los mismos. Sin embargo, y salvo que se indique otra cosa, las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los nombres químicos, los nombres comunes y las estructuras químicas pueden usarse 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
- 55 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 otra cosa. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "fluoroalquilo", "alcoxi" etc.
- Como se usa en esta invención, y a lo largo de esta descripción, se entenderá que los siguientes términos, a menos
- 60 que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

El término "alquilo", como se usa en esta invención, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado con un enlace que tiene el número especificado de átomos de carbono. En

diferentes realizaciones, un grupo alquilo que contiene, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆) o de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C₁-C₃). Los 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. En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo está ramificado.

- 5 A menos que se indique otra cosa, "alquilo" incluye grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal, que incluyen todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C₁-C₆") incluye todos los isómeros de alquilhexilo y alquilpentilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilenos" se refiere a grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y
- 10 lineal, que incluyen todos los isómeros, que tienen el número especificado de carbonos y que tienen dos conexiones terminales 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 del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno; por ejemplo "alcoxi C₁-C₆" incluye -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₅CH₃, y similares.
- 15 A menos que se indique otra cosa específicamente como grupos "no sustituidos" o solamente "sustituidos", los grupos alquilo no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en cada átomo de carbono, con halo, alquilo C₁-C₂₀, CF₃, NH₂, N(alquilo C₁-C₆)₂, NO₂, oxo, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₅), alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (alquilo C₀-C₆)S(O)₀₋₂, (alquilo C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alquilo C₀-C₆)-
- 20 , (alquilo C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, H₂N-C(O)(NH)-, -O(alquilo C₁-C₆)CF₃, (alquilo C₀-C₆)C(O)-, (alquilo C₀-C₆)OC(O)-, (alquilo C₀-C₆)O(alquilo C₁-C₆)-, (alquilo C₀-C₆)C(O)₁₋₂(alquilo C₀-C₆)-, (alquilo C₀-C₆)OC(O)NH-, -NH(alquilo C₁-C₆)NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆)NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₀-C₆)NHSO₂(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heterociclo, heterocicliclalquilo, haloarilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterocicliclalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, cianoheterociclo y ciano-heterocicliclalquilo.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 El término "carbociclo" (y variaciones del mismo, tales como, "carbocíclico" o "carbociclilo") como se usa en esta invención, a menos que se indique otra cosa, se refiere a (i) un anillo monocíclico, saturado o insaturado C₃ a C₃₀ (ii) un sistema de anillo bicíclico saturado o insaturado C₇ a C₁₂. Cada anillo en (ii) está unido mediante un enlace o fusionado (incluido el espirofusionado) al otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que resulte en un compuesto estable.
- 40 Los carbocíclicos saturados forman un subconjunto de carbociclos en los que todo el sistema de anillos (mono o policíclico) está saturado. Los anillos carbocíclicos monocíclicos saturados también se denominan anillos cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc. Los carbociclos bicíclicos fusionados son un
- 45 subconjunto adicional de los carbociclos en los que un sistema de anillo bicíclico C₇ a C₁₀ en el que cada anillo está saturado o insaturado y dos átomos de carbono adyacentes (o en el caso de espirofusionado, un átomo de carbono) son compartidos por cada uno de los anillos en el sistema de anillos. Un carbociclo bicíclico saturado es uno en el que ambos anillos están saturados. Un carbociclo bicíclico insaturado es uno en el que un anillo está insaturado y el otro está insaturado o saturado. A menos que se indique otra cosa, el carbociclo no está sustituido o está sustituido con
- 50 alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, arilo, halógeno, NH₂ o OH. Un subconjunto de los carbociclos bicíclicos insaturados fusionados son aquellos carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo de benceno y el otro anillo está saturado o insaturado, con unión a través de cualquier átomo de carbono que resulte en un compuesto estable. Los ejemplos representativos de este subconjunto incluyen los siguientes:



Los carbociclos aromáticos forman otro subconjunto de los carbociclos. El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos mono y poli-carbocíclicos en los que los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas de polianillo están fusionados o unidos 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 del anillo total especificado; por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

10

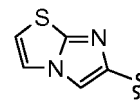
El término "heterociclo" (y variaciones del mismo, tal como "heterocíclico" o "heterociclilo") se refiere ampliamente a (i) un anillo monocíclico estable de 4 a 8 miembros, saturado o insaturado, o (ii) un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros, donde cada anillo en (ii) está unido mediante un enlace o fusionado (incluido espirofusionado) al otro anillo, y cada anillo está saturado o insaturado, y el anillo monocíclico o sistema de anillo bicíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados de entre N, O y S y un equilibrio de átomos de carbono (el anillo monocíclico típicamente contiene al menos un átomo de carbono y los sistemas de anillo típicamente contienen al menos dos átomos de carbono); y donde uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, siempre que la unión resulte en la creación de una estructura estable. A menos que se especifique otra cosa, cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que resulte en una estructura química estable. Los heterocíclicos saturados forman un subconjunto de los heterociclos; es decir, el término "heterocíclico saturado" generalmente se refiere a un heterociclo como se definió anteriormente en el que el sistema de anillo completo (ya sea mono o policíclico) está saturado. La expresión "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 consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de 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-tioxilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahidrotienilo y tetrahidrotiopiranilo.

30

Los heteroaromáticos forman otro subconjunto de los heterociclos; es decir, el término "heteroaromático" (alternativamente "heteroarilo") generalmente se refiere a un heterociclo como se definió anteriormente en el que el sistema de anillo completo (ya sea mono o policíclico) es un sistema de anillo aromático. La expresión "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 de entre N, O y S. En el caso de anillos heteroarilo sustituidos que contienen al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), dichas sustituciones pueden ser aquellas que resultan en la formación de N-óxido. Los 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, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinolinilo,

35

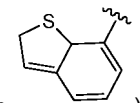
isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolo[3,4-b]piridina, imidazo[2,1-b](1,3)tiazol, (es decir,



), 6-(1-pirrolil)-3-

40

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

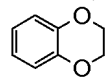


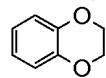
).

45

Otro subconjunto de heterociclos son los heterociclos insaturados en los que uno o ambos anillos son insaturados (siempre que el sistema de anillo completo no sea aromático). Los ejemplos representativos de heterociclos

insaturados incluyen dihidrofurano, dihidrotieno, dihidropirano, dihidroimidazol, indolino, isoindolino, cromano, isocromano, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroafiridinilo, 2,3-dihydrobenzofurano, 1,4-



benzoxazino, 1,3-benzoxazolino, 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxino (es decir, ) y benzo-1,3-dioxolo (es decir,



). En determinados contextos en esta invención,  alternativamente se denomina fenilo que tiene

5 como sustituyente metilendioxi unido a dos átomos de carbono adyacentes. También se incluyen grupos tales como la cromona y la cumarina.

A menos que se indique específicamente otra cosa como grupos no sustituidos o solo sustituidos, los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo (incluyendo fenilo) y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos (también se denominan "opcionalmente sustituidos"). A menos que los sustituyentes se proporcionen específicamente, los sustituyentes para cicloalquilo, cicloalqueno, arilo (incluido fenilo, y como un sustituyente aislado o como parte de un sustituyente tal como en ariloxi y aralquilo), heteroarilo (como un sustituyente aislado o como parte de un sustituyente tal como en heteroariloxi y heteroaralquilo) sustituidos u opcionalmente sustituidos son uno a tres grupos seleccionados independientemente de 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), alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (alquilo C₀-C₆)S(O)₀₋₂, arilo-S(O)₀₋₂, (alquilo C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alqueno 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(alqueno C₁-C₆)-, (alquilo C₀-C₆)C(O)_{1.2}(alqueno 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.

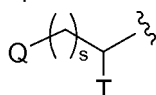
El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (alternativamente denominado flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I)).

25 El término "haloalquilo" significa alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono en el que de uno a todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno.

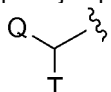
Los términos "aralquilo" y "heteroaralquilo" se refieren a un arilo/heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un alqueno C₁ a C₄.

30 El término "C₀" como se emplea en expresiones tales como "alqueno 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 determinado número de átomos en un grupo es igual a cero, significa que los átomos adyacentes al mismo 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



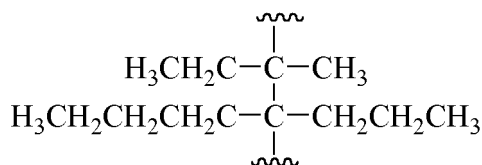
cuando s es cero; o significa que el átomo indicado está ausente; por ejemplo -S(O)₀- significa -S-.

A menos que se indique expresamente otra cosa, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o totalmente insaturado. Por ejemplo, un "carbociclo monocíclico insaturado C₆" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

A menos que se indique expresamente otra cosa, todos los intervalos citados en esta invención 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.

45 Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que represente y describa compuestos de la invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si dichas combinaciones resultan en compuestos estables. Para definiciones de variables que contienen términos que tienen 50 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 caso en el que se produce, y el valor de Rj puede diferir en cada caso en el que se produce. Por ejemplo, si Ri y Rj se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste

en metilo, etilo, propilo y butilo, entonces (CRiRj)2 puede ser



5 El término alquilo (C₁₋₆) como se usa 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, n-pentilo.

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

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

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

20

El término (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) 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 el definido anteriormente. El grupo alquilo preferido es alquilo (C₁₋₄).

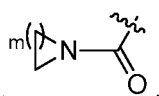
25 El término alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₃) significa un grupo alcoxiaminocarbonilo, cuyo grupo amino está sustituido con un grupo alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono y que tiene el mismo significado que el definido anteriormente.

El término aminoalquiloxycarbonilo (C₁₋₄) significa un grupo aminoalquiloxycarbonilo en el que el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono.

30

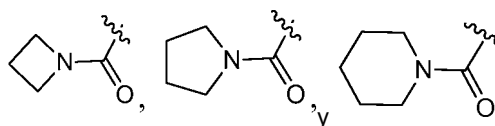
El término cicloalquilo (C₃₋₇) significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren 5-6 átomos de carbono.

35 El término heterocicloalquilo (C₃₋₅) significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 3-5 átomos de carbono, incluidos 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y/o S, que pueden unirse mediante 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, tetrahidropirranilo, morfolinilo y pirrolidinilo.



40

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



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

50 El término heteroarilo (C₂₋₉) significa un grupo aromático que tiene 2-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, como imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo o furilo, pirazolilo, isoxazolilo o 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 estar unido a través de un átomo de carbono o un nitrógeno, si es posible.

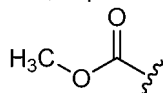
El término arilo (C₆₋₁₄) significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-14 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, antracilo. Son más preferidos los grupos arilo (C₆₋₁₀). El grupo hidrocarburo aromático más preferido es fenilo.

5

Como se usa en esta invención, 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 cualquier número entero. Por ejemplo, "C₁-C₄" tendrán el mismo significado que "C₁₋₄". Además, cuando se refiere 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

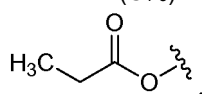
10 significado y será intercambiable con, "R¹".

En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de unión está en el último grupo. Por ejemplo, el



término alcoxycarbonilo (C₁₋₃) se refiere a, por ejemplo

, y el término alquylcarboniloxi (C₁₋₄) se refiere a,



por ejemplo

15

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo/átomos designado/s es/son reemplazados 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 resulta en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son aceptables solo si dichas combinaciones resultan en compuestos estables. "Compuesto estable" o "estructura estable" se define como un compuesto o estructura que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento con un grado de pureza adecuado a partir de una mezcla de reacción y ser formulado como un agente terapéutico eficaz. En consecuencia, el término "uno o más" cuando se refiere a un sustituyente y/o variable significa que uno o más hidrógenos en el átomo/átomos designado/s es/son reemplazados 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

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

30 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.

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

35

El término "cantidad efectiva", como se usa en esta invención, se refiere a una cantidad del compuesto de fórmula (Ix) y/o un agente terapéutico adicional, o una composición del mismo, que es eficaz para producir el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor 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, como cantidad efectiva puede referirse a cada agente individual o a la combinación como un todo, donde las cantidades de todos los agentes administrados son juntas efectivas, pero donde el agente componente de la combinación puede no estar presente individualmente en una cantidad efectiva.

40

45 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.

Cabe señalar que se supone que cualquier carbono, así como un heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas de esta invención, tienen el número suficiente de átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

50

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

Isómeros ópticos- Diastereómeros- Isómeros geométricos- Tautómeros

55

Los compuestos de fórmula Ix pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (Ix),

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_x) incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

5

Los compuestos descritos en esta invención pueden contener un centro asimétrico y, por tanto, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles tales como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereómeros. La fórmula I_x anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmula I_x y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los pares diastereoisoméricos de enantiómeros pueden separarse mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada 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 quirál. Además, cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de fórmula general I_x puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

20 Cuando los compuestos descritos en esta invención contienen enlaces dobles olefínicos, a menos que se especifique otra cosa, dichos enlaces dobles deben incluir los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en esta invención pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Dichos compuestos se denominan tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo -CH₂C(O)- (grupos ceto) pueden experimentar tautomería para formar grupos hidroxilo -CH=C(OH)- (formas enol). Ambas formas ceto y 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 sobre la base a sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quirál tal como un alcohol quirál o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de fórmula (I_x) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quirál.

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

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluidos los de las sales y solvatos), tales como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluidas las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y 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 pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, 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 IUPAC 1974.

50

Sales

La expresión "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 dichas bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (ico y oso), potasio, sodio, cinc y sales similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales preparadas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias derivadas de fuentes naturales y sintéticas. Las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitlohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina,

60

piperidina, resinas poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

5 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. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isotiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mútrico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

10 Los compuestos de fórmula Ix pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula Ix en esta invención se entiende que incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa.

15 La expresión sal farmacéuticamente aceptable representa aquellas sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, 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 con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento final y la purificación 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 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 hacerse 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 Ix.

30 Como se usa en esta invención, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (es decir, un compuesto de fórmula Ix) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un disolvente que no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, 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.

35 Los compuestos de la invención pueden formar hidratos o solvatos. Los expertos en la materia saben que los compuestos cargados forman especies hidratadas cuando se liofilizan con agua, o forman especies solvatadas cuando se concentran en una solución con un disolvente orgánico adecuado. 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 abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. "Solvato" también puede significar una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos solubles en fase de solución y aislables.

45 Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato donde la molécula de disolvente es H₂O.

Profármacos

50 La presente descripción incluye dentro de su alcance el uso de profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que son fáciles de convertir *in vivo* en el compuesto requerido. Por tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente descripción, el término "administrar" abarcará el tratamiento de las diversas afecciones descritas con un compuesto de fórmula Ix o con un compuesto que puede no ser un compuesto de fórmula Ix, pero que se convierte en un compuesto de fórmula Ix *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.

60 El término "profármaco" significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de fórmula Ix o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede producirse por diversos mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tal como, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. T. Higuchi y W. Stella proporcionan un análisis sobre los profármacos y el uso de profármacos "Prodrugs as Novel Delivery Systems" vol. 14 de la Serie del Simposio ACS, 1987; y en

Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Asociación Farmacéutica Americana y Pergamon Press, 1987.

Isótopos

5

En los compuestos de fórmula genérica Ix, los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales, 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 de masa diferente de la masa atómica. o número de masa predominantemente encontrado en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula genérica Ix. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (¹H) y deuterio (²H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento del deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tal como aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como estándar para la caracterización de muestras biológicas. A la luz de la presente descripción, los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la fórmula Ix genérica pueden prepararse sin experimentación indebida por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y ejemplos en esta invención usando los reactivos e intermedios enriquecidos isotópicamente adecuados.

Utilidades

20

Los compuestos de la presente invención alteran la interacción de las proteínas correguladoras con el receptor huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico gamma t (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 que la inhibición de RORgammaT es deseable, tal como las enfermedades y trastornos autoinmunes e inflamatorios.

25

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en terapia.

Un aspecto adicional de la invención reside en un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RORgammaT o afecciones mediadas por RORgammaT.

30

Otro aspecto de la invención reside en un compuesto según la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, en particular aquellas enfermedades en las que las células Th17 y las células no Th17, que expresan citocinas distintivas de Th17, desempeñan un papel destacado. Estas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la espondilitis anquilosante y la esclerosis múltiple.

35

En otro aspecto, los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las que las células Th17 y/o las células no Th17, que expresan citocinas distintivas de Th17, desempeñan un papel destacado, tal como, pero no se limita a, enfermedades respiratorias, osteoartritis y asma. Además, los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas en las que las células Th17 y/o las células no Th17, que expresan citocinas distintivas de Th17, desempeñan un papel destacado, tal como, pero no se limita a, leishmaniasis de la mucosa.

40

Los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de otras enfermedades en las que las células Th17 y/o las células no Th17, que expresan citocinas distintivas de Th17, desempeñan un papel destacado, tal como, pero no se limita a, la enfermedad de Kawasaki y la tiroiditis de Hashimoto.

50

En un aspecto, la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria. La enfermedad o afección incluye, pero no se limita a, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis reumatoide, asma, osteoartritis, enfermedad de Kawasaki, tiroiditis de Hashimoto o leishmaniasis de la mucosa.

55

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

60

En otro aspecto, los compuestos según la invención pueden usarse para tratar o impedir la psoriasis.

En otro aspecto más, los compuestos según la invención pueden usarse para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal.

Vía de administración/Dosificación

- 5 Los compuestos de esta invención pueden administrarse para el tratamiento o prevención de afecciones, enfermedades y dolencias según la invención por cualquier medio que efectúe el contacto del compuesto de principio activo con el sitio de acción en el cuerpo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, tópica, incluyendo transdérmica, ocular, bucal, intranasal, inhalación, intravaginal, rectal, intracisternal y parenteral. El término "parenteral", como se usa en esta invención, se refiere a modos de administración que incluyen inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraesternal e intraperitoneal. Para el objetivo de esta descripción, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye mamíferos y aves.
- 10
- 15 Los compuestos pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para su uso junto 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 sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.
- 20 La dosificación administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del receptor, la extensión de la enfermedad, el tipo de tratamiento simultáneo, si corresponde, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Por lo general, una dosificación diaria de compuesto de principio activo será de aproximadamente 1,0-2000 miligramos por día. Normalmente, de 10 a 500 miligramos por día en una o más aplicaciones es efectivo para obtener los resultados deseados. Estas dosificaciones 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.
- 25

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

30

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

- 35 Para la administración por vía parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede presentarse en envases de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, líquidos de inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales sellados y ampollas, y también puede almacenarse en una condición de liofilización (liofilizadas) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, antes de su uso.
- 40 Mezclado con dichos auxiliares farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe en la referencia estándar, Gennaro, AR y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, véase especialmente la parte 5: fabricación farmacéutica), el agente activo puede comprimirse en unidades de dosificación sólidas, tales 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 pulverizador, por ejemplo, un pulverizador nasal.
- 45

Para fabricar unidades de dosificación sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los vehículos adecuados con los que el agente activo de la invención se puede administrar como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas. Para la administración por vía parenteral, pueden usarse suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

50

55

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención 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(los) principio(s) activo(s) y el(los) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que forman el vehículo, así como cualquier

60

producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación 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 obtenida mezclando un compuesto de la invención, principio(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la fórmula Ix (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica y parenteral (incluida la administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales el principio activo se va a administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

El principio activo puede administrarse por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, trociscos, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. El principio activo también se puede administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que también pueden usarse para administrar el principio activo como una pomada, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para la administración tópica, como una solución oftálmica o formación de suspensión, es decir, gotas para los ojos, para la administración ocular, como un aerosol o composición en polvo para la inhalación o la administración intranasal, o como una crema, pomada, aerosol o supositorio para la administración rectal o vaginal.

Las cápsulas de gelatina contienen el principio 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 con azúcar o con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o tener un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

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

En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizadores adecuados. También se utilizan ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, un texto de referencia estándar en este campo.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la presente invención pueden suministrarse convenientemente en forma de presentación en aerosol a partir de envases presurizados o nebulizadores. Los compuestos también pueden suministrarse como polvos que pueden formularse y la composición de polvo puede inhalarse con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo de insuflación. El sistema de suministro preferido para la inhalación es un aerosol de inhalación de dosis medida (MDI), que puede formularse como una suspensión o solución de un compuesto de la invención en propulsores adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos.

Para la administración ocular, se puede formular una preparación oftálmica con una solución o suspensión porcentual adecuada de los compuestos de la invención en un vehículo oftálmico adecuado, 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 las regiones corneal e interna del ojo.

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 una gran cantidad de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura estándar de dos piezas, cada una con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6

miligramos de estearato de magnesio.

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

Una gran cantidad de comprimidos se preparan mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación sea de 100 miligramos de principio 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 lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos adecuados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

Se prepara una composición parenteral adecuada para la administración por inyección agitando 1,5 % en peso de principio activo en 10 % en volumen de propilenglicol. La solución se enrasa con agua para inyección y se esteriliza.

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada 5 mililitros contengan 100 miligramos de principio activo finamente dividido, 100 miligramos de carboximetilcelulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato de sodio, 1,0 gramos de solución de sorbitol, USP y 0,025 mililitros de vainillina.

Las mismas formas de dosificación se pueden usar generalmente cuando los compuestos de esta invención se administran por etapas o junto con otro agente terapéutico. Cuando los fármacos se administran en combinación física, la forma de dosificación y la vía de administración deben seleccionarse dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. Por tanto, se entiende que el término administración conjunta incluye la administración de los dos agentes conjunta o secuencialmente, o como alternativa, como una combinación 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 "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los destinatarios de los mismos.

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

La dosis exacta y el régimen de administración del principio activo, o una composición farmacéutica del mismo, pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración y la edad y el estado del sujeto individual al que se administrará el medicamento.

En general, la administración parenteral requiere dosificaciones más bajas que otros procedimientos de administración que dependen más de la absorción. Sin embargo, una dosificación para seres humanos contiene preferentemente 0,0001-100 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una dosis o como subdosis múltiples administradas a intervalos adecuados durante todo el día.

La dosificación y el régimen de administración pueden diferir entre un receptor femenino y otro masculino.

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención, y sus sales y solvatos, y 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 inadecuada de la ruta de IL-17. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden, por tanto, la administración de al menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo.

El(los) compuesto(s) de la invención y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de el(los) compuesto(s) de la invención y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante, LES, uveítis, dermatitis atópica, EPOC, asma y rinitis alérgica, un compuesto de la invención 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, bucilamina, actarit, mizoribina,

lobenzarit, ciclesonida, hidroxycloquin, d-penicilamina, aurotiomalato, auranofina u oro parenteral u oral, ciclofosfamida, inhibidores de Lymphostat-B, BAFF/APRIL e CTLA-4-Ig o miméticos de los mismos; (5) inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP); (6) antagonista del receptor LTD4; (7) inhibidor de PDE4; (8) antagonistas del receptor antihistamínico H1; (9) agonista de adrenoceptor α_1 y α_2 ; (10) agentes anticolinérgicos; (11) agonistas de β -adrenoceptor; (12) mimético del factor de crecimiento tipo insulina tipo I (IGF-1); (13) glucocorticosteroides; (14) inhibidores de quinasas tales como inhibidores de las Janus quinasas (JAK 1 y/o JAK2 y/o JAK 3 y/o TYK2), p38 MAPK e IKK2; (15) biología dirigida a células B tales como rituximab; (16) moduladores de coestimulación selectiva tal como abatacept; (17) inhibidores de interleucina, tales 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.

Para un experto en la materia, estará claro que, cuando sea adecuado, el(los) otro(s) ingrediente(s) terapéutico(s) pueden usarse en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea adecuado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

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

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

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también comprenden al menos un agente terapéuticamente activo adicional, además del compuesto de la invención.

La invención incluye además un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más fármacos diferentes.

Procedimientos de síntesis

Los procedimientos 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 descripción. Los ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención y, como tales, no deben considerarse como limitantes de la invención establecida en las reivindicaciones adjuntas a la misma. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se definieron anteriormente.

Todos los productos finales de fórmula I fueron analizados por RMN y/o LCMS. Los intermedios se analizaron por RMN y/o TLC y/o LCMS. La mayoría de los compuestos se purificaron por HPLC de fase inversa, MPLC de gel de sílice, recristalización y/o agitación (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 a título ilustrativo.

Las abreviaturas usadas en esta invención son las siguientes: EtOAc:acetato de etilo; PE:éter de petróleo; EA:acetato de etilo; DCM:dicloro metano; Dppf:1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;

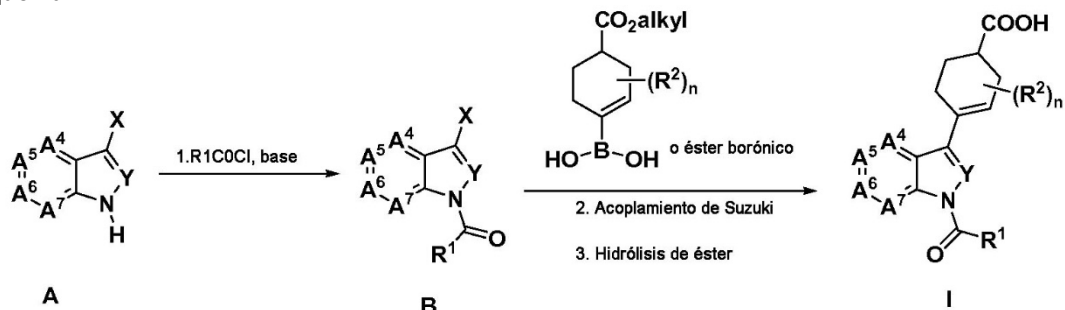
AcOH:ácido acético; DMAC:N,N-dimetilacetamida; Pd(PPh₃)₄:

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); Pd(dppf)Ch:[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); AC₂O:anhídrido acético; LiHMDS:bis(trimetilsilil)amida de litio; PhNTf₂:N-feni-bis(trifluorometanosulfonimida); S-phos:2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo X-phos:2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenil; CPME:ciclopentil metil éter; DMAP:4-dimetilaminopiridina; TEA:triethylamina; THF:tetrahidrofurano; PYAOP:hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio.

El esquema 1 ilustra un procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula I. A partir del haluro A, la N-acilación con ácidos carboxílicos o cloruro de ácido en presencia de base condujo a la formación del compuesto

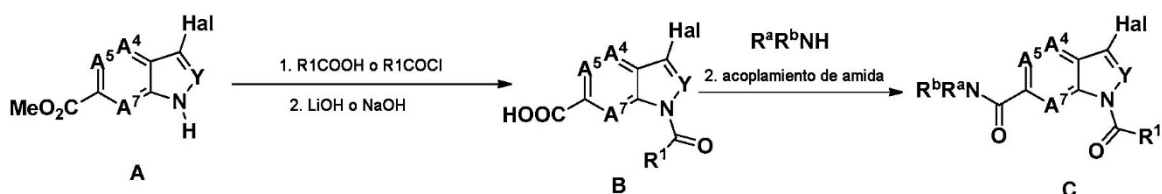
B. El posterior acoplamiento de Suzuki seguido de hidrólisis del éster proporcionó el compuesto final. En determinados casos, la hidrólisis del éster se produjo bajo la condición de acoplamiento de Suzuki y condujo a la formación del producto final dentro de un recipiente.

5 **Esquema 1**



El esquema 2 ilustra un procedimiento 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 la hidrólisis del éster dio el intermedio **B**. El acoplamiento de amida estándar proporcionó el intermedio **C**. El posterior acoplamiento de Suzuki seguido de la hidrólisis del éster condujo a la formación del producto final **I**.

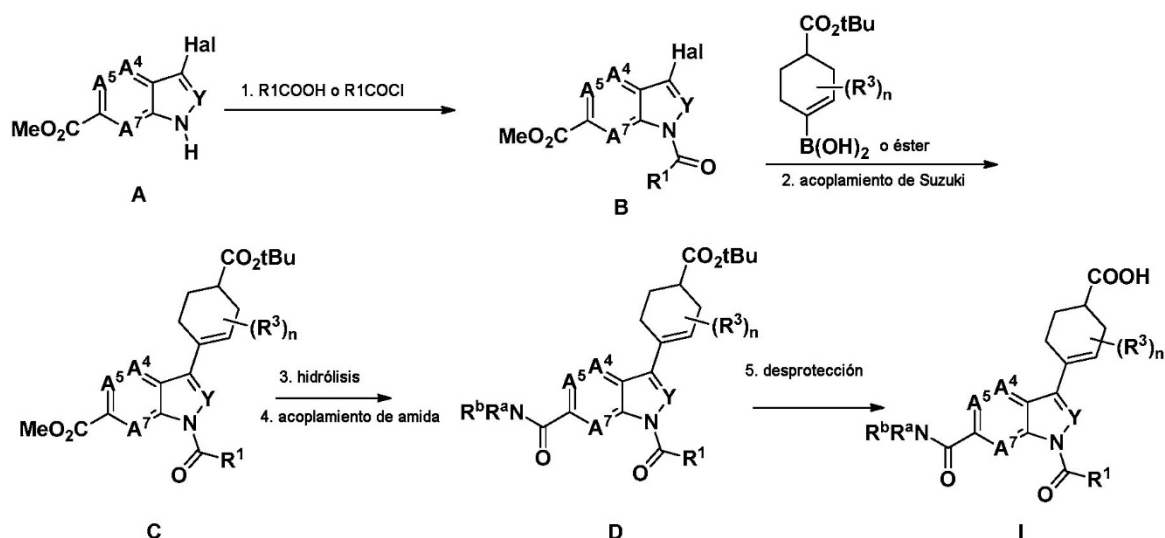
ESQUEMA 2



15

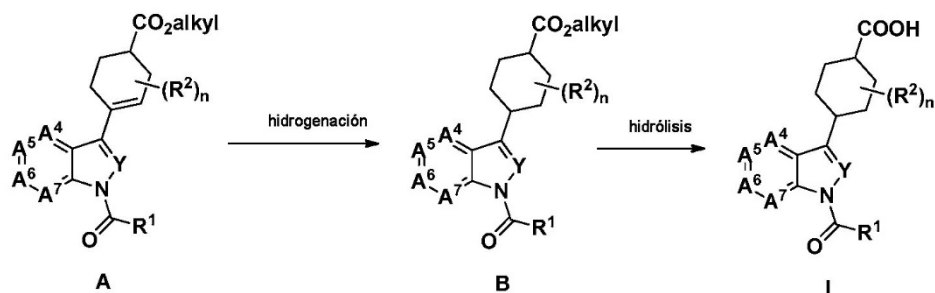
El esquema 3 ilustra un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula **I** que contienen un resto amida en la posición **A⁶**. Partiendo del haluro **A**, la N-acilación seguida del acoplamiento de Suzuki dio el intermedio **C**. La hidrólisis selectiva del éster y el posterior acoplamiento de la amida condujeron a la formación del compuesto **D**. La eliminación final de *t*-Bu en condiciones ácidas dio el producto deseado **I**.

ESQUEMA 3



El esquema 4 ilustra un procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula I que contienen un motivo ciclohexilo en lugar de ciclohexenilo. Partiendo del haluro A, que puede obtenerse siguiendo los procedimientos 5 descritos anteriormente, la hidrogenación condujo a la formación de ciclohexilo saturado intermedio B. La hidrólisis del éster dio el producto deseado I.

Esquema 4

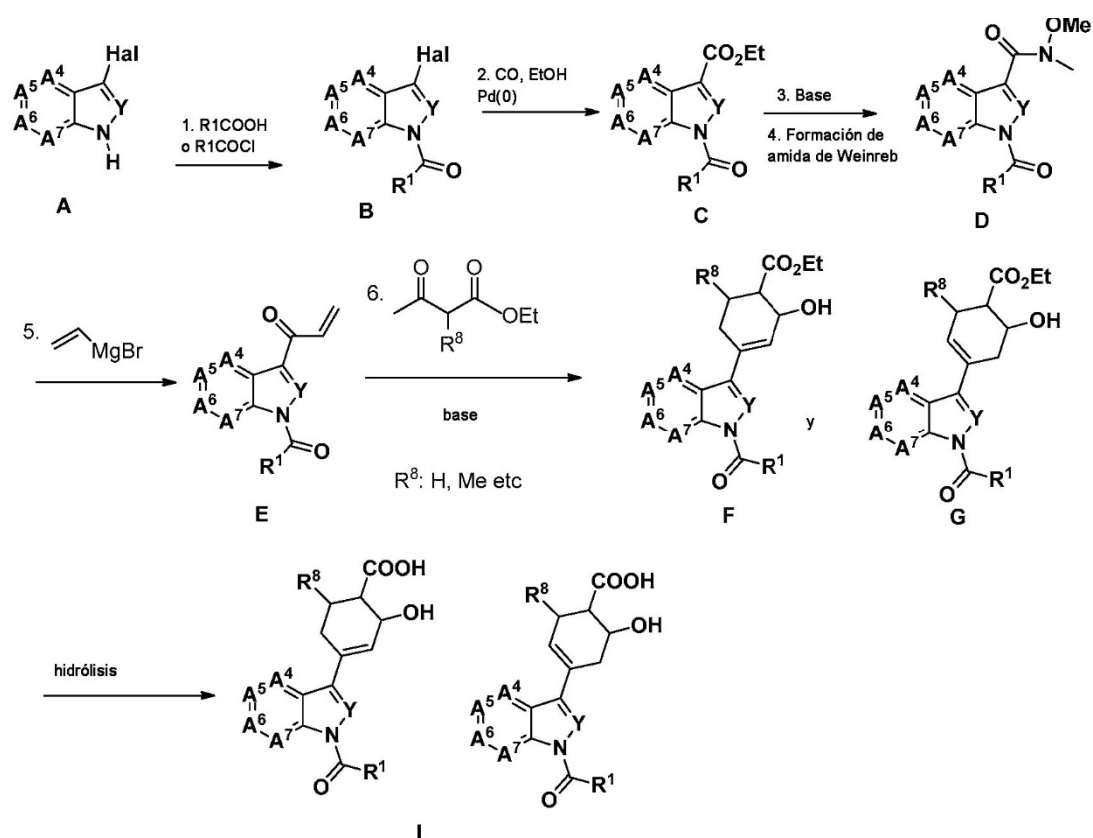


10

El esquema 5 ilustra un procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula I que a menudo son más difíciles de acceder en comparación con los de los procedimientos generales descritos anteriormente. La N-acilación seguida de carbonilación dio el intermedio C. La hidrólisis del éster, la formación de Weinreb y la adición de vinilo Grignard condujeron a la formación del intermedio clave E. La condensación con éster de β-cetona proporcionó dos isómeros de región F y G. La hidrólisis final del éster dio el producto final I. Los análogos de ciclohexilo saturado correspondientes también se pueden obtener a partir del intermedio F o G por hidrogenación e hidrólisis del éster.

Esquema 5



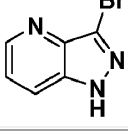
20



MATERIALES DISPONIBLES EN EL MERCADO/PREVIAMENTE DESCRITOS

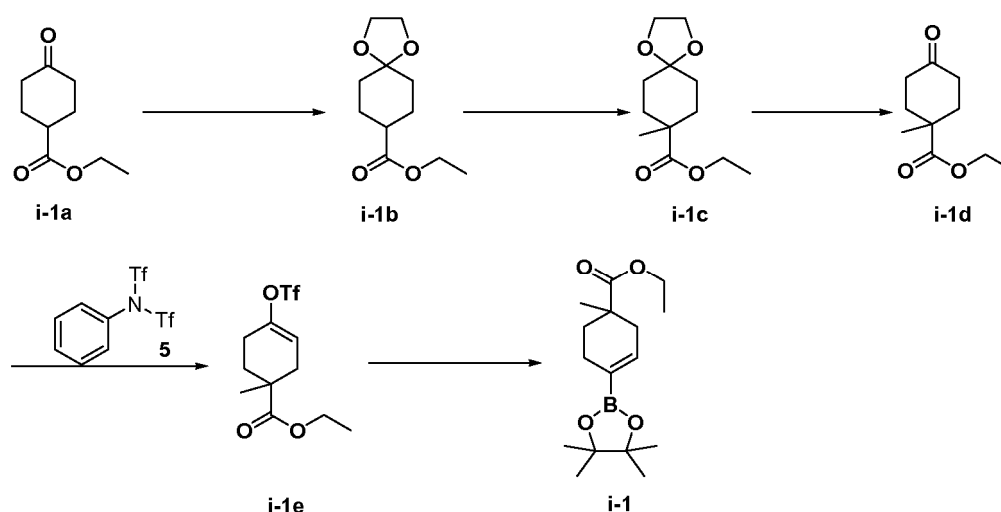
5 La siguiente tabla enumera fuentes comerciales y rutas sintéticas descritas anteriormente para materiales químicos empleados en la síntesis de intermedios y que pueden usarse en la síntesis de ejemplos de la presente invención. La lista no pretende ser exhaustiva, exclusiva o limitante de ninguna manera.

Estructura	Fuente
	LabPartner
	Aldrich
	Aldrich

Estructura	Fuente
	Oakwood
	Aldrich
	Frontier

Intermedios

Ejemplo i-1: Preparación de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (i-1).

Esquema i-1

10

Etapla 1. Preparación del éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (i-1b).

Una mezcla de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (**i-1a**) (5,0 g, 29,41 mmol), etano-1,2-diol (7,30 g, 117,65 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,51 g, 2,94 mmol) en tolueno (50 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (50 ml), luego salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₈O₄ [M+H]⁺:215, hallado:215.

20 Etapla 2. Preparación de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (i-1c).

Una mezcla de éster etílico del ácido 1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (**i-1b**) (4,0 g, 18,69 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona y se añadió gota a gota LiHMDS (28 ml, 28,0 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se añadió CH₃I (5,3 g, 37,38 mmol) gota a gota. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y la agitación continuó durante la noche. Se añadió solución saturada de NH₄Cl (50 ml) para apagar la reacción y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) calculado para C₁₂H₂₀O₄ [M+H]⁺:229, hallado:229.

Etapa 3. Preparación de 1-metil-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (i-1d).

- 5 Una mezcla de 8-metil-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (**i-1c**) (2,0 g, 8,77 mmol) en acetona (20 ml) y H₂SO₄ 1 N (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10 LCMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₆O₃ [M+H]⁺:185, hallado:185.

Etapa 4. Preparación de 1-metil-4-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (i-1e).

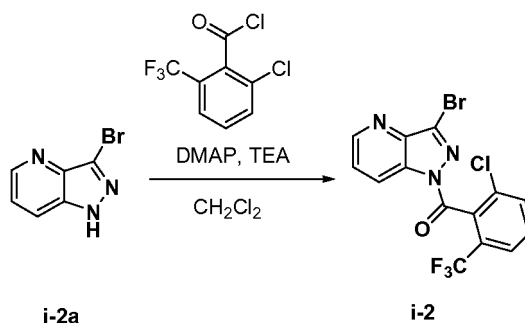
- 15 Una mezcla de 1-metil-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (**i-1d**) (3,0 g, 16,3 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco-acetona y se añadió gota a gota LiHMDS (18 ml, 17,9 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota una solución de trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida **5** (5,37 g, 14,7 mmol) en THF anhidro (20 ml). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 h. Se añadió solución saturada de NH₄Cl (50 ml) para apagar la reacción y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
- 20 con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (PE:EA 100:1) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₅F₃O₅S [M+H]⁺:317, hallado:317;

Etapa 5. Preparación de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (i-1).

- Una mezcla de 1-metil-4-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (**i-1e**) (2,7 g, 8,54 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,39 g, 9,40 mmol), KOAc (2,51 g, 25,62 mmol), dppf (0,31 g, 0,56 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,31 g, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura
- 30 durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con 100 ml de agua. 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 Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE:EA 100:1) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) calculado para C₁₆H₂₇BO₄ [M+H]⁺:295, hallado:295;

Ejemplo i-2: Preparación de 3-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

Esquema i-2



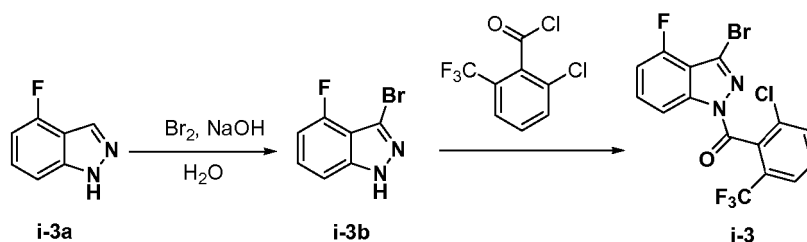
40

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

- A un matraz se le añadió 3-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (**i-2a**) (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 se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. 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, hallado:406.
- 50

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

Esquema i-3



5

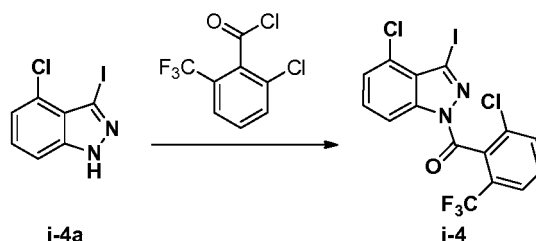
Etapa 1: Preparación de 3-bromo-4-fluoro-1H-indazol (i-3b). A una suspensión de 4-fluoro-1H-indazol (**i-3a**) (5 g, 36,8 mmol) en solución de hidróxido de sodio 2M (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de bromo (5,8 g, 36,8 mmol) en solución de hidróxido de sodio 2 M (60 ml). La 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).
 10 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 5,47g del producto. Rendimiento 69 %. LCMS (ESI) calculado para C₇H₄BrFN₂ [M+H]⁺:215, hallado:215.

Etapa 2: Preparación de (3-bromo-4-fluoro-1H-indazol-1-yl)(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)metanona (i-3). A un matraz se le añadió 3-bromo-4-fluoro-1H-indazol (**i-3b**) (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) y TEA (3,02 g, 29,8 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (petróleo/EtOAc 5/1) para proporcionar 2,8 g (45%) del compuesto del título. LCMS (ESI)
 20 calculado para C₁₅H₆BrClF₄N₂O [M+H]⁺:421, hallado:421.

Ejemplo i-4: (4-cloro-3-yodo-1H-indazol-1-yl)(2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)metanona

Esquema i-4

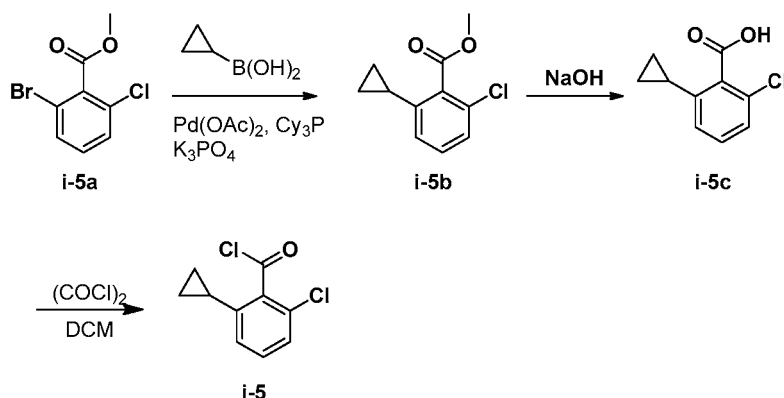
25



A un matraz se le añadió 4-cloro-3-yodo-1H-indazol (**i-4a**) (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 la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró 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,
 30 hallado:484,8.
 35

Ejemplo i-5: Preparación de ácido 2-cloro-6-ciclopropilbenzoico

Esquema i-5



Etapa 1. Preparación de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoato de metilo (i-5b).

5 2-bromo-6-clorobenzoato de metilo (**i-5a**) (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) se mezclaron en tolueno (20 ml) y H₂O (2,5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄,

10 Etapa 2. Preparación de ácido 2-cloro-6-ciclopropilbenzoico (i-5c).

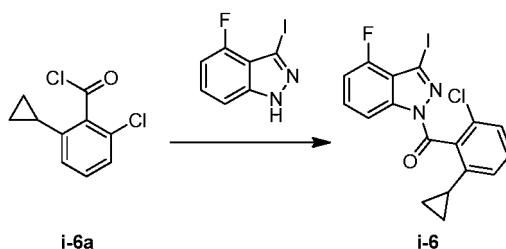
Se añadió NaOH (380 mg, 9,5 mmol) a una solución de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoato (**i-5b**) (200 mg, 0,95 mmol) en EtOH (15 ml) y H₂O (6 ml). La solución resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se acidificó con HCl diluido a pH=2-3. La mezcla se extrajo con EA (50 ml). La 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, hallado:197.

Etapa 3. Preparación de cloruro de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoilo (i-5).

20 A una solución de ácido 2-cloro-6-ciclopropilbenzoico (**i-5c**) (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 la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad. El residuo se destiló a presión reducida para proporcionar 12 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₀H₈Cl₂O [M+H]⁺:215, hallado:215.

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

Esquema i-6

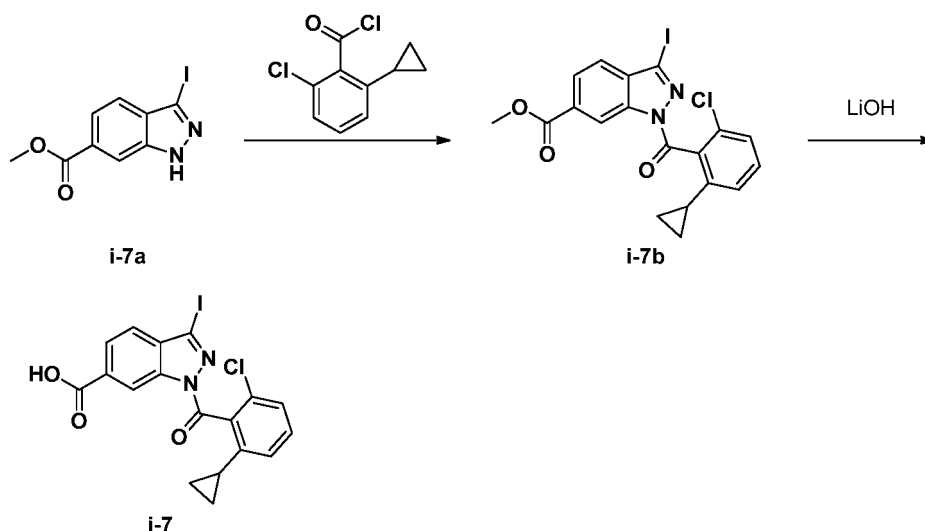


30

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) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla una solución de cloruro de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoilo (**i-6a**) (1 g, 4,65 mmol) en THF anhidro (20 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, y se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar 1,7 g (86,3 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₁ClFIN₂O [M+H]⁺:441, hallado:441.

40 Ejemplo i-7: Preparación de ácido 1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxílico

Esquema i-7



5

Etapa 1: Preparación de 1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato (i-7b).

A un matraz se le añadió 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-7a**) (1,5 g, 4,97 mmol), TEA (1,730 ml, 12,41 mmol), DMAP (0,061 g, 0,497 mmol) y DCM (9,93 ml). A la solución se le añadió una solución de cloruro de 2-cloro-6-ciclopropilbenzoilo (1,282 g, 5,96 mmol) en DCM (9,93 ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. Las capas acuosas se volvieron a extraer una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10-75 %) para dar el producto del título en forma de un sólido incoloro. (2,06 g, 87 %) LCMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₄ClIIN₂O₃ [M+H]⁺:480,9, hallado:480,9.

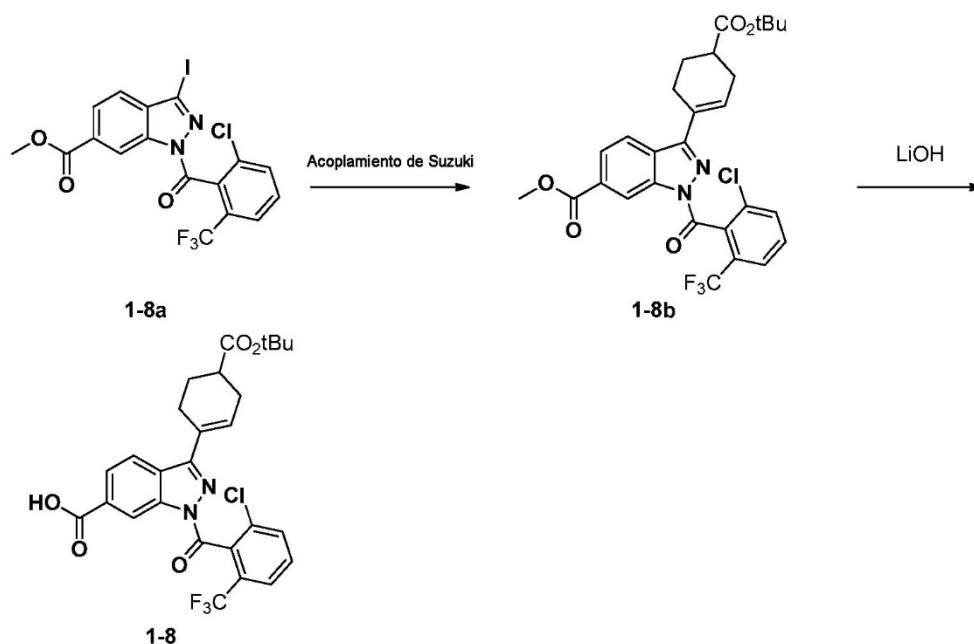
Etapa 2: Preparación de ácido 1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxílico (i-7).

A un vial se le añadió 1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-7b**) (1,1 g, 2,288 mmol), hidróxido de litio (1,096 g, 45,8 mmol), THF (3,81 ml) y agua (3,81 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche.

La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc hexano 0-100 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (889 mg, 83 %) LCMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₂ClIIN₂O₃ [M+H]⁺: 466,9, hallado:466,9.

Ejemplo i-8: Preparación de ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-6-carboxílico

30 Esquema i-8



Etapa 1: 3-(4-(terc-butoxicarbonil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluoro metil) benzoil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (i -8b).

5

A un vial de reacción de microondas se le añadió 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1 g, 1,97 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro lan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (0,91 g, 2,95 mmol), THF (9,8 ml), y Na_2CO_3 2 M (2,95 ml, 5,90 mmol). La mezcla se desgasicó por burbujeo de N_2 durante 5 minutos. Se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) dicloruro de diclorometano (0,16 g, 0,20 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarápida (0- 50 % EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0,8 g, 72 %). LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:563, hallado:563.

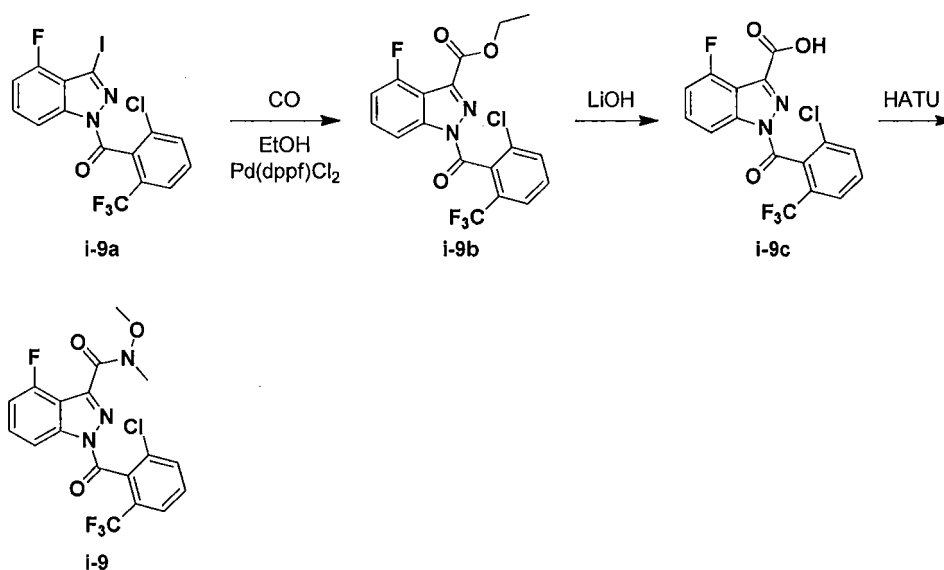
15 Etapa 2: Preparación de ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-6-carboxílico (i-8).

A una solución de 3-(4-(terc-butoxicarbonil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**i-8b**) (0,8 g, 1,421 mmol) en THF (10,66 ml)/MeOH (3,55 ml) se le añadió una solución de LiOH (1 M, 2,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se acidificó con HCl 2 N a pH 3-4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto se utilizó sin purificación. LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:549, hallado:549.

Ejemplo i-9: 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida.

25

Esquema i-9



Etap 1. Preparación de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (i-9b).

5 Una mezcla de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1- il)metanona (**i-9a**) (2,2 g, 4,72 mmol), Et₃N (1,43 g, 14,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (200 mg) en EtOH (80 ml) se desgasificó con CO a 345 kPa (50 Psi) y se agitó a 80 °C durante 20 horas. La mecla luego se filtró y se concentró. El residuo se extrajo con EA y se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g, rendimiento: 66 %). LCMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₁ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:415, hallado:415.

10

Etap 2. Preparación de ácido 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (i-9c).

Una solución de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3- carboxilato de etilo (**i-9b**) (500 mg, 1,21 mmol) y LiOH·H₂O (152 mg, 3,62 mmol) en THF/H₂O (5 ml/1 ml) se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se acidificó con HCl (ac) a pH = 1 y luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 5). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título (420 mg, rendimiento 90 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para C₁₆H₇ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:387, hallado:387.

15

Etap 3. Preparación de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (i-9).

20

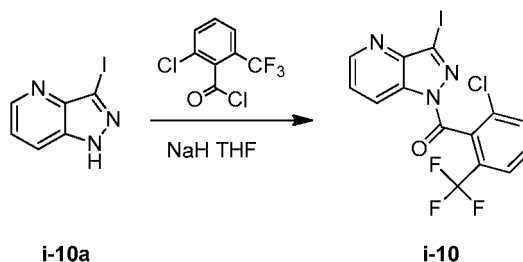
A una solución de ácido 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico (**i-9c**) (5 g, 12,95 mmol), HATU (7,38 g, 19,43 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,89 g, 19,43 mmol) en THF (90 ml) se le añadió Et₃N (2,62 g, 25,9 mmol) bajo N₂. La mecla se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (500 ml x 5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 10/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 g, rendimiento:95 %). LCMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₂ClF₄N₃O₃ [M+H]⁺:430, hallado:430.

25

Ejemplo i-10: (2-cloro-6- (trifluorometil)fenil) (3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)metanona

30

Esquema i-10



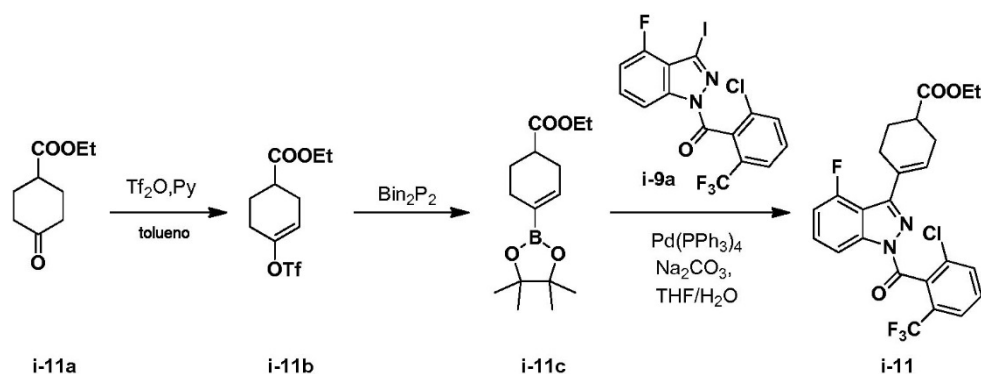
i-10a

i-10

A una suspensión de NaH (16 mg, 3,8 mmol, 60 % en aceite mineral) en 10 ml de THF seco se le añadió 3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (**i-10a**) (400 mg, 1,6 mmol) en porciones a 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoilo (480 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 85 %). LCMS (ESI) calculado para C₁₄H₆ClF₃IN₃O [M+H]⁺:452, hallado:452.

Ejemplo i-11: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoilo)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

Esquema i-11



15

Etapas 1. 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (i-11b).

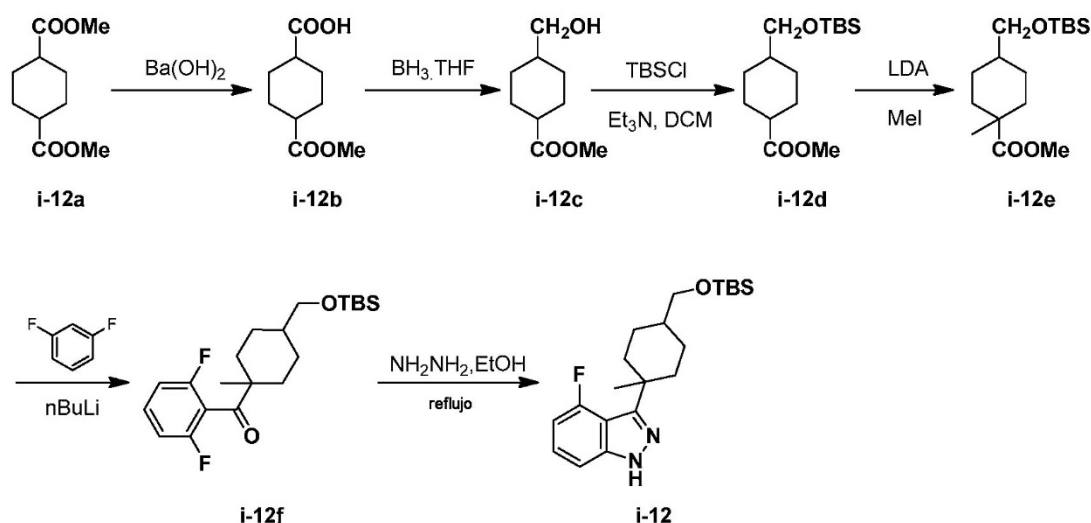
A una solución de piridina (5,2 ml, 6,5 mmoles)/tolueno (150 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (11 ml, 6,5 mmol), durante 30 minutos a 15 °C, bajo nitrógeno. Se añadió una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (**i-11a**) (10 g, 5,88 mmol) en tolueno (5 ml), y la mezcla se calentó a 40 °C. Se añadió un lote adicional de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,05 mmol) después de 10 h y 12 h respectivamente, para impulsar la reacción hasta su finalización. La mezcla resultante se vertió en agua con hielo (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1) para dar el compuesto del título (8 g, 47 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₀H₁₃F₃O₅S [M+H]⁺:303, hallado:303.

Etapas 2: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (i-11c).

A una solución de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (**i-11b**) (20 g, 66,2 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboron (34 g, 132,4 mmol) y acetato de potasio (19 g, 198 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos, se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (4,9 g, 6,6 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró sobre Celite y el filtrado se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el compuesto del título (12 g, 67%) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₂₅BO₄ [M+H]⁺:281, hallado:281.

Etapas 3 Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoilo)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (i-11).

A una mezcla de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)metanona (**i-9a**) (1 g, 2,1 mol) en THF/H₂O (40 ml/10 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (**i-11c**) (897 mg, 3,2 mmol) y Na₂CO₃ (667 mg, 6,3 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos, y luego se añadió Pd(dppf)Cl₂ (726 mg, 0,63 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 10 h. La mezcla resultante se filtró sobre Celite y el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 29 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₉ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:495, hallado:495.

Ejemplo i-12: Preparación de 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-4-fluoro-1H-indazol**Esquema i-12**

5

Etap 1. Preparación de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (i-12b).

Una mezcla de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (**i-12a**) (8 g, 40 mmol) e hidróxido de bario (6,3 g, 20 mmol) en metanol acuoso al 80 % (150 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se lavó con hexano (100 ml x 2) para eliminar el material de partida restante. La capa acuosa se acidificó luego con HCl 2 M a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) calculado para C₉H₁₄O₄ [M+H]⁺:187, hallado:187;

Etap 2. Preparación de 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo (i-12c).

A una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (**i-12b**) (1,5 g, 8,1 mmol) en 15 ml de THF se le añadió gota a gota, borano en dimetilsulfano (10 M, 1,6 ml, 16,0 mmol), mientras se enfriaba a 15 °C en un baño de hielo. La reacción se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en metanol (500 ml) (se enfrió en un baño de hielo), se agitó a 15 °C durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se repartió con agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 2) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el título del compuesto (1,3 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₉H₁₆O₃ [M+H]⁺:173, hallado:173;

Etap 3. Preparación de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexano carboxilato de metilo (i-12d).

A una solución de 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo (**i-12c**) (1,3 g, 7,5 mmol) en 30 ml de DCM, se le añadió trietilamina (2,3 g, 22,6 mmol) y DMAP (46 mg, 0,37 mmol). La reacción se agitó a 15 °C durante 30 min. Se le añadió gota a gota terc-butilclorodimetilsilano (1,4 g, 9,1 mmol), mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h, y luego se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 50:1) para proporcionar el compuesto del título (2 g, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₃₀O₃Si [M+H]⁺:287, hallado:287;

Etap 4. Preparación de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo (i-12e).

A una solución de 1,2-diisopropilhidrazina (14,1 g, 140 mmol) en 200 ml de THF anhidro a 0 °C, se le añadió gota a gota n-BuLi (47,5 ml, 118 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota una solución de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo (**i-12d**) (20 g, 70 mmol) en 100 ml de THF. La mezcla se agitó luego a 0 °C durante 1 h. Luego se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota yodometano (19,8 g, 140 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h adicional y luego se agitó a 15 °C durante 12

h. La mezcla resultante se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 g, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₆H₃₂O₃Si [M+H]⁺:301, hallado:301;

5

Etapas 5. Preparación de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil) (2,6-difluorofenil)metanona (i-12f).

A una solución de 1,3-difluorobenceno (4,6 g, 40 mmol) y TMEDA (3,8 g, 33,3 mmol) en 50 ml de THF se le añadió s-
 10 BuLi (28,1 ml, 36,6 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió una solución de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexanocarboxilato de metilo (i-12e) (10 g, 33,3 mmol) en 50 ml de THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, y luego se calentó a 15 °C mientras se agitaba durante 12 h. La mezcla resultante se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para
 15 proporcionar el compuesto del título (11 g, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₂₁H₃₂F₂O₂Si [M+H]⁺:383, hallado:383;

Etapas 6. Preparación de 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-4-fluoro-1H-indazol (i-12).

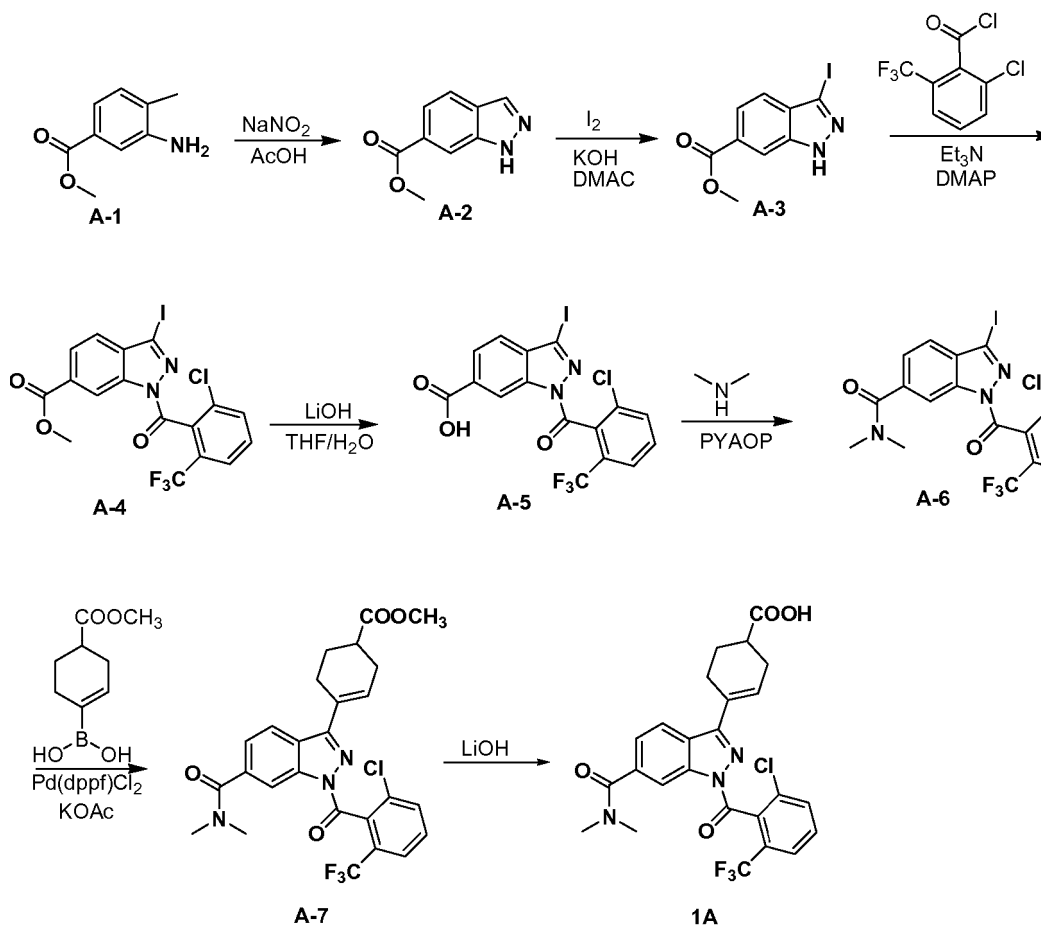
20 Una mezcla de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metil-ciclohexil) (2,6-

difluorofenil)metanona (i-12f) (1 g, 2,6 mmol) en 15 ml de H₂N-NH₂·H₂O (85 %) se agitó a 110 °C durante 30 h. La mezcla resultante se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó por
 25 cromatografía en columna de gel de sílice (PE a PE:EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 31 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₂₁H₃₃FN₂O₂Si [M+H]⁺:377, hallado:377.

Procedimiento de preparación del compuesto

30 **Ejemplo 1 A: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(dimetilcarbamoil)1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (1A)**

Esquema A



Etapas 1: Preparación de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (A-2).

5 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (**A-1**) (5,0 g, 30,2 mmol) se disolvió en AcOH (140 ml). Se añadió nitrito de sodio (2,1 g, 30,2 mmol) en agua (3,5 ml) gota a gota a la solución mientras se agitaba a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante la noche. Los disolventes se evaporaron y la mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (2 x 200 ml), se secó y se evaporó para proporcionar **2** (4,4 g), rendimiento 83 %. LCMS (ESI) calculado para C₉H₈N₂O₂, [M+H]⁺:177, hallado:177.

10

Etapas 2: Preparación de 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (A-3).

Se disolvió 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**A-2**) (5,0 g, 28,3 mmol) en DMAC anhidro (50 ml). Se añadieron yodo (14,4 g, 56,7 mmol) e hidróxido de potasio (6,3 g, 113,5 mmol) en porciones mientras se agitaba a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló por TLC (25 % de MeOH en cloroformo), luego se apagó lentamente con Na₂S₂O₃ (sol. sat. 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 un sólido marrón **3** (5,3 g), rendimiento 62 %. LCMS (ESI) calculado para C₉H₇IN₂O₂, [M+H]⁺:303, hallado:303.

20

Etapas 3: Preparación de 1-(2-cloro-6-trifluorometil)benzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (A-4).

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, se le añadió 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo **3** (11,7 g, 38,7 mmol), cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoilo (**A-3**) (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 la noche. LCMS indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en 30 ml de agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se lavó con 20 ml x 2 de agua seguido de 10 ml de salmuera. La fase orgánica resultante 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 sobre 60 g de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 50/1 a 10/1,

30

para dar un sólido beige (16,5 g), rendimiento 84 %. LCMS (ESI) calculado para C₁₇H₉C₁F₃N₂O₃ [M+H]⁺:509, hallado:509.

Etapa 4: Preparación de ácido 1-(2-cloro-6-trifluorometil)benzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxílico (A-5).

- 5 Una mezcla de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**A-4**) (16,5 g, 32,48 mmol) y LiOH (3,40 g, 162,40 mmol) en 10 ml de THF/50 ml de H₂O se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua. Se añadió HCl (5 % de sol. en agua) para lograr un pH = 4-5. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y n-hexano, y se secó para proporcionar un sólido blanquecino 6
10 (16,0 g), rendimiento 83 %. LCMS (ESI) calculado para C₁₆H₇ClF₃N₂O₃ [M+H]⁺:495, hallado:495.

Etapa 5: Preparación de 1-(2-cloro-6-trifluorometil)benzoil)-3-yodo-N,N-dimetil-1H-indazol-6-carboxamida (A-6).

- 15 Ácido 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxílico (**A-5**) (178 mg, 0,36 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml). Se añadió dimetilamina (19 mg, 0,42 mmol) y PYAOP (374 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió TEA (0,16 ml, 1,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener un sólido blanco 7(191 mg), rendimiento 97 %. LCMS (ESI)
20 calculado para C₁₈H₁₂ClF₃N₃O₂ [M+H]⁺:522, hallado:522.

Etapa 6: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (A-7).

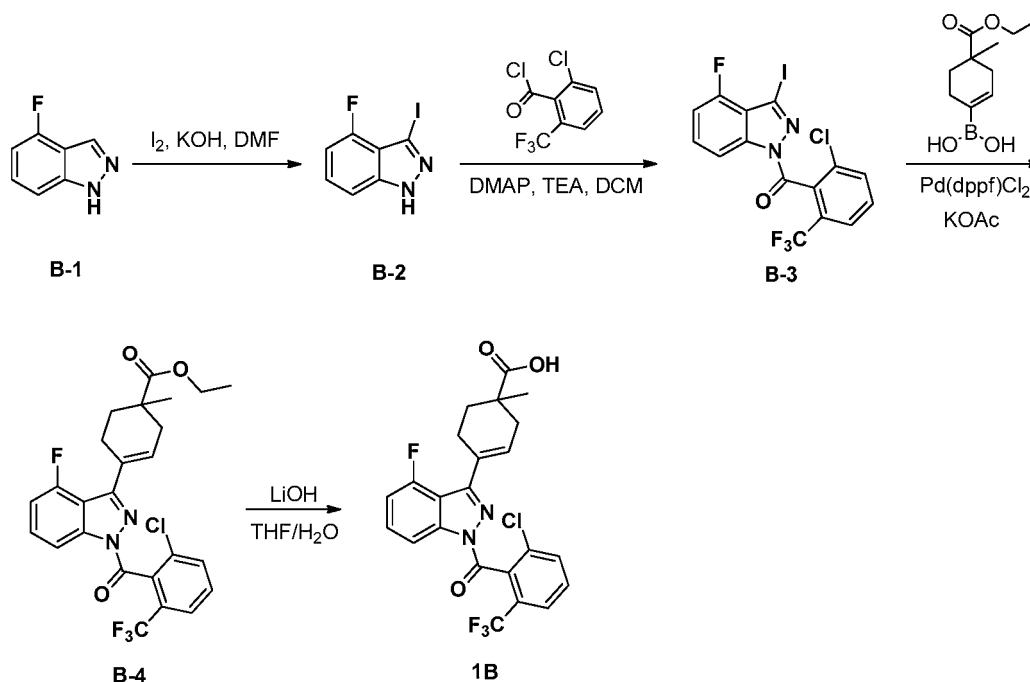
- 25 Una mezcla de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-3-yodo-N,N-dimetil-1H-indazol-6-carboxamida (**A-6**) (318 mg, 0,61 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohex-1-enilborónico (169 mg, 0,92 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (50 mg, 0,061 mmol) y KOAc (181 mg, 1,83mmol) en 10 ml de dioxano/2 ml de H₂O se calentó a 95 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. El producto bruto se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La mezcla se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para proporcionar un
30 sólido blanco **8**, 192 mg (59 %). LCMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₃ClF₃N₃O₄ [M+H]⁺:534, hallado:534.

Etapa 7: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (1A).

- 35 Una mezcla de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (**A-7**) (37 mg, 0,07 mmol) y LiOH·H₂O (16mg, 0,37 mmol) en 10 ml de THF/10 ml de H₂O se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua. Se añadió HCl (5 % de sol en agua) hasta que se alcanzó un pH = 4-5. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (10 ml), n-hexano (10 ml) y se secó para proporcionar un sólido blanquecino **1A**. LCMS (ESI): calculado para C₂₅H₂₁ClF₃N₃O₄, [M+H]⁺:520,
40 hallado:520; ¹HRMN (400MHz, MEOD) δ 8,60 (1H, s), 8,19-8,21 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,83-7,87 (2H, m), 7,73-7,77 (1H, m), 7,57-7,59 (1H, m), 6,85 (1H, s), 3,21 (3H, s), 3,09 (3H, s), 2,48-2,67 (4H, m), 2,35-2,38 (1H, m), 2,09-2,12 (1H, m), 1,77-1,80 (1H, m).

- Ejemplo 1 B: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (1B)**
45

Esquema B



Etapa 1: Preparación de 4-fluoro-3-yodo-1H-indazol (B-2). A una solución de 4-fluoroindazol (B-1) (5,00 g, 36,73 mmol) en DMF (80 ml), se añadió I_2 (18,64 g, 73,46 mmol) y KOH (7,73 g, 137,7 mmol) a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 2 horas, la TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en $NaHSO_3$ ac. (10 %, 200 ml) y se extrajo con EA (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto (sólido) se lavó con PE para dar un sólido amarillo B-2 (8,33 g), rendimiento 86,5 %. Los datos de caracterización física para B-2 fueron los siguientes: LCMS (ESI): calc. $C_7H_4FIN_2$, 261.9; obs. $M+H=262,9$

Etapa 2: Preparación de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)metanona (B-3). A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el compuesto B-2 (5,24 g, 20 mmol), cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoilo (4,86 g, 20 mmol), DMAP (2,44 g, 20 mmol) y DCM (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos.

Luego se añadió lentamente TEA (5,8 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó que quedaba poco material de partida. La mezcla se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 ml), seguido de salmuera (10 ml). La fase orgánica 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 en 30 g de gel de sílice eluyendo con PE/EA de 50/1 a 10/1, para dar un sólido beige B-3 (7,8 g), rendimiento 83 %. LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_6ClF_4IN_2O$ $[M+H]^+$:469, hallado:469.

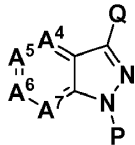
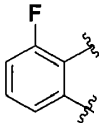
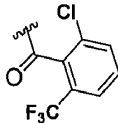
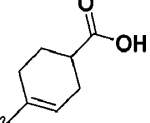
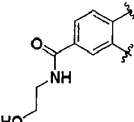
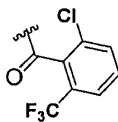
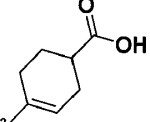
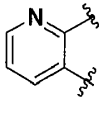
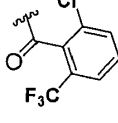
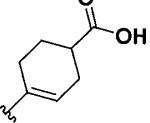
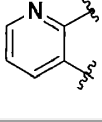
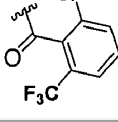
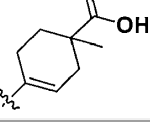
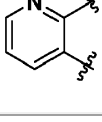
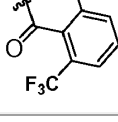
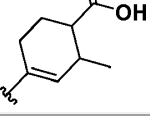
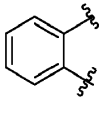

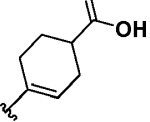
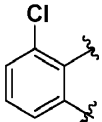
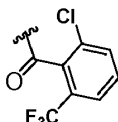
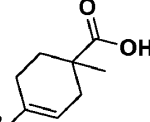
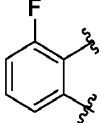
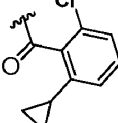
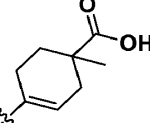
Etapa 3: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (B-4). Una mezcla de B-3 (300 mg, 0,64 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-4-metilciclohex-1-enilborónico (203 mg, 0,96 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (52,2 mg, 0,064 mmol) y KOAc (190 mg, 1,92 mmol) en dioxano (10 ml)/ H_2O (2ml) se calentó a 90 °C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La mezcla se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA=20/1) para proporcionar 172 mg de un sólido amarillo B-4. LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{21}ClF_4N_2O_3$ $[M+H]^+$:509, hallado:509.

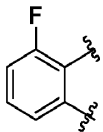
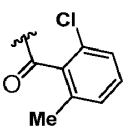
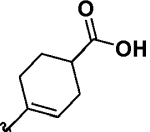
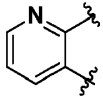
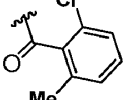
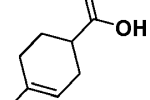
Etapa 4: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (B-5). Una mezcla de B-4 (182 mg, 0,36 mmol) y LiOH (350 mg, 1,44 mmol) en 5 ml de THF/5 ml de H_2O se agitó a temperatura ambiente durante una semana. Se añadió HCl (2 mol/l) lentamente para mantener el pH <7. La mezcla se concentró a presión reducida y se filtró para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se lavó con H_2O y se secó para producir 100 mg de sólido blanco IB. LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{17}ClF_4N_2O_3$ $[M+H]^+$:481, hallado:481. 1HRMN (400MHz, MeOD) δ 8,39(1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,86-7,83(2H, m), 7,77-7,70(2H, m), 7,27-7,22(1H, m), 6,66(1H, s), 2,84-2,78(1H, m), 2,39-2,38(2H, m), 2,20-2,14(1H, m), 2,07-1,95(1H, m), 1,71-1,64(1H, m), 1,27(3H, d,

J=0,8 Hz)

Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 1** se prepararon siguiendo procedimientos similares descritos para los **Ejemplos 1A** en el **Esquema A** y el **Ejemplo 1B** en el **Esquema B**, que pueden lograr los expertos en la materia de la síntesis orgánica a la luz de la presente descripción.

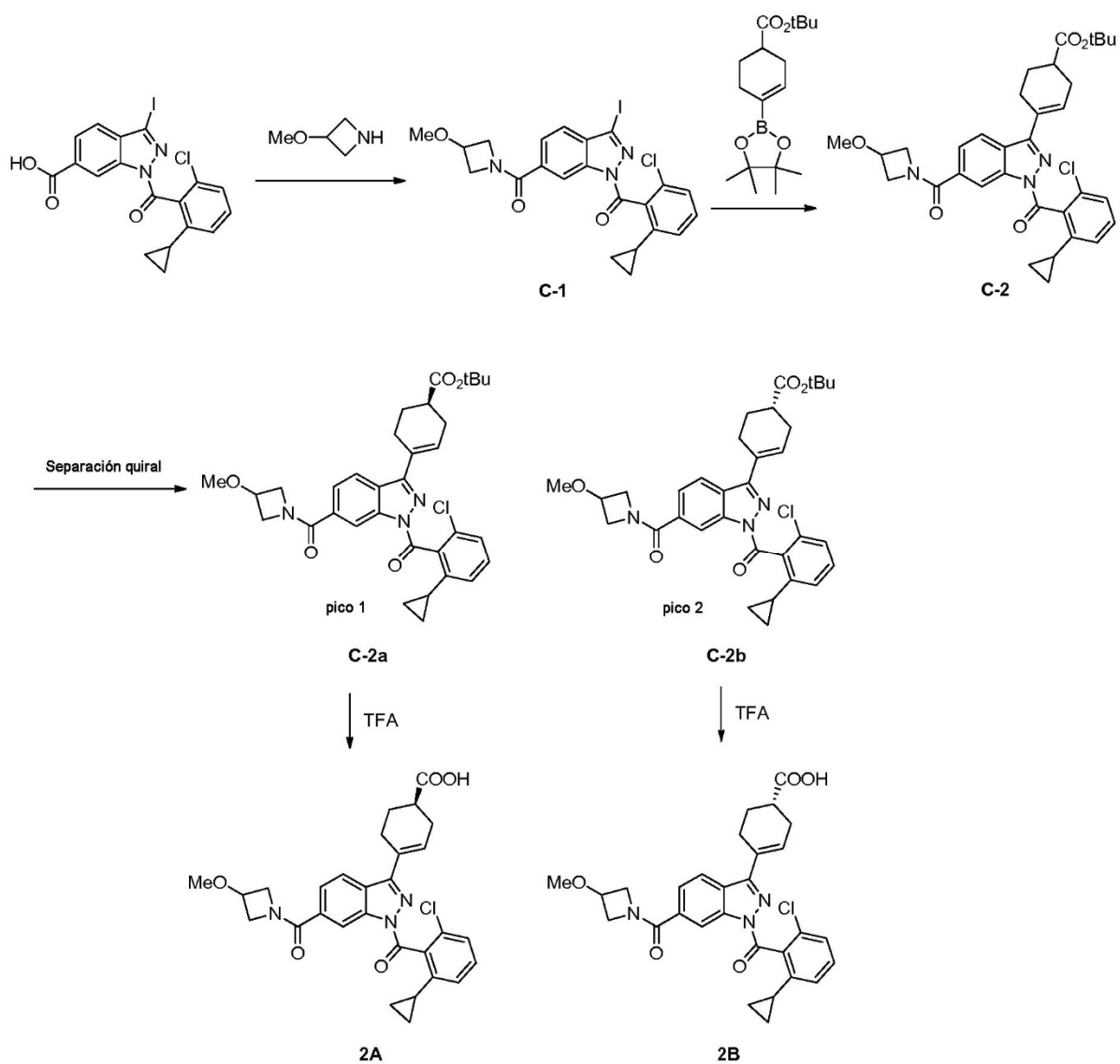
Tabla 1

					
	Nombre químico	Anillo A	P	Q	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
1C	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico				467
1D	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-(2-hidroxietilcarbamoil)1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico				536
1E	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico				450
1F	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico				464
1G	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-metilciclohex-3-enocarboxílico				464
1H	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico				449
1I	Ácido 4-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico				497
1J	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico				453

1K	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-metilbenzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico				413
1L	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-metilbenzoi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico				396

Ejemplo 2A y 2B: Preparación de ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoi)-6-(3-metoxi azetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (2A) y ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoi)-6-(3-metoxi azetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (2B)

Esquema C



Etapa 1: Preparación de 1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-il) (3-metoxiazetidina-1-il)metanona (C-1).

A un vial se le añadió ácido 1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-carboxílico (889 mg, 1,905 mmol), 5 clorhidrato de 3-metoxiazetidina (330 mg, 2,67 mmol), HATU (1449 mg, 3,81 mmol), DIPEA (1331 μ l, 7,62 mmol) y DMF (3810 μ l). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10-95 %) para dar 10 el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. (1,02 g, 100 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₉ClIN₃O₃ [M+H]⁺:536, hallado:536.

Etapa 2: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxi azetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (C-2).

15 A un vial se le añadió (1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-3-yodo-1H-indazol-6-il) (3-metoxiazetidina-1-il)metanona (C-1) (300 mg, 0,560 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (259 mg, 0,840 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (ii) cloruro (83 mg, 0,112 mmol) y THF (2800 μ l). La reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. A la solución se le añadió fosfato de 20 potasio tribásico (700 μ l, 1,400 mmol) y la solución resultante se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo (acetonitrilo/agua + 0,10 % TFA 50-100 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. La separación 25 quiral proporcionó dos enantiómeros separados: (pico 1: **C-2a**, 126,9 mg, 38 %) (pico 2: **C-2b**, 136 mg, 41 %) LCMS (ESI) calculado para C₃₃H₃₆ClN₃O₅ [M+H]⁺: 590, hallado: 590.

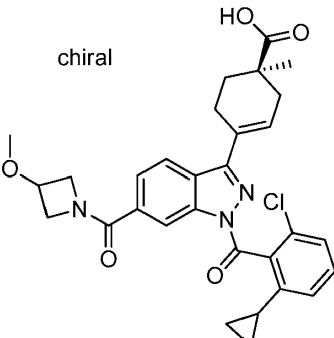
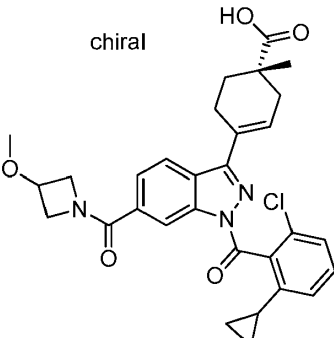
Etapa 3: Preparación de ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (2A)

30 A un vial se le añadió 4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (pico1), **C-2a**, 126 mg, 0,214 mmol), DCM (1601 μ l), TFA (534 μ l) y la solución se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativo (acetonitrilo/agua + 0,10 % TFA 35-100 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. (48 mg, 42 %) LCMS (ESI) calculado 35 para C₂₉H₂₈ClN₃O₅ [M+H]⁺:534, hallado:534. ¹HRMN (600 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,16(d, J=8,3Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,41-2,18 (m, 3H), 1,96 (d, J= 12,1 Hz, 1H), 1,72-1,51 (m, 2H), 0,86-0,48 (m, 4H).

40 **Etapa 4: Preparación de ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (2B).** La preparación fue similar a la del otro éster enantiomérico (pico2, **C-2b**) y puede ser realizada por los expertos en la materia de la síntesis orgánica a la luz de la presente descripción.

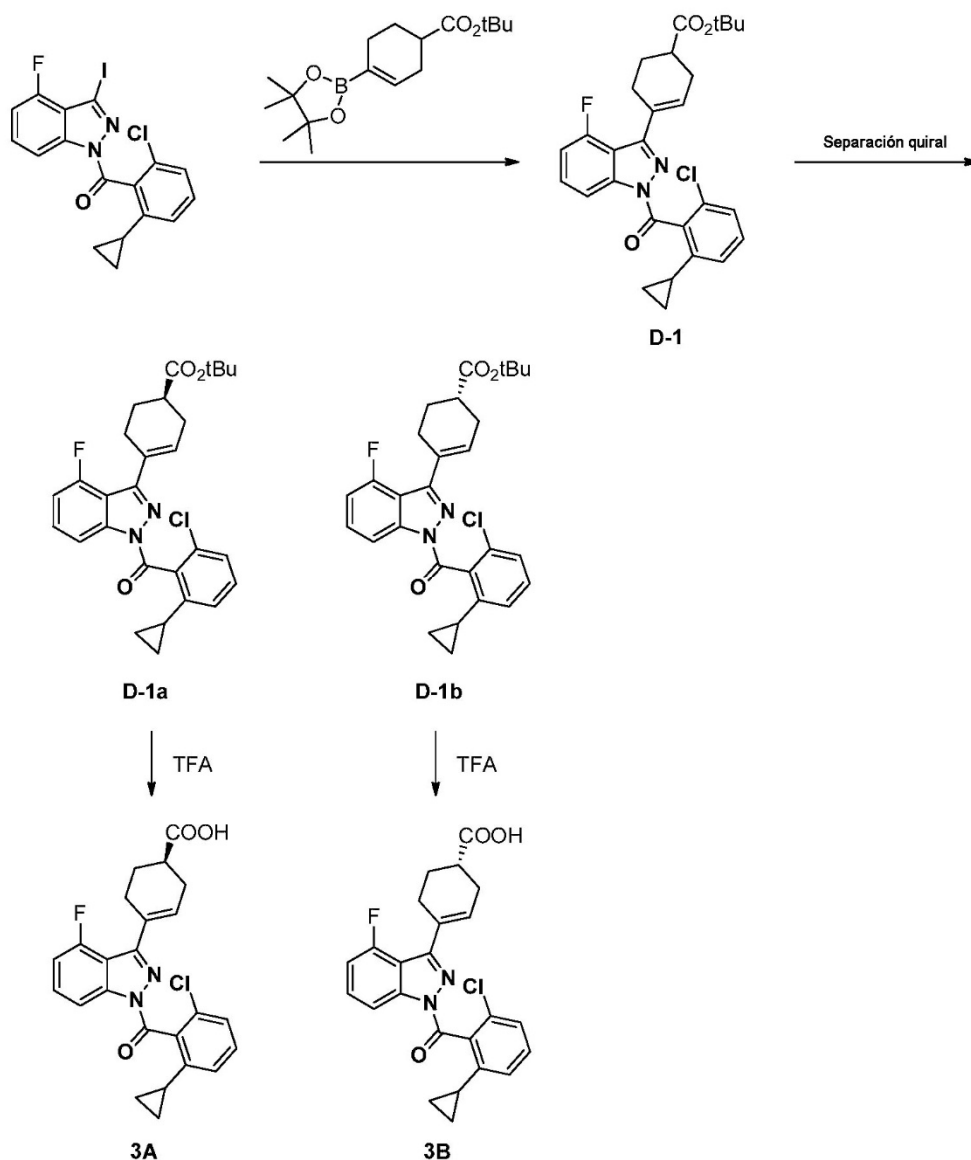
Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 2** se prepararon utilizando los mismos procedimientos descritos para 45 el **Ejemplos 2A y 2B**, que pueden lograr los expertos en la materia de la síntesis orgánica a la luz de la presente descripción.

Tabla 2

	Nombre químico	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
2C	Ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico	<p>chiral</p> 	548
2D	Ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico	<p>chiral</p> 	548

Ejemplo 3A y 3B: Preparación de ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (3A) y ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (3B)

Esquema D



Etap 1: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (D-1).

5

A un vial se le añadió (2-cloro-6-ciclopropilfenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)metanona (220 mg, 0,499 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (231 mg, 0,749 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (82 mg, 0,100 mmol), carbonato de sodio (159 mg, 1,498 mmol) y THF (2496 µl). La reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. La reacción se calentó luego a 80 °C durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. La capa acuosa se extrajo de nuevo una vez con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo (acetonitrilo/agua + 0,10 % TFA 65-100 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color marrón. La purificación quiral proporcionó dos enantiómeros separados. (Pico 1: **D-1a**, 26 mg, 10 %) (pico 2: **D-1b**, 25 mg, 10 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₈ClFN₂O₃ [M+H]⁺: 495, hallado: 495.

Etap 2: Preparación ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (3A)

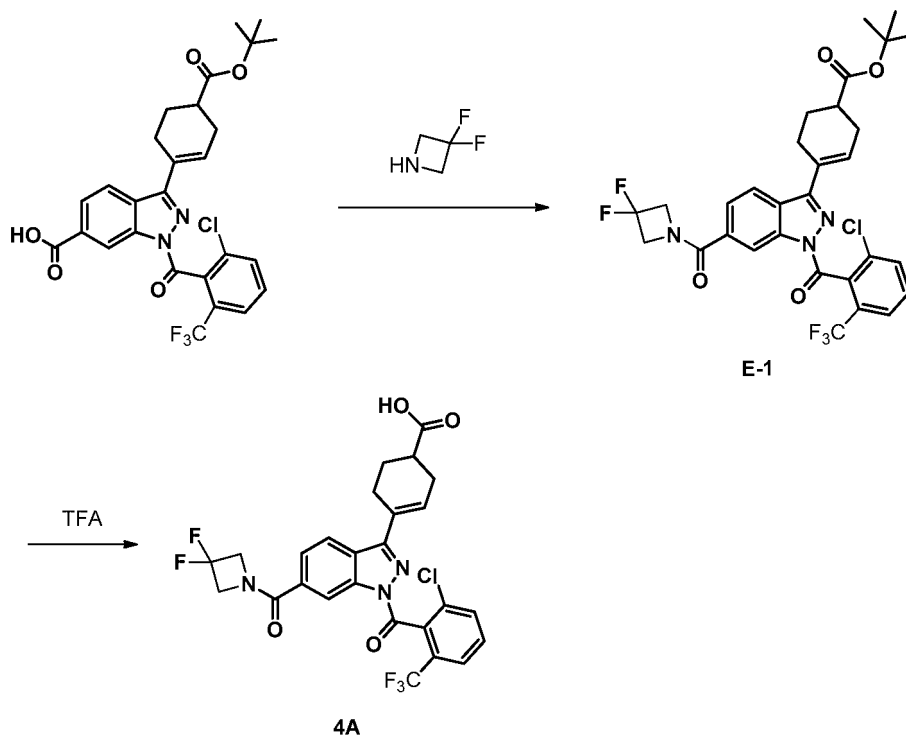
A un vial se le añadió 4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo agregado (pico 1, **D-1a**, 26 mg, 0,053 mmol), DCM (2 ml) y TFA (0,202 ml, 2,63 mmol).

La solución se agitó durante dos días. La reacción se concentró y el residuo se llevó a metanol y se sometió a purificación HPLC preparativo (acetonitrilo/agua + 0,10 % TFA) para dar el producto en forma de un sólido incoloro.

(7,6 mg, 33 %) LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{20}ClFN_2O_3$ $[M+H]^+$: 439, hallado: 439. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,42 - 2,19 (m, 5H), 1,94 (s, 1H), 1,62 (s, 2H), 0,83 - 0,48 (m, 4H).

5 **Etapa 4: Preparación de ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (3B).** La preparación fue similar a la del otro éster enantiomérico (pico 2, **D-1b**), y puede ser realizada por los expertos en la materia de la síntesis orgánica a la luz de la presente descripción.

10 **Ejemplo 4A: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico**



Esquema E

15

Etapa 1: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (E-1).

20 A un vial que contenía sal de cloruro de hidrógeno de 3,3-difluoroazetidina (11,5 mg, 0,089 mmol) disuelto en DMA (1,0 ml) se le añadió ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-6-carboxílico (30 mg, 0,055 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,050 ml, 0,055 mmol) y HATU (25 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material se llevó a la etapa 2 sin purificación. LCMS (ESI) calculado para $C_{30}H_{28}ClF_5N_3O_4$ $[M+H]^+$: 624, hallado: 624.

25

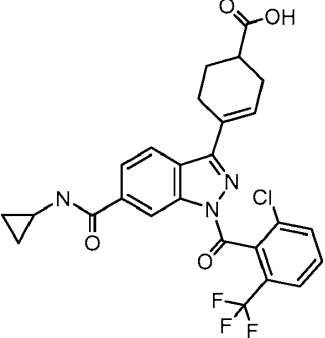
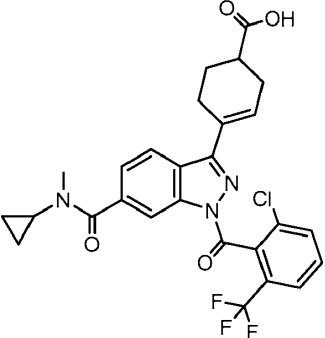
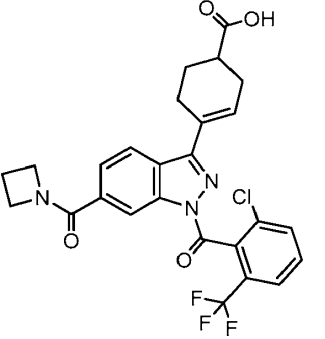
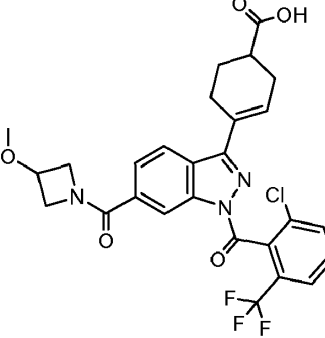
Etapa 2: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3,3-difluoroazetidina e-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (4A).

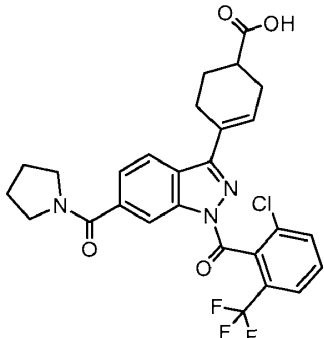
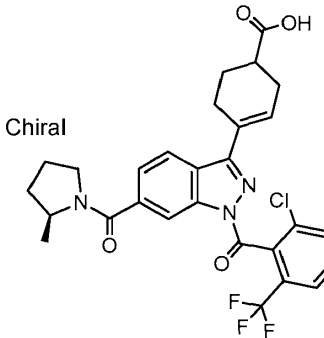
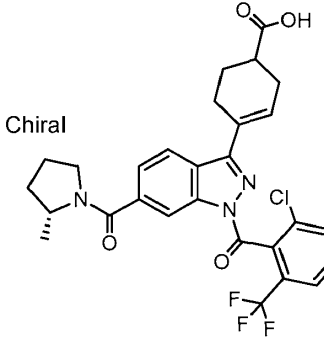
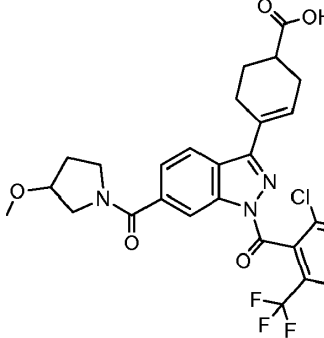
30 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (**E-1**) se disolvió en una solución 1:1 de DCM:TFA (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió DMSO (1,2 ml) para disolver la muestra bruta y el material se purificó por HPLC preparativo desencadenada en masa (CH_3CN/H_2O) para obtener 17,9 mg (57 %) del compuesto del título. LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{20}ClF_5N_3O_4$ $[M+H]^+$: 568, hallado: 568.

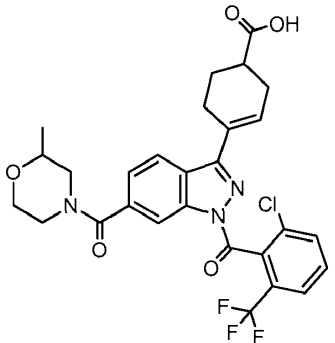
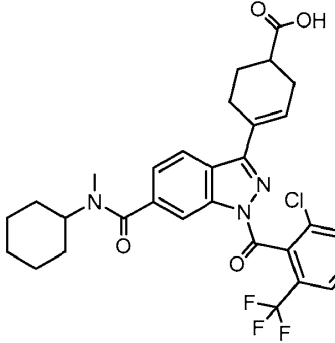
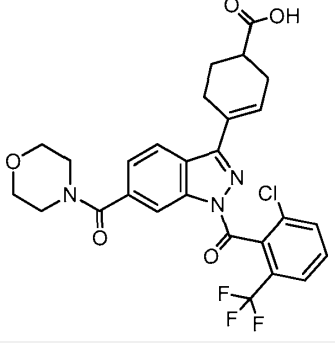
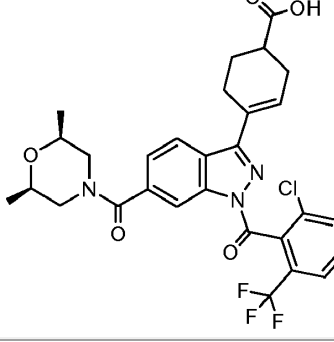
35 Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 3** se prepararon siguiendo procedimientos similares descritos para

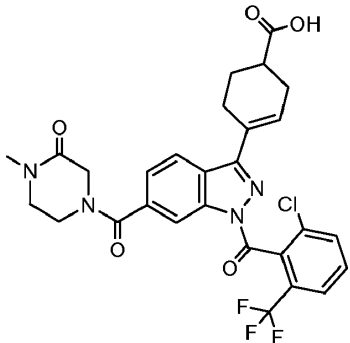
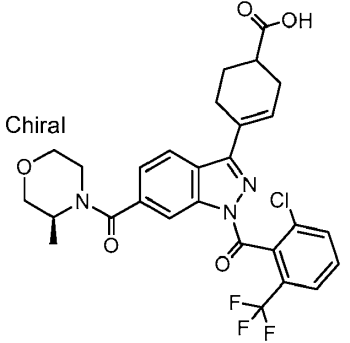
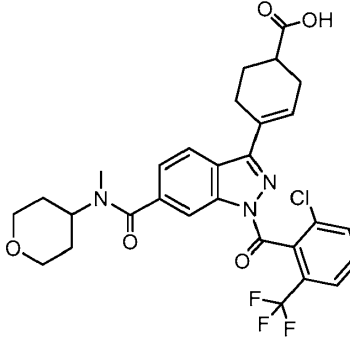
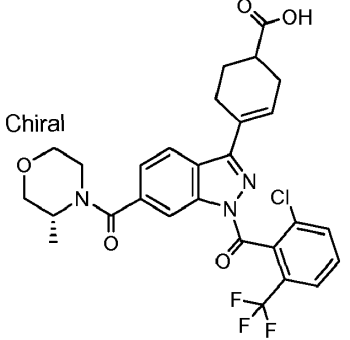
los **Ejemplos 4A** en el **Esquema E**, que pueden lograr los expertos en la materia de la síntesis orgánica a la luz de la presente descripción.

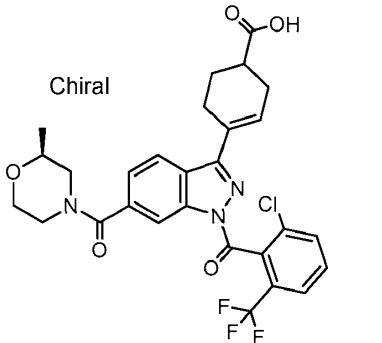
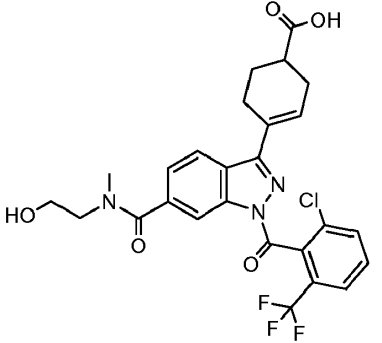
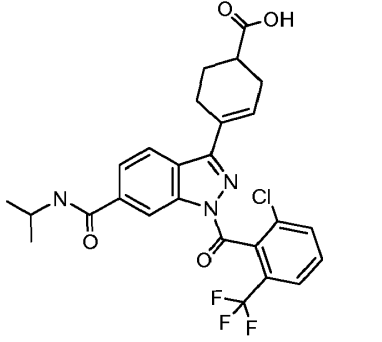
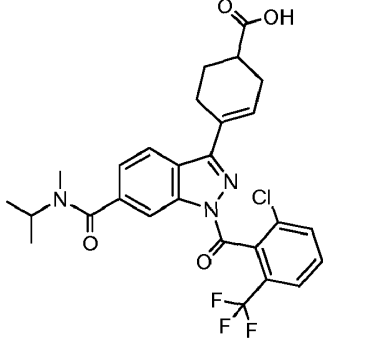
Tabla 3

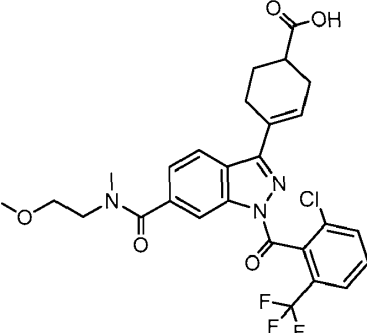
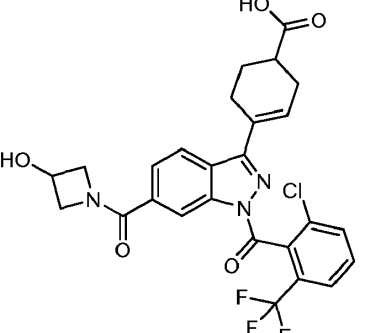
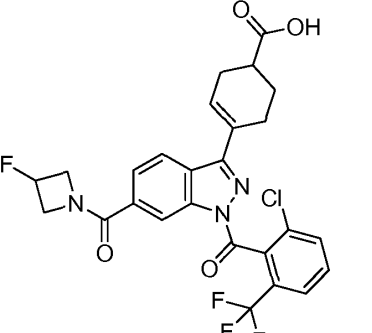
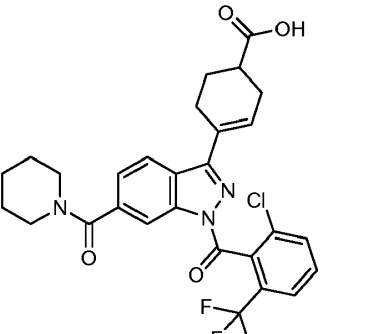
	Nombre IUPAC	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
4B	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-(ciclopropilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		532
4C	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-(ciclopropil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		546
4D	Ácido 4-(6-(azetidina-1-carbonil)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		532
4E	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		562

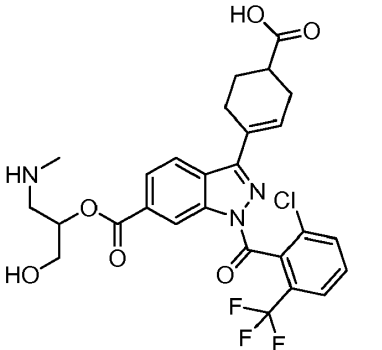
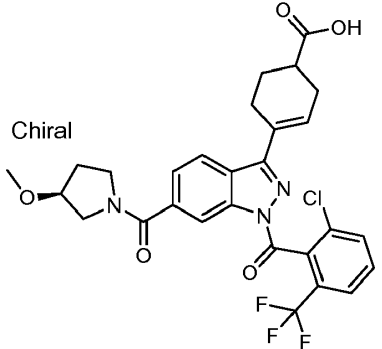
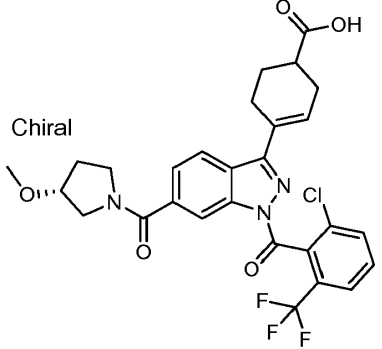
	Nombre IUPAC	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
4F	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(pirrolidina-1-carbonil)1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		546
4G	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		560
4H	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		560
4I	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		576

	Nombre IUPAC	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
4J	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(2-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		576
4K	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(ciclohexil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		588
4L	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(morfolina-4-carbonil)1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		562
4M	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		590

	Nombre IUPAC	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
4N	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		589
4O	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		576
4P	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		590
4Q	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-6-((R)-3-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		576

	Nombre IUPAC	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
4R	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-2-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico	 <p>Chiral</p>	576
4S	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		550
4T	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(isopropilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		534
4U	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(isopropil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		548

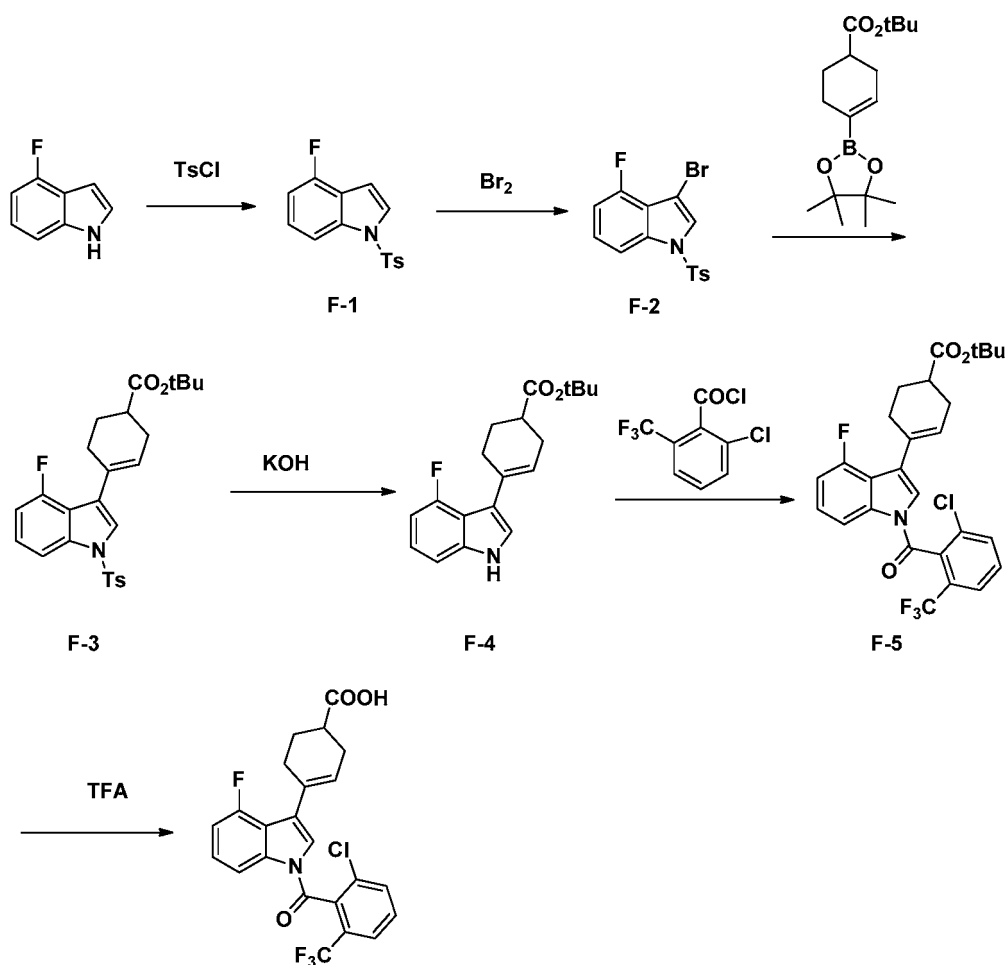
	Nombre IUPAC	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
4V	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		564
4W	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		548
4X	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		550
4Y	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(piperidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		560

	Nombre IUPAC	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
4Z	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(((1-hidroxi-3-(metilamino)propan-2-il)oxi)carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		580
4AA	Enantiómero 1: Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		576
4AB	Enantiómero 2: Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico		576

Ejemplo 5A: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico

5

Esquema F



Etapas 1: Preparación de 4-fluoro-1-tosil-1H-indol (F-1).

5 A un matraz se le añadió 4-fluoro-1H-indol (1000 mg, 7,40 mmol), hidruro de sodio (326 mg, 8,14 mmol) y DMF (14,8 ml). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (2116 mg, 11,10 mmol) al matraz y la solución resultante se dejó agitar durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo de nuevo una vez con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄,
 10 se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 0-75 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (1,76 g, 82 %) LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₂FNO₂S [M+H]⁺: 290, hallado: 290.

Etapas 2: Preparación de 3-bromo-4-fluoro-1-tosil-1H-indol (F-2).

15 A un matraz se le añadió 4-fluoro-1-tosil-1H-indol (F-1) (784 mg, 2,71 mmol) y DCM (8 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de bromo (0,154 ml, 2,98 mmol) en DCM (8 ml) y la solución resultante se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo de nuevo una vez con acetato de etilo, y los
 20 orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 0-75 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (358 mg, 35 %) LCMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₁BrFNO₂S [M+H]⁺: 367,9, hallado: 367,9.

Etapas 3: Preparación de 4-(4-fluoro-1-tosil-1H-indol-3-il)ciclohex-3-eno carboxilato de terc-butilo (F-3).

25 A un matraz se le añadió 3-bromo-4-fluoro-1-tosil-1H-indol (F-2) (471 mg, 1,279 mmol), cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (94 mg, 0,128 mmol), THF (6396 µl) y el vial se desgasificó completamente con argón. Se añadió fosfato de potasio tribásico (2558 µl, 2,56 mmol) y la

reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo de nuevo una vez con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10-75 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₈FNO₄S [M-tBu]⁺:414, hallado:414.

Etapa 4: Preparación de 4-(4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (F-4).

- 10 A un matraz se le añadió 4-(4-fluoro-1-tosil-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (**F-3**)(550 mg, 1,171 mmol), THF (3904 µl), etanol (7809 µl) y KOH (657 mg, 11,71 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró. La solución resultante se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. La capa acuosa combinada se volvió a extraer una vez con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10-75 %) para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (217 mg, 53 % en dos etapas) LCMS (ESI) calculado para C₁₉H₂₂FNO₂[M-tBu]⁺: 260, hallado: 260.

Etapa 5: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (F-5).

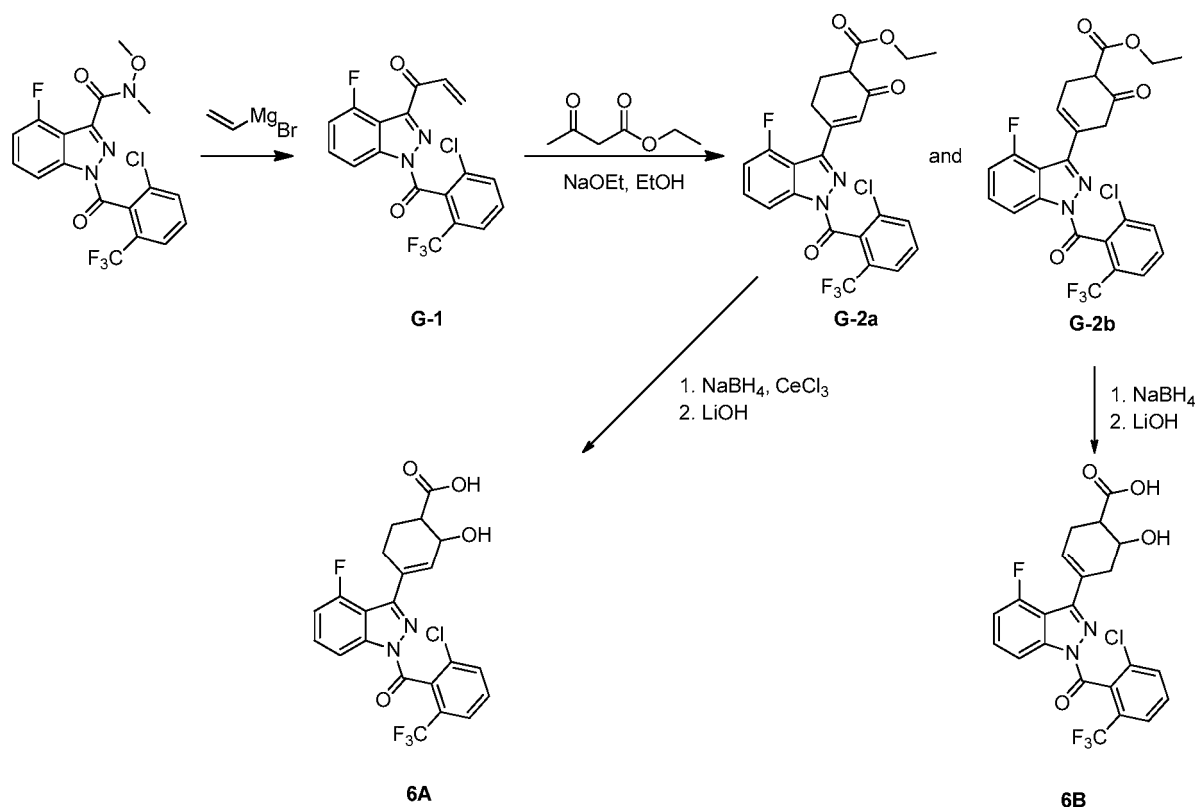
- A un vial se le añadió 4-(4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (**F-4**) (58 mg, 0,184 mmol) y DMF (1839 µl), seguido de hidruro de sodio (8,83 mg, 0,221 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoilo (53,6 mg, 0,221 mmol) a la solución y la mezcla resultante se agitó durante una hora adicional. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 2 veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y 1 vez con salmuera. La capa acuosa combinada se volvió a extraer una vez con acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 10-75 %) para dar el producto deseado. (93 mg, 98 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₄ClF₄NO₃ [M-tBu]⁺:466, hallado:466.

Etapa 6: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico (5A).

- A un vial se le añadió 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de terc-butilo (**F-5**) (90 mg, 0,172 mmol), DCM (1724 µl) y TFA (332 µl, 4,31 mmol); la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativo (acetonitrilo/agua + 0,10 % TFA 60-95 %) para obtener el producto deseado en forma de un sólido incoloro. (41 mg, 51 %) LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₆ClF₄NO₃ [M+H]⁺:466, hallado:466. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J= 8,2, 1H), 8,00 (d, J=8,2, 1H), 7,96 (d, J=8,1, 1H), 7,84 (t, J= 8,1, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,04 (d, J=3,6, 1H), 5,90 (s, 1H), 2,36 - 2,13 (m, 5H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,65- 1,52 (m, 1H).

Ejemplo 6A y 6B: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxíciclohex-3-enocarboxílico (6A) y ácido 4-(1-(2-cloro-6-trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-hidroxíciclohex-3-enocarboxílico (6B)

45 **Esquema G**



Etapa 1. Preparación de 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)prop-2-en-1-ona (G-1).

5 A una solución de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (3,2 g, 7,44 mmol) en THF (32 ml) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (26 ml, 26 mmol) bajo N₂ a 10-20 °C. Después de 15-20 minutos, la mezcla se vertió en una mezcla de hielo y HCl acuoso. Se extrajo con DCM (500 ml x 5) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE:DCM = 3:1) para dar el compuesto del título (2,5 g, rendimiento:74 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) calculado para C₁₈H₉ClF₄N₂O₂ [M+H]⁺:397, hallado:397;

10

Etapa 2. Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-oxociclohex-3-enocarboxilato de etilo (G-2a) y 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-oxociclohex-3-enocarboxilato de etilo (G-2b).

15 A una solución de 1-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)prop-2-en-1-ona (G-1) (2,35 g, 6,43 mmol) en EtOH (306 ml) se le añadió 3-oxobutanoato de etilo (837 mg, 6,43 mmol) y EtONa (437 mg, 6,43 mmol) mientras se agitaba bajo N₂. La reacción se calentó a 80 °C durante 10 horas, y luego se concentró para eliminar el EtOH. El residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (500 ml x 5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 50:1,30:1 a 10:1) para dar el compuesto del título (G-2a) (600 mg, rendimiento:18 %) en forma de un aceite incoloro y (G-2b) (300 mg,rendimiento: 9 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₇ClF₄N₂O₄ [M+H]⁺:509, hallado:509;

20

25 Etapa 3. Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxiciclohex-3-enocarboxilato de etilo (G-3).

A una solución de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-oxociclohex-3-enocarboxilato de etilo (G-2) (285 mg, 0,56 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió CeCl₃·7H₂O (1,0 g, 2,80 mmol) y NaBH₄ (66 mg, 1,75 mmol) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 0,5 h y luego se inactivó con H₂O, y se extrajo con EtOAc (50 ml x 5). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativo (PE:EA = 3:1) para dar el compuesto del título (260 mg, rendimiento:90 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₉ClF₄N₂O₄ [M+H]⁺:511, hallado:493;

30

Etapa 4. Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxiclohex-3-enocarboxílico (6A).

5 A una solución de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxiclohex-3-enocarboxilato de etilo (**G-3**) (60 mg, 0,12 mmol) en THF/H₂O (3 ml/1 ml) se le añadió LiOH H₂O (25 mg, 0,59 mmol) bajo N₂. La reacción se agitó a 20 °C durante 10 horas y luego se apagó con H₂O y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, rendimiento: 71 %) con TLC preparativo (PE:EA =1:1). LCMS (ESI):
 10 calculado para C₂₂H₁₅ClF₄N₂O₄ [M+H]⁺: 483, hallado: 465; ¹H-RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,38 (1H, d, *J*= 8,0 Hz), 7,72~7,85 (4H, m), 7,23~7,28 (1H, m), 6,70 (0,6H, s), 6,60 (0,4H, s), 4,59~4,62 (1H, m), 1,81~2,66 (5H, m).

Etapa 5. Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-hidroxiclohex-3-enocarboxílico (6B). La preparación del otro regioisómero **G-2b** fue similar a la preparación de
 15 **6A**, y los expertos en la materia de síntesis orgánica pueden lograrla a la luz de la presente descripción.

Los siguientes ejemplos mostrados en la **TABLA 4** se prepararon siguiendo procedimientos similares descritos para los **Ejemplos 6A y 6B** en el **Esquema G**, que pueden lograr los expertos en la materia de la síntesis orgánica a la luz de la presente descripción.

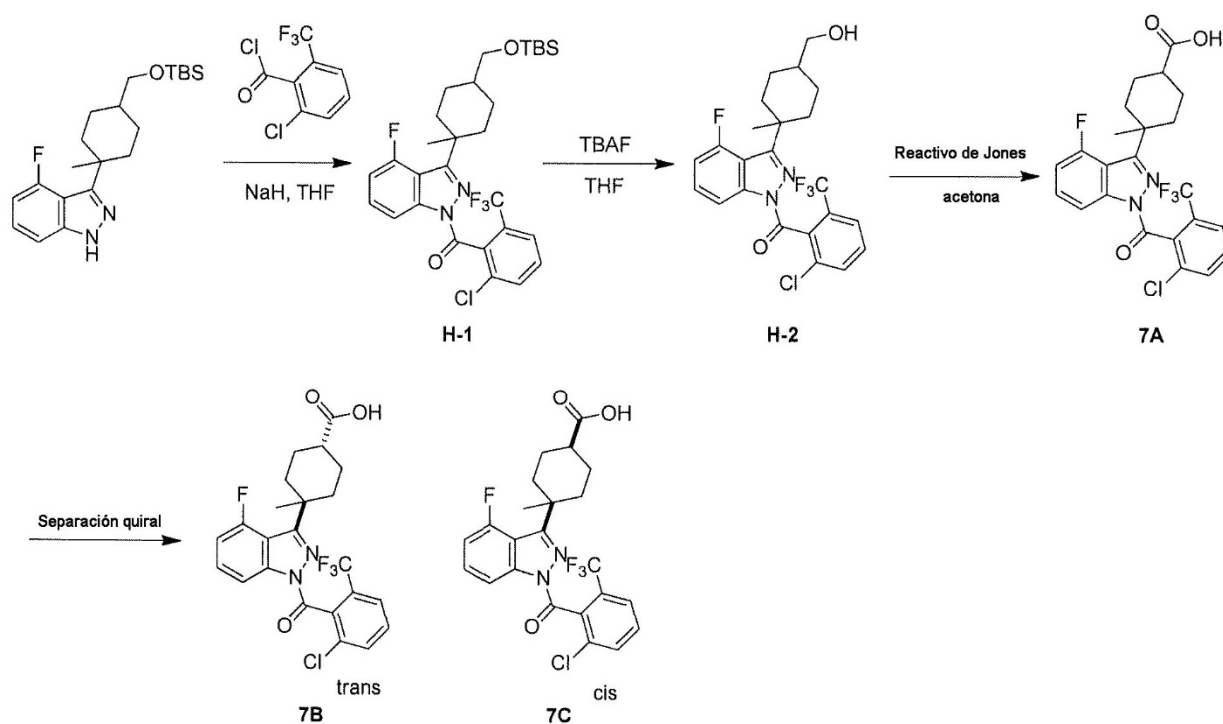
20

Tabla 4

	Nombre químico	Estructura	LCMS [M+H] ⁺ Hallado
6C	Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxi-6-metilciclohex-3-enocarboxílico		479

Ejemplo 7A, 7B y 7C: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-metilciclohexanocarboxílico (7A) (proporcionado como referencia)
 25

Esquema H



Etapa 1. Preparación de (3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-4-fluoro-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)metanona (H-1).

5

A una solución del compuesto 3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-4-fluoro-1H-indazol (300 mg, 0,8 mmol) en 10 ml de THF, se añadió NaH (39 mg, 1,0 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoilo (212 mg, 0,9 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3).

10 La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a PE:EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 86,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₂₉H₃₅ClF₄N₂O₂Si [M+H]⁺:583, hallado:583.

15 Etapa 2. Preparación de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil) (4-fluoro-3-(4-(hidroxilmetil)-1-metilciclohexil)-1H-indazol-1-il)metanona (H-2).

A una solución del compuesto (3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-4-fluoro-1H-indazol-1-il) (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)metanona (H-1) (360 mg, 0,6 mmol) en 10 ml de THF se añadió TBAF (323 mg, 1,2 mmol) gota a gota, mientras se enfriaba la reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 24 h. La mezcla resultante se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₁ClF₄N₂O₂ [M+H]⁺:469, hallado:469;

25

Etapa 3. Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-metilciclohexanocarboxílico (7A).

A una solución de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil) (4-fluoro-3-(4-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1H-indazol-1-il)metanona (H-2) (100 mg, 0,2 mmol) en acetona (10 ml), se le añadió gota a gota 0,2 ml de reactivo de Jones, mientras se enfriaba a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 20 minutos. La mezcla resultante se inactivó con 10 ml de propan-2-ol, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): calculado para C₂₃H₁₉ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺: 483, hallado: 483; ¹H RMN (400 MHz, CDC1₃) δ 1,27-1,47 (7H, d), 1,65 (2H, dd, J = 19,32, 15,31 Hz), 2,21-2,37 (2H,

35

m), 2,42 (1H, d, $J = 13,56$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 10,80, 8,28$ Hz), 7,51-7,68 (4H, m), 8,42 (1H, d, $J = 8,04$ Hz).

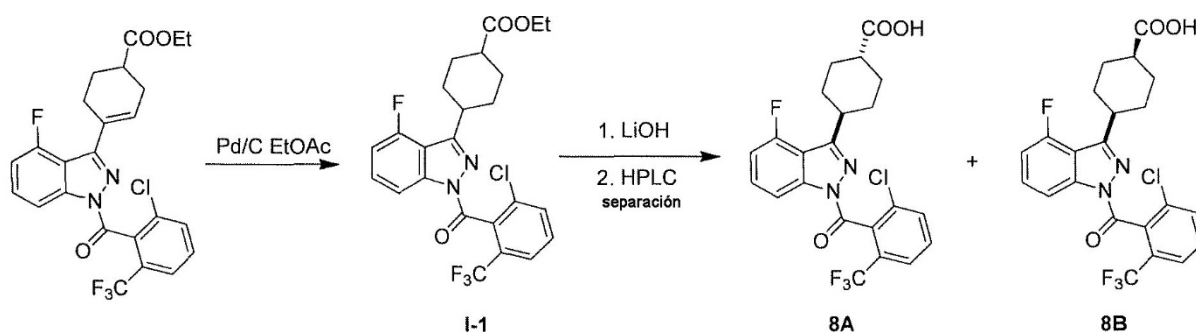
La separación adicional por SFC proporcionó dos isómeros:

- 5 **ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-metil ciclohexanocarboxílico (7B) y ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-metilciclohexanocarboxílico (7C)**

- 10 **Ejemplo 8A y 8B: Preparación de ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxílico (8A) y ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxílico (8B).**

(Ejemplo 8B proporcionado como referencia)

15 Esquema I



- 20 **Etapa 1. Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxilato de etilo (racémico) (I-1).**

A una solución de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (racémico) (100 mg, 0,2 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (20 mg) mientras se agitaba bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 varias veces, y luego se agitó en H_2 (balón) a 40 °C durante 25 4 h. La mezcla resultante se filtró sobre Celite, enjuagando con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta la sequedad para dar el producto bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 60 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{21}ClF_4N_2O_3$ $[M+H]^+$:497, hallado:497.

- 30 **Etapa 2. Preparación de ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxílico (8A) y ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxílico (8B).**

A una mezcla de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxilato de etilo (racémico) (I-1) (150 mg, 0,30 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió LiOH (22 mg, 0,91 mmol). La reacción se agitó a 20 35 °C durante 4 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y se añadió agua (15 ml). La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml) y se acidificó con HCl 2 M a pH = 2. El precipitado se recogió por filtración para dar el producto bruto (70 mg, cis:trans = 3:1) en forma de un sólido de color blanco, que se separó por HPLC preparativo (acetonitrilo + 0,75 % de ácido trifluoroacético en agua) para proporcionar dos isómeros:

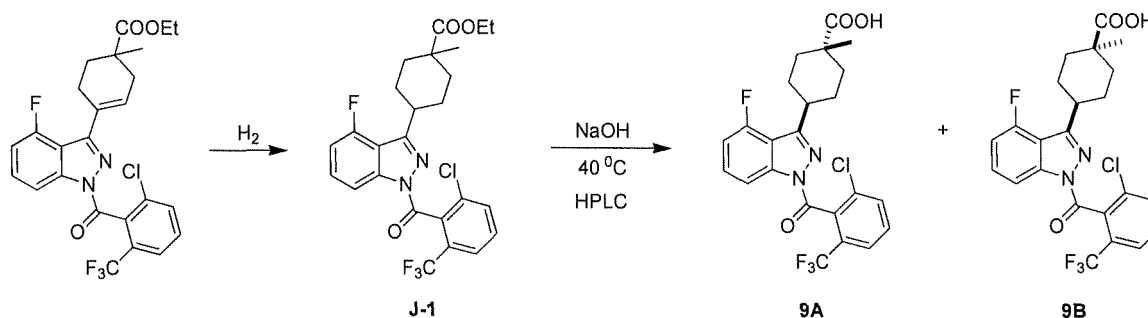
40 **ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxílico (8A)** (2 mg). LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{17}ClF_4N_2O_3$ $[M+H]^+$:469, hallado:469. 1H RMN (400MHz $CDCl_3$) δ 8,35 (1H, d, $J = 8,53$ Hz), 7,67-7,70 (2 H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,06-7,11 (1 H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 2,35-2,40 (1H, t, $J = 11,2$ Hz), 2,10 (4 H, br s.), 1,51-1,64 (4 H, m).

45 **ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexanocarboxílico (8B)** (6 mg). LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{17}ClF_4N_2O_3$ $[M+H]^+$:469, hallado:469. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 7,37 - 7,74 (4 H, m), 6,92 - 7,13 (1H, m), 3,37 (1H, br.s.), 2,52 (1H, br.s.), 1,76-2,00 (6H, m), 1,66 (2H, d, $J = 4,52$ Hz).

- 50 **Ejemplo 9A y 9B: Preparación de ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxílico (9A) y ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-**

ii)-1-metilciclohexanocarboxílico (9B). (Ejemplo 9B proporcionado como referencia)

Esquema J



5

Etapas 1: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (J-1).

10 A una mezcla cis/trans de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxilato de etilo (300 mg, 0,606 mmol) en EtOAc (30 ml) se le añadió Pd/C (6,5 mg, 0,061 mmol) mientras se agitaba bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H₂ varias veces, y luego se agitó en H₂ (balón) a 40 °C durante 4 h. La mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite, enjuagando con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por

15 cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/10) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento: 47,3 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₃ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:511, hallado:511

Etapas 2: Preparación de ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxílico (9A) y ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxílico (9B).

20 A una mezcla de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (J-1) (100 mg, 0,196 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió NaOH (24 mg, 0,59 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C

25 durante 12 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M a pH = 2. El precipitado se recogió por filtración y se purificó por HPLC preparativo (acetonitrilo + 0,75 % de ácido trifluoroacético en agua) para dar dos isómeros separados:

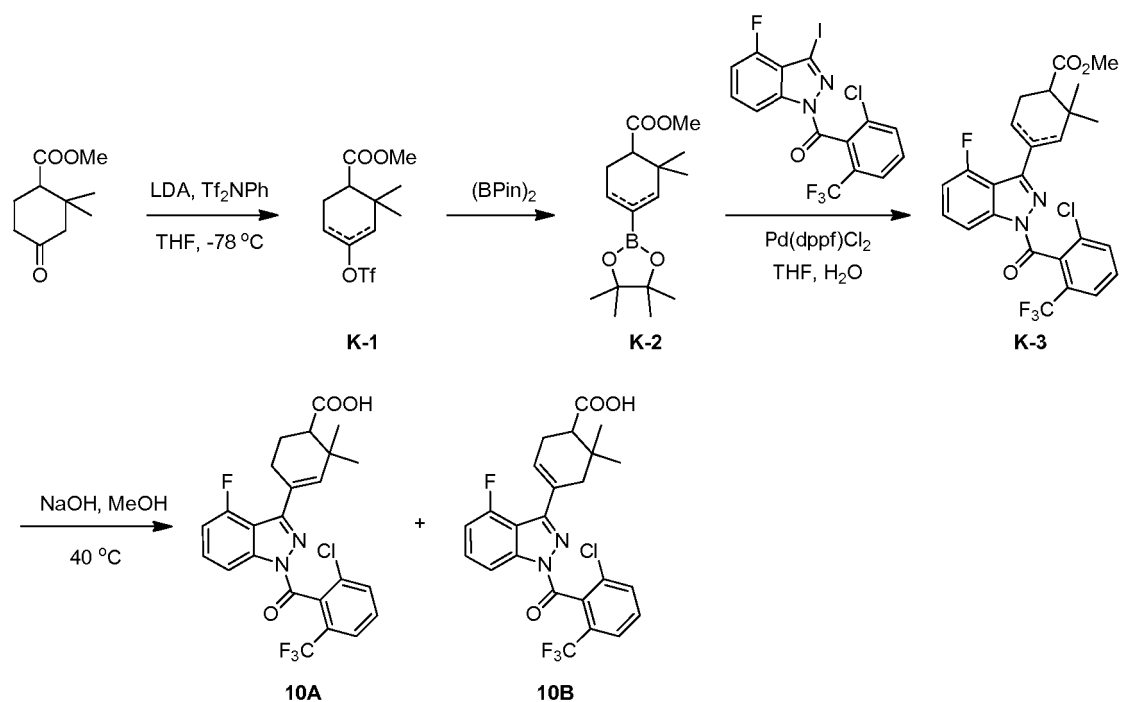
30 **ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxílico (9A):** 5 mg, LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₉ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:483, hallado:483; ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (1H, d, J=8,03 Hz), 7,69 (2H, t, J=7,78 Hz), 7,53-7,63 (2H, m), 6,91-7,16 (1H, m), 3,21 (1H, br.s.), 1,72-1,96 (6H, m), 1,61 (2H, br.s.), 1,18 (3H, s).

35 **ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohexanocarboxílico (9B):** 6 mg, LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₉ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺: 483, hallado:483; ¹HRMN(400 MHz, CDC1₃) δ 8,35 (1H, d, J=8,53 Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 7,47 - 7,60 (2H, m), 6,95-7,10 (1H, m), 3,50 (1H, s), 2,82-3,15 (1H, m), 2,28 (2H, J=13,05 Hz, d), 1,92 (2H, d, J=12,55 Hz), 1,67 (1H, t, J=10,29 Hz), 1,28-1,38 (2H, m), 1,27 (3H, s).

Ejemplo 10A y 10B: Preparación de ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetilciclohex-3-enocarboxílico

40 (10A) y ácido (R y S) 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enocarboxílico (10B).

45 Esquema K



Etap 1: Preparación de la mezcla de 2,2-dimetil-4 -(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo y 6,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (K-1).

5

A una solución de 2,2-dimetil-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo (1,5 g, 8,14 mmol) en THF (15 ml), se le añadió gota a gota LDA (10 ml, 10 mmol) a -78 °C durante 15 minutos. Se le añadió gota a gota Tf₂NPh (3,78 g, 10,6 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y se agitó a 20 °C durante 10 h adicionales. La mezcla resultante se inactivó con 30 ml de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (saturada, 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/20) para dar el compuesto del título (relación = 1:6, 1 g, rendimiento: 34,9 %) en forma de aceites de color amarillo.

Etap 2: Preparación de la mezcla de 2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) ciclohex-3-enocarboxilato de metilo y 6,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (K-2).

A una mezcla de 2,2-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo y 6,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi) iclohex-3-enocarboxilato de metilo (K-1, relación = 1:6, 900 mg, 2,85 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboron (723 mg, 2,85 mmol) y acetato de potasio (838 mg, 8,54 mmol).

La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos, y se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (697 mg, 0,854 mmol) y dppf (4732 mg, 8,54 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite y el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/petróleo = 1/20) para dar el compuesto del título (relación = 1:6, 400 mg, rendimiento: 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₁₆H₂₇BO₄ [M+H]⁺:295, hallado:295.

Etap 3: Preparación de la mezcla de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetilciclohex-3-enocarboxilato de metilo y 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enocarboxilato de metilo (K-3).

A una solución de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil) (4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1- il)metanona (510 mg, 1,088 mmol) en THF/H₂O (40 ml/10ml) se le añadió una mezcla de 2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo y 6,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo (K-2, relación = 1:6, 400 mg, 1,36 mmol) y Na₂CO₃ (432 mg, 4,08 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos, se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (298 mg, 0,408 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. La mezcla

resultante se filtró sobre una almohadilla de Celite y el filtrado se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/petróleo = 1/10) para dar el compuesto del título (relación = 1:6, 191 mg, rendimiento: 26,4 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₁ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:509, hallado:509.

Etapas 4: Preparación de ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetilciclohex-3-enocarboxílico (10A) y ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enocarboxílico (10B).

10

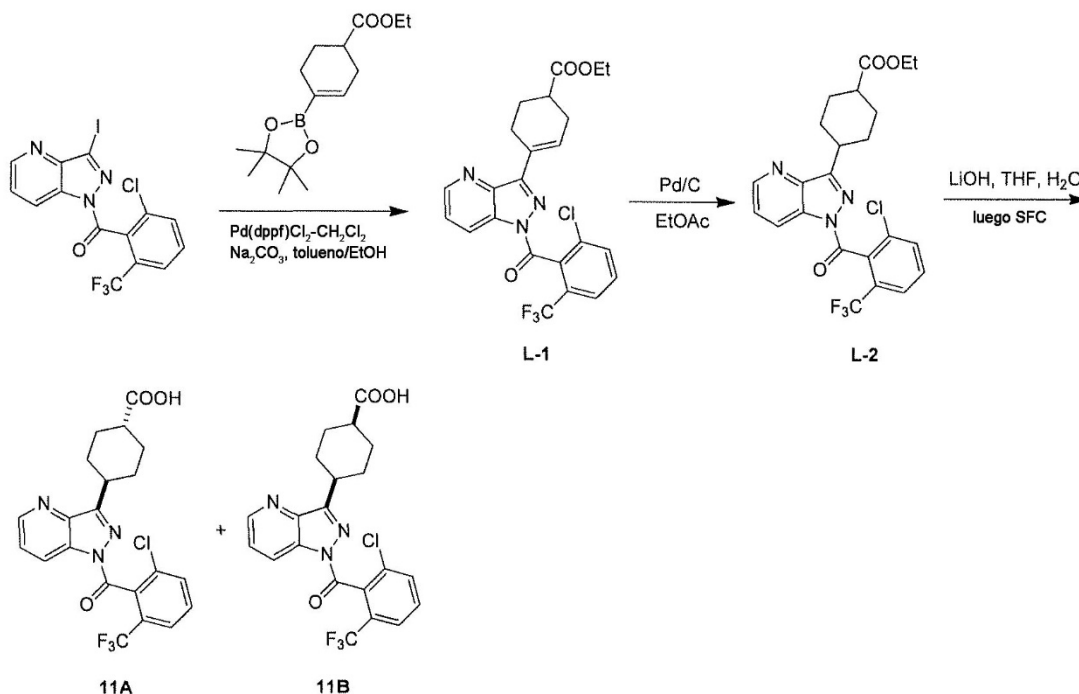
Una mezcla de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetilciclohex-3-enocarboxilato de metilo, 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enocarboxilato de metilo (**K-3**, relación = 1:6, 200 mg, 0,39 mmol), NaOH (47,2 mg, 1,18 mmol) y metanol (10 ml) se agitó a 40 °C durante 10 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M a pH = 2. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío. El producto deseado se purificó por HPLC preparativo (acetonitrilo + 0,75 % de ácido trifluoroacético en agua) para dar dos isómeros separados: ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetilciclohex-3-enocarboxílico (**10A**):5 mg, LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₉ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:495, hallado:495; ¹H RMN (400 MHz, CDC1₃) δ 8,43 (1H, d, J = 8,53 Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 7,51-7,64 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 11,04, 8,03 Hz), 6,57 (1H, br.s.), 2,48-2,55 (2H, m), 2,23 (2H, d, J = 8,03 Hz), 1,08 (3H, s), 2,18 (1H, s), 1,02 (3H, d, J = 3,01 Hz).

ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enocarboxílico (**10B**):20 mg, LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₉ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺:495, hallado:495; ¹H RMN (400 MHz, CDC1₃) δ 8,43 (1H, d, J = 8,53 Hz), 7,65-7,74 (2H, m), 7,52-7,63 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 10,54, 8,03 Hz), 6,37 (1H, br.s.), 2,44-2,60 (2H, m), 2,14-2,28 (3H, m), 1,08 (3H, s), 1,02 (3H, d, J = 3,01 Hz).

Ejemplo 11A y 11B: Preparación de ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxílico (11A) y ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-4-fluoro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxílico (11B). (Ejemplo 11B proporcionado como referencia)

30

Esquema L



35

Etapas 1: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (L-1).

A una mezcla de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil) (3-yodo-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)metanona (1 g, 2,2 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,8 g, 2,8 mmol) en 40 de tolueno/EtOH (1:1) se le añadió 1,6 ml de una solución saturada de Na₂CO₃ y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (182 mg, 0,22 mmol) mientras se agitaba bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 6 h. Al finalizar, la mezcla se filtró y la capa orgánica se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con PE:EA = 100:1 a PE:EA = 10:1 para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₉ClF₃N₃O₃ [M+H]⁺:478, hallado:478.

Etapa 2: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxilato de etilo (L-2).

A una solución de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (L-1) (500 mg, 1,05 mmol) en EtOAc (30 ml), se le añadió Pd/C (50 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo H₂ (1 atm) durante 24 h a 40 °C. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₁ClF₃N₃O₃ [M+H]⁺:480, hallado:480.

Etapa 3: Preparación de ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxílico (11A) y ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxílico (11B).

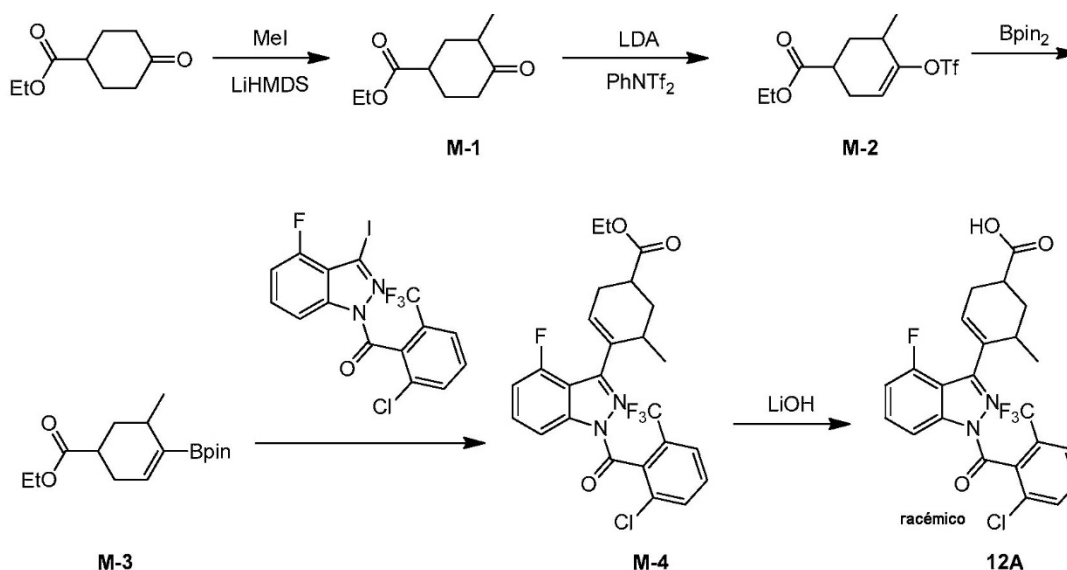
A una solución de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il) ciclohexanocarboxilato de etilo (L-2) (500 mg, 1,04 mmol) en 10 ml de THF/H₂O (4:1) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (175 mg, 4,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 30 °C. Al finalizar, la reacción se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con PE (200 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M a pH = 3 y luego se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un producto (300 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se separó adicionalmente por SFC para proporcionar dos isómeros separados (columna:Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm DI, 5µm; fase móvil:etanol (0,05 % DEA) en CO₂ del 5 % al 40 %) para dar dos isómeros, LCMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₇ClF₃N₃O₃ [M+H]⁺: 452, hallado:452:

ácido (trans)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxílico (11A): ¹H RMN (400 MHz CDCl₃) δ 8,91 (1H, J = 8,54 Hz, d), 8,83 (1H, d, J = 4,02 Hz), 7,62-7,72 (3H, m), 7,48-7,59 (1H, m), 3,51 (1H, br. s.), 2,55 (1H, br. s.), 1,86-2,01 (6H, m), 1,66-1,76 (2H, m).

ácido (cis)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohexanocarboxílico (11B): ¹H RMN (400 MHz CDCl₃) δ 8,75-8,83 (2H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,04 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,54, 4,52 Hz), 3,13-3,23 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 2,10-2,19 (4H, m), 1,59-1,74 (4H, m).

Ejemplo 12A: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-5-metilciclohex-3-enocarboxílico

Esquema M



Etapa 1: Preparación de 3-metil-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (M-1).

5 A una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (10 g, 58 mmol) en THF (100 ml) se le añadió LiHMDS (65 ml, 65 mmol) en porciones, mientras se agitaba a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo N_2 . Después de agitar durante 1 h, se añadió yodometano (8,34 g, 58 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con PE/EA = (30/1), para
10 proporcionar el compuesto del título (4 g, rendimiento: 37 %). LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:185, hallado:185.

Etapa 2: Preparación de 5-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (M-2).

15 A una solución de 3-metil-4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (M-1) (5 g, 27 mmol) en THF (60 ml) se le añadió LDA (13,5 ml, 2,5M en THF, 27 mmol) en porciones, mientras se agitaba a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo N_2 . Después de agitar durante 1 h, se añadió PhNTf_2 (9,64 g, 27 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con PE/EA= (100/1), para proporcionar el compuesto del título (5 g, rendimiento: 63 %). LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:317, hallado:317.
20

Etapa 3: Preparación de 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (M-3).

25 A una mezcla de 5-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (M-2) (3,0 g, 9,5 mmol), $(\text{Bpin})_2$ (2,65 g, 10,4 mmol), KOAc (2,8 g, 28,5 mmol), y dioxano (50 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (700 mg) mientras se purgaba con nitrógeno. La mezcla se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. La solución se enfrió y se filtró sobre Celite. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 200:1) para dar el compuesto del título (1 g, rendimiento 36 %). LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:295, hallado:295.
30

Etapa 4: Preparación de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-5-metilciclohex-3-enocarboxilato de etilo (M-4).

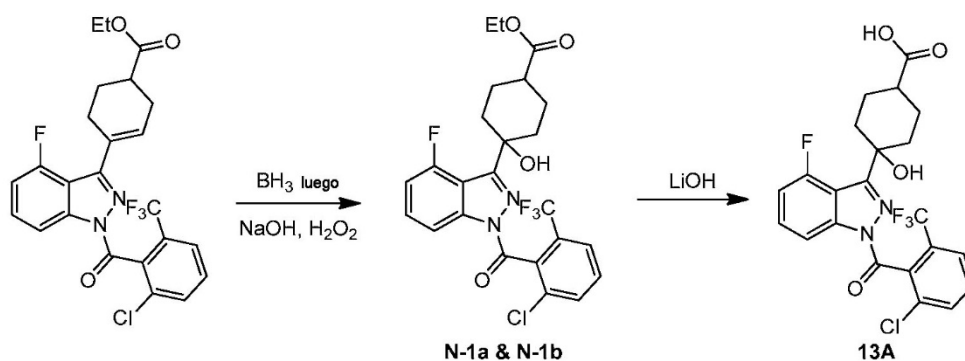
35 Una solución de (2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)(4-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)metanona (2,2 g, 4,6 mmol), 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (M-3) (1,5 g, 5,1 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (340 mg) y Cs_2CO_3 (4,5 g, 13,8 mmol) en THF (30 ml) bajo N_2 se agitó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. Después de 4 horas, la reacción se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 50:1) para dar el compuesto del título (1,4 g, rendimiento: 61 %). LCMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:509, hallado:509.
40

Etapa 5: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoyl)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-5-metilciclohex-3-enocarboxílico (12A).

Una solución de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil) benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-5-metilciclohex-3-enocarboxilato de etilo (**M-4**) (100 mg, 0,2 mmol) y LiOH.H₂O (34 mg, 0,8 mmol) en THF/H₂O (3/1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con 15 ml de agua y se acidificó con HCl 1 M a pH = 3-4; luego se extrajo con EA. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un racemato (50 mg, rendimiento: 52 %). LCMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₇ClF₄N₂O₃ [M+H]⁺: 481, hallado: 481; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39-8,43 (1H, m), 7,56-7,68 (4H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 6,21-6,51 (1H, m), 2,17-2,95 (5H, m), 1,38-1,58 (1H, m), 0,84-0,97 (3H, m).

10 **Ejemplo 13A: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico** (proporcionado como referencia).

Esquema N



15

Etapa 1: Preparación de ácido (trans o cis) 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (N-1a) y (cis o trans) 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (N-1b). A una solución de 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohexen-3-enocarboxilato de etilo (500 mg, 1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió BH₃.Me₂S (228 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió una solución ac. de NaOH (1 ml, 3 M) y H₂O₂ (0,5 ml, 30 %). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativo (acetonitrilo + 0,75 % de ácido trifluoroacético en agua) para dar los compuestos del título (pico 1:**N-1a**, 70 mg, 27 %) (pico 2:**N-1b**, 70 mg, 27 %). LCMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₁ClF₄N₂O₄ [M+H]⁺:513, hallado:513

Etapa 2: Preparación de ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (13A). Una solución de (cis o trans) 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (pico 2: **N-1b**, 70 mg, 0,2 mmol) y LiOH.H₂O (35 mg, 0,83 mmol) en THF/H₂O (3/1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó en 5 ml de agua y se acidificó con HCl 1 M a pH = 3-4 y luego se extrajo con EA. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 15 %). LCMS (ESI): calculado para C₂₂H₁₇ClF₄N₂O₄ [M+H]⁺:485, hallado:485; ¹H- RMN (400 MHz CDC1₃) δ 8,42 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,55-7,67 (4H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 2,50-2,54 (1H, m), 2,33-2,38 (2H, m), 1,89-1,92 (2H, m), 1,68-1,76 (4H, m).

Ensayos biológicos

40 Los compuestos de la invención inhiben la actividad RORγT. La activación de la actividad RORγT se puede medir utilizando, por ejemplo, el ensayo bioquímico TR-FRET. En dicho ensayo, se puede medir la interacción de los péptidos derivados del cofactor con el dominio de unión a ligando RORγT humano (LBD). La técnica TR-FRET es un ensayo de proximidad bioquímica sensible que proporcionará información sobre la interacción de un ligando con el LBD, en presencia de péptidos derivados del cofactor (Zhou y col., Methods 25:54-61, 2001).

45 Para identificar novedosos antagonistas de RORγT, se desarrolló un ensayo que emplea la interacción de RORγT con su péptido co-activador SRC12. Este péptido imita el reclutamiento de coactivadores a RORγT a través de su interacción con los motivos LXXLL (SEQ ID NO:1) (por ejemplo, NR box) (Xie y col., J. Immunol. 175:3800-09, 2005; Kurebayashi y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 315:919-27, 2004; Jin y col., Mol. Endocrinology 24: 923-29, 2010). El ensayo TR-FRET del dominio de unión a ligando de RORγ se ejecutó según el siguiente protocolo.

50

La proteína ROR γ -LBD etiquetada con HIS se expresó en células SF9 usando un sistema de expresión de baculovirus. La proteína ROR γ -LBD se purificó por cromatografía de glutatión sefarosa. Por separado, las células SF9 que no expresan ninguna proteína recombinante se lisaron y el lisado se añadió al ROR γ -LBD purificado a 0,25 μ l de lisado (de 10.000 células SF9)/proteína purificada nM. La mezcla se diluyó luego 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 -LBD de 3 nM en una placa de ensayo de 384 pocillos.

Los compuestos a ensayar se inyectaron en la placa de ensayo usando la tecnología de expulsión de gotas acústicas mediante el manipulador de líquidos Echo 550 (Labcyte, CA).

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

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

DATOS BIOLÓGICOS

La siguiente tabla tabula los datos biológicos descritos para la presente invención, así como los compuestos descritos para referencia

Ejemplos	CI ₅₀ fret (nM)
1A	18
1B	21
1C	13
1D	774
1E	76
1F	170
1G	182
1H	20
1I	14
1J	7
1K	31
1L	123
2A	2
2B	2
2C	4
2D	5
3A	6
3B	5
4A	5

ES 2 749 713 T3

4B	143
4C	9
4D	177
4E	2
4F	30
4G	6
4H	115
4I	3
4J	24
4K	94
4L	36
4M	21
4N	3
4O	308
4P	41
4Q	380
4R	21
4S	40
4T	1116
4U	164
4V	31
4W	3
4X	3
4Y	159
4Z	258
4AA	7
4AB	8
5A	4
6A	2
6B	15
6C	5
7A	1879
7B	663
7C	872

ES 2 749 713 T3

8A	16
8B	505
9A	50
9B	5022
10A	343
10B	96
11A	207
11B	10000
12A	54
13A	2474

ES 2 749 713 T3

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.

5 <120> COMPUESTOS DE INDOL E INDAZOL SUSTITUIDOS CON 3-CICLOHEXENILO Y CICLOHEXILO
COMO INHIBIDORES DE RORgammaT Y USOS DE LOS MISMOS

<130> 153323288WO1

10 <150> PCT/CN2012/080133

<151> 15/08/2012

<160> 2

15 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> péptido SRC1_2

25 <220>

<221> otras características

<222> (2)..(3)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

30 <400> 1

Leu Xaa Xaa Leu Leu
1 5

<210> 2

35 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 749 713 T3

<220>

<223> péptido SRC1_2

<400> 2

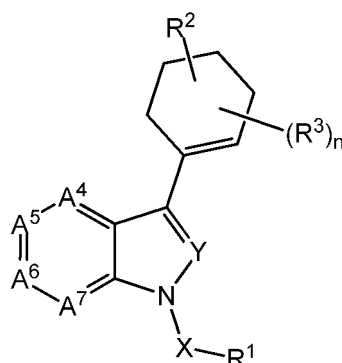
5

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 Ix



Ix

5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X es C(O);

Y es N, CH o CR^a;

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

A⁴ es CR⁴o N,

A⁵ es CR⁵o N,

A⁶ es CR⁶o N,

A⁷ es CR⁷ o N,

15 a condición de que no más de dos de A⁴-A⁷ puedan ser N;

R^a es alquilo (C₁₋₄)

R¹ es

(i) carbociclilo (C₃₋₁₂) o

(ii) un heterociclilo de 4 a 12 miembros,

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

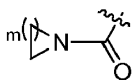
R² es hidroxicarbonilo, hidroxicarbonil alquilo (C₁₋₁₀), o carbamoilo;

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

R⁴-R⁷ son independientemente H, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilaminocarbonilo (C₀₋

25 10), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o aminoalquilo (C₁₋₄), donde alcoxi (C₁₋₃), alquilo (C₁₋₄), alquilaminocarbonilo (C₀₋₁₀),

(di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆) y aminoalquilo (C₁₋₄) están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos,

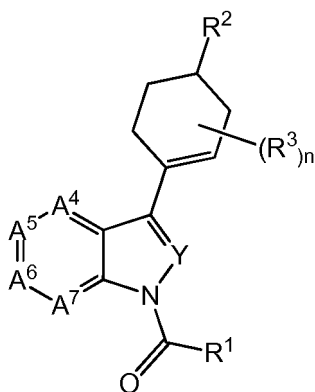
hidroxilo o alcoxi (C₁₋₃); o un grupo que tiene la fórmula , opcionalmente sustituido con uno o más de los

siguientes: alquilo (C₁₋₁₀), halógeno, amino, ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₃), y donde m es 1, 2, 3, o 4;

30 R⁸ es halógeno, ciano, amino, nitro, hidroxilo, H₂NC(O)-, alcocarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₅), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₃), heterociclicarbonilo de 4 a 8 miembros, cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₆), aminoalquiloxicarbonilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₃), donde alcocarbonilo (C₁₋₃), (di)alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₄), alcoxiaminocarbonilo (C₁₋₃), heterociclicarbonilo de 4 a 8 miembros, cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₆), aminoalquiloxicarbonilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₃) están opcionalmente sustituidos con oxo, alquilo (C₁₋₄), hidroxialquilo (C₁₋₃), o uno, dos o tres halógenos.

35

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

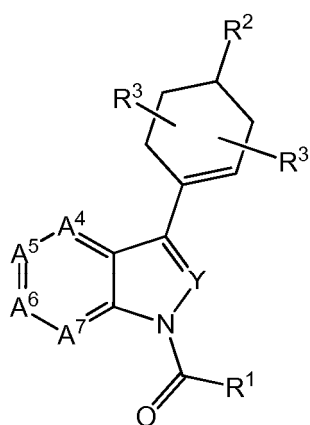


Ia

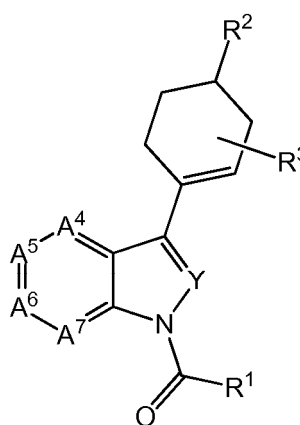
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R^8 es halógeno, ciano, amino, nitro, hidroxilo, $H_2NC(O)-$, alcóxicarbonilo (C_{1-3}), (di)alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-4}), cicloalquilo (C_{3-7}), heterocicloalquilo (C_{3-5}), o alcoxi (C_{1-3}), donde alcóxicarbonilo (C_{1-3}), (di)alquilaminocarbonilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-4}), y alcoxi (C_{1-3}) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

10 4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ib o Ic



Ib



Ic

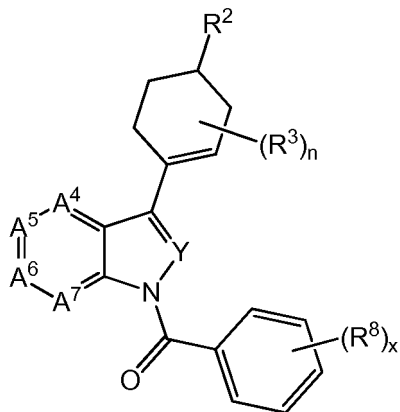
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R^1 es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^8 , donde R^8 es halógeno, amino, ciano, nitro, alcóxicarbonilo (C_{1-3}), alquilo (C_{1-4}) o alcoxi (C_{1-3}), donde alcóxicarbonilo (C_{1-3}), alquilo (C_{1-4}) y alcoxi (C_{1-3}) están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres halógenos.

20

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la fórmula Id

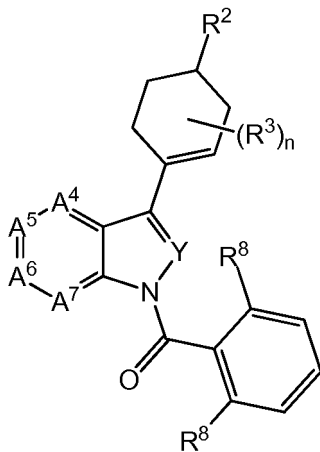


Id

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

5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula le

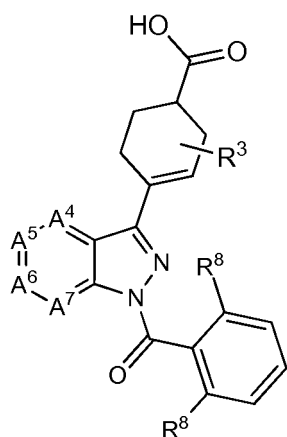


Ic

10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde Y es N.

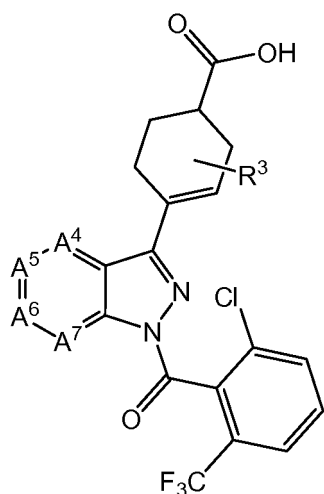
15 9. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la fórmula lf



If

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 10. El compuesto de la reivindicación 9, que tiene la fórmula Ig



Ig

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁸.
12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R² es C(O)OH.
- 15 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde A⁴, A⁵, A⁶, A⁷ es (i) CR⁴, CR⁵, CR⁶, CR⁷; o (ii) N, CR⁵, CR⁶, CR⁷.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre:
- 20 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(dimetilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(2-hidroxiethylcarbamoil)1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

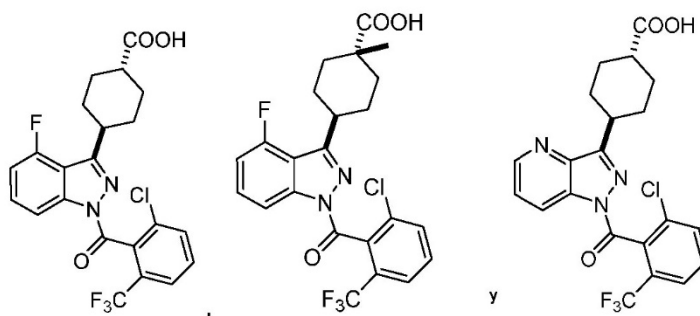
ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-metilciclohex-3-enocarboxílico; y
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico.

5

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre:

- ácido 4-(4-cloro-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 10 ácido 4-(1-(2-cloro-6-metilbenzoil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 15 ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)-1-metilciclohex-3-enocarboxílico;
 20 ácido (R o S)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido (S o R)-4-(1-(2-cloro-6-ciclopropilbenzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(ciclopropilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(ciclopropil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 25 ácido 4-(6-(azetidina-1-carbonil)-1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 30 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-2-metilpirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 35 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(2-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 Ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(ciclohexil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(morfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2R,6S)-2,6-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 40 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(4-metil-3-oxopiperazina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-3-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 45 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-3-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-2-metilmorfolina-4-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 50 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2-hidroxietil)(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(isopropilcarbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(isopropil(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 55 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(piperidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 60 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-(((1-hidroxi-3-(metilamino)propan-2-il)oxi)carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((S)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;

- ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-6-((R)-3-metoxipirrolidina-1-carbonil)-1H-indazol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-
 5 hidroxiciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-
 hidroxiciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxi-6-metilciclohex-3-enocarboxílico;
 ácido (R y S)-4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2,2-dimetilciclohex-3-enocarboxílico;
 10 ácido (R y S) 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-6,6-dimetilciclohex-3-enocarboxílico; y
 ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-5-metilciclohex-3-enocarboxílico.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indol-3-il)ciclohex-3-enocarboxílico.
- 15 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxiciclohex-3-enocarboxílico.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es ácido 4-(1-(2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-2-hidroxi-6-metilciclohex-3-enocarboxílico.
- 20 19. Un compuesto seleccionado de entre:



- 25 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente donde la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.
- 30 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 16 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 17 o una sal o solvato
 35 farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 18 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 24. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el receptor huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico gamma t (RORgammaT).
25. El compuesto para su uso de la reivindicación 24, donde la enfermedad o afección es una enfermedad
 45 autoinmune o una enfermedad inflamatoria.
26. El compuesto para su uso de la reivindicación 24, donde la enfermedad o afección es esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis reumatoide, asma, osteoartritis, enfermedad de Kawasaki, tiroiditis de Hashimoto o leishmaniasis de la mucosa.