(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 751 640**

(51) Int. CI.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2015 PCT/EP2015/071862**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046260**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2015 E 15775130 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3197878**

(54) Título: **Compuestos de 1-alquil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo y uso como moduladores de SGRM**

(30) Prioridad:

26.09.2014 US 201462055822 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2020

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

RIPA, LENA, ELISABETH;
LAWITZ, KAROLINA;
LEPISTÖ, MATTI JUHANI;
HEMMERLING, MARTIN;
EDMAN, KARL y
LLINAS, ANTONIO

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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 1-alquil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo y uso como moduladores de SGRM

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere en forma general a los compuestos de 1-alquil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo (incluyendo las sales de los mismos). La presente invención asimismo se refiere a composiciones farmacéuticas y kits que comprenden dichos compuestos.

ANTECEDENTES

Los glucocorticoides (GCs) se han utilizado durante décadas para tratar afecciones inflamatorias e inmunológicas agudas y crónicas, incluyendo artritis reumatoidea, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD"), osteoartritis, fiebre reumática, rinitis alérgica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria y colitis ulcerosa. Los ejemplos de GCs incluyen dexametasona, prednisona, y prednisolona. Desafortunadamente, los GCs a menudo poseen efectos secundarios graves y a veces irreversibles, tales como osteoporosis, hiperglicemia, efectos sobre el metabolismo de la glucosa (diabetes mellitus), adelgazamiento de la piel, hipertensión, glaucoma, atrofia muscular, síndrome de Cushing, homeostasis fluida, y psicosis (depresión). En particular, estos efectos secundarios pueden limitar el uso de los GCs en un entorno crónico. Por tanto, continúa siendo necesario diseñar terapias alternativas que posean los efectos beneficiosos de los GCs y a la vez una menor probabilidad de generar efectos secundarios.

Los GCs forman un complejo con el recetor de GC (GR) para regular la expresión génica. El complejo GC-GR se desplaza hacia el núcleo de la célula y luego se une a los elementos de respuesta a glucocorticoides (GREs) en las regiones promotoras de varios genes. El resultante complejo GC-GR- GRE a su vez activa o inhibe la transcripción de los genes ubicados en la proximidad. El complejo GC-GR asimismo (o en forma alternativa) puede regular negativamente la transcripción génica mediante un proceso que no involucra la unión al DNA. En dicho proceso, al cual se le denomina transrepresión, el complejo GC-GR ingresa en el núcleo e interactúa directamente (mediante interacciones proteína-proteína) con otros factores de transcripción, reprimiendo su capacidad de inducir la transcripción génica y por tanto la expresión de proteínas.

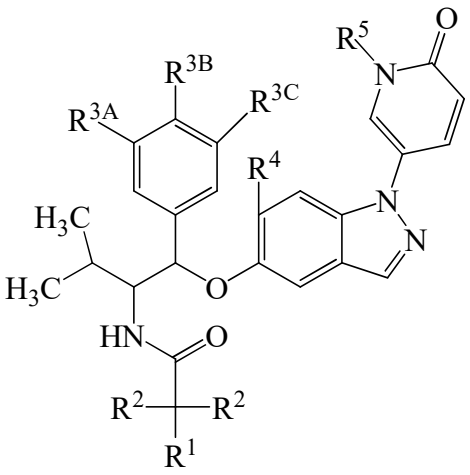
Se cree que algunos de los efectos secundarios de los GCs resultan de la reactividad cruzada con otros receptores de esteroides (por ejemplo, receptores de progesterona, andrógenos, mineralocorticoides, y estrógenos), los cuales poseen dominios de unión al ligando en cierta forma homólogos; y/o de la incapacidad de modular la expresión génica y la señalización downstream. Como resultado, se cree que un modulador de GR selectivo (SGRM) eficaz, el cual se una a GR con mayor afinidad en relación a otras hormonas esteroides, permitiría una terapia alternativa para abordar la necesidad no cubierta de una terapia que posea los efectos beneficiosos de los GCs y a la vez posea menos efectos secundarios.

Se ha informado actividad SGRM para un rango de compuestos. Ver, por ejemplo, WO2007/0467747, WO2007/114763, WO2008/006627, WO2008/055709, WO2008/055710, WO2008/052808, WO2008/063116, WO2008/076048, WO2008/079073, WO2008/098798, WO2009/065503, WO2009/142569, WO2009/142571, WO2010/009814, WO2013/001294, y EP2072509. Aun así, continúa existiendo la necesidad de contar con SGRMs que exhiben, por ejemplo, una mejora en términos de potencia, eficacia, efectividad en pacientes no sensibles a los esteroides, selectividad, solubilidad que permita la administración oral, perfil farmacológico que permita un régimen de dosificación deseado, estabilidad de estantería (por ejemplo, estabilidad hidrolítica, térmica, química o fotoquímica), cristalinidad, tolerabilidad en un rango de pacientes, perfil de efectos secundarios y/o perfil de seguridad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere, entre otros, a los compuestos de 1-alquil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo; a las composiciones que comprenden los compuestos de 1-alquil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo (por ejemplo, composiciones farmacéuticas); a los kits que comprenden los compuestos de 1-alquil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo; a los métodos para la preparación de los compuestos de 1-alquil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo; y a los compuestos intermedios utilizados en dichos métodos de preparación.

En breve, la presente invención, en parte, se refiere a un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo. La Fórmula I corresponde a:



(I).

Aquí:

R^1 se selecciona a partir de halógeno, metilo y halometilo.

Cada R^2 se selecciona en forma independiente a partir de halógeno.

Cada uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} se selecciona en forma independiente a partir de H, halógeno, halometilo y halometoxi.

R^4 se selecciona a partir de H, halógeno y metilo.

R^5 se selecciona a partir de metilo y etilo.

La presente invención, en parte, también se refiere a composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones comprenden un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos), y un excipiente adecuado para usos farmacéuticos.

La presente invención, en parte, también se refiere a composiciones farmacéuticas orales. Dichas composiciones comprenden un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos), y un excipiente adecuado para usos farmacéuticos.

La presente invención, en parte, también se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) para su utilización como un medicamento.

La presente invención, en parte, también se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) para su uso en terapia de una afección (generalmente un trastorno) mediada por (o asociada con) el receptor de glucocorticoides.

La presente invención, en parte, también se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) para su uso en el tratamiento de artritis reumatoidea.

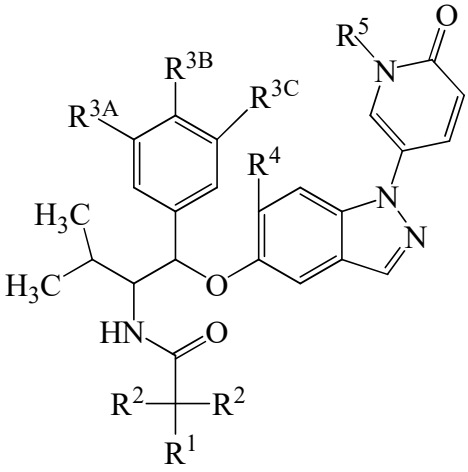
La invención, en parte, también se refiere a un kit. El kit comprende un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos del mismo). El kit asimismo comprende un aparato para administrar el compuesto (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) a un mamífero (por ejemplo, un humano); instrucciones para administrar el compuesto (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) a un mamífero (por ejemplo, un humano); un excipiente; o un ingrediente farmacéuticamente activo distinto del compuesto de Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos).

DESCRIPCIÓN DE FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

La presente descripción de formas de realización ilustrativas tiene el propósito de informar a aquellos versados en la técnica acerca de la invención del Solicitante, sus principios, y su aplicación práctica, de modo que aquellos versados en la técnica puedan adaptar y aplicar con facilidad la presente invención en sus numerosas formas de realización, según se adapte mejor a los requerimientos particulares en cada caso. La presente memoria descriptiva y sus ejemplos específicos, mientras que indican algunas formas de realización de la presente invención, se proporcionan para fines ilustrativos exclusivamente, y pueden modificarse de formas variadas. Asimismo, debe entenderse que varias características de la invención que por razones de claridad se describen en el contexto de formas de realización individuales pueden combinarse para formar una única forma de realización. A la inversa, varias características de la invención que por razones de brevedad se describen en el contexto de una única forma de realización pueden combinarse para formar subcombinaciones de la misma.

A. LOS COMPUESTOS

Como se menciona más arriba, la presente invención, en parte, se refiere a un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo. La Fórmula I corresponde a:



(I).

R^1 se selecciona a partir del grupo que consiste en halógeno, metilo y halometilo.

En algunas formas de realización, R^1 es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es flúor.

En algunas formas de realización, R^1 es metilo.

En algunas formas de realización, R^1 es halometilo.

Cada R^2 se selecciona en forma independiente a partir de halógeno.

En algunas formas de realización, cada R^2 es flúor.

En algunas formas de realización, R^1 es halógeno, y cada R^2 es flúor. En algunas de dichas formas de realización, R^1 es flúor, y cada R^2 es fúor.

En algunas formas de realización, R^1 es metilo, y cada R^2 es flúor.

Cada uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} se selecciona en forma independiente a partir de H, halógeno, halometilo y halometoxi.

En algunas formas de realización, cada uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} se selecciona en forma independiente a partir de H, flúor, cloro, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En algunas formas de realización, al menos uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} es H.

En algunas formas de realización, al menos uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} es H; y cada uno de los restantes dos de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} se selecciona en forma independiente a partir de H, flúor, cloro, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

En algunas formas de realización, sólo uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} es H. En algunas de dichas formas de realización, R^{3A} es H. En otras de dichas formas de realización, R^{3B} es H.

En algunas formas de realización, R^{3B} es H, y cada uno de R^{3A} y R^{3C} es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, cada uno de R^{3A} y R^{3C} es flúor. En otras de dichas formas de realización, cada uno de R^{3A} y R^{3C} es cloro.

En algunas formas de realización, dos (y no más de dos) de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} son, cada uno, H.

En algunas formas de realización, R^{3A} y R^{3B} son, cada uno, H

En algunas formas de realización, R^{3A} y R^{3B} son, cada uno, H, y R^{3c} es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^{3c} es flúor. En otras de dichas formas de realización, R^{3c} es cloro.

En algunas formas de realización, R^{3A} y R^{3C} son, cada uno, H.

En algunas formas de realización, R^{3A} y R^{3C} son, cada uno, H, y R^{3B} es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^{3B} es flúor. En otras de dichas formas de realización, R^{3B} es cloro.

En algunas formas de realización, R^{3A} y R^{3C} son, cada uno, H, y R^{3B} es halometilo. En algunas de dichas formas de realización, R^{3B} es trifluorometilo.

En algunas formas de realización, R^{3A} y R^{3C} son, cada uno, H, y R^{3B} es halometoxi. En algunas de dichas formas de realización, R^{3B} es difluorometoxi. En otras de dichas formas de realización, R^{3B} es trifluorometoxi.

En algunas formas de realización, R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} son, cada uno, H.

R^4 se selecciona a partir de H, halógeno y metilo.

En algunas formas de realización, R^4 es H.

En algunas formas de realización, R^4 es halógeno. En algunas de dichas formas de realización, R^4 es cloro.

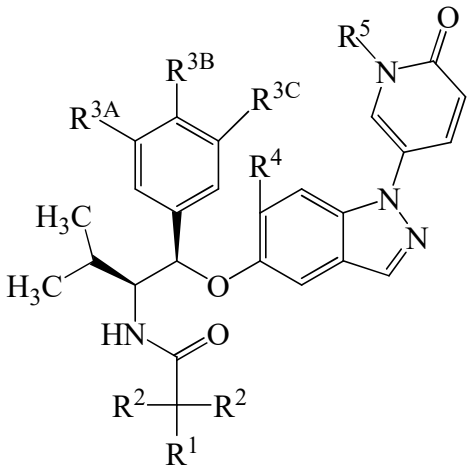
En algunas formas de realización, R^4 es metilo.

R^5 se selecciona a partir de metilo y etilo.

En algunas formas de realización, R^5 es metilo.

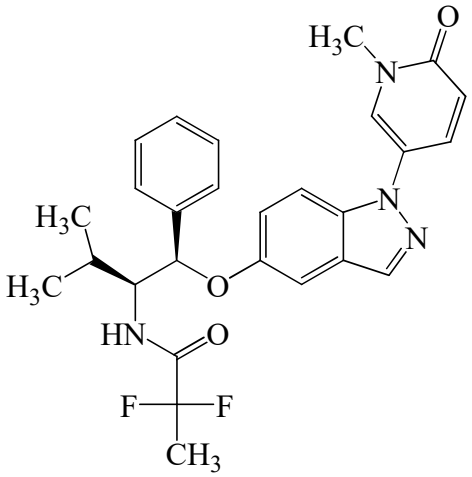
En algunas formas de realización, R^5 es etilo.

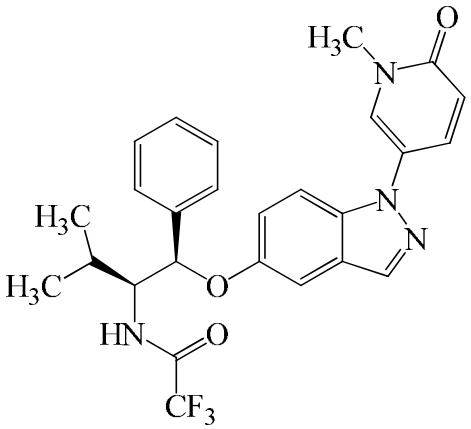
En algunas formas de realización, el compuesto conforme a las formas de realización anteriores corresponde en estructura a la Fórmula **(IA)**:

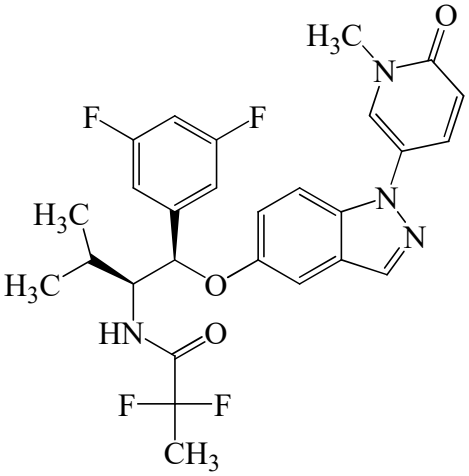


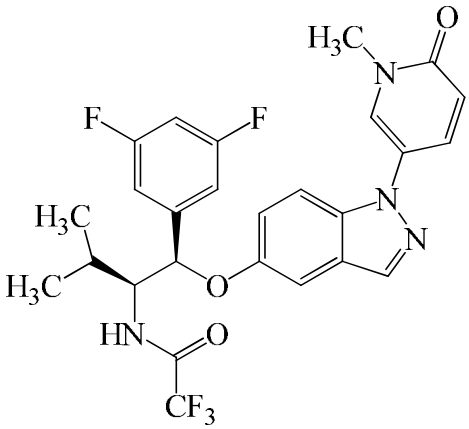
(IA).

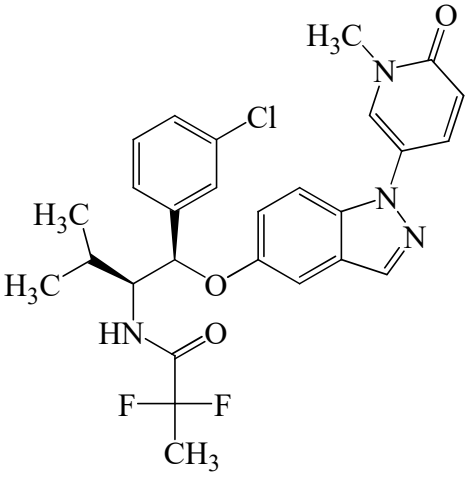
Los compuestos de Fórmula I incluyen, por ejemplo, los siguientes:

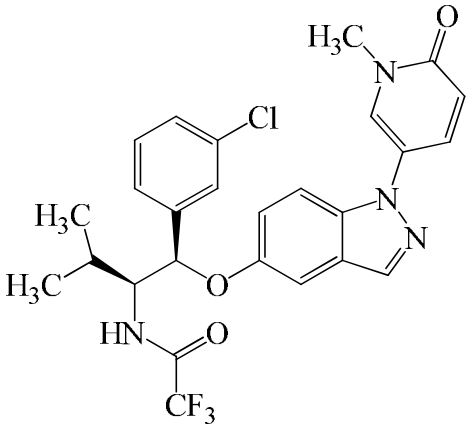


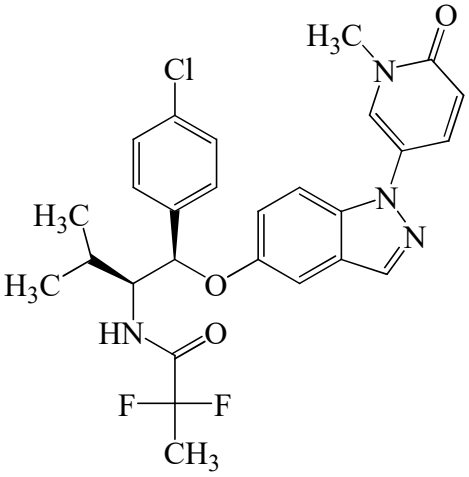


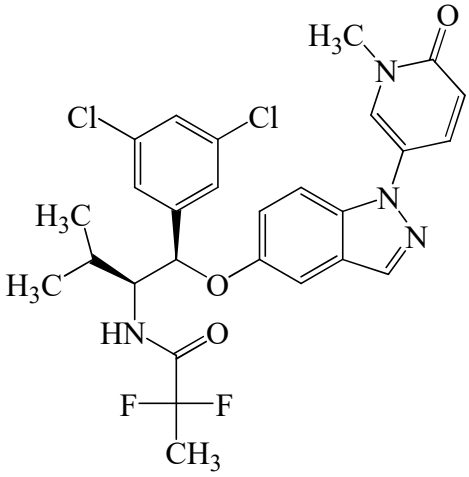


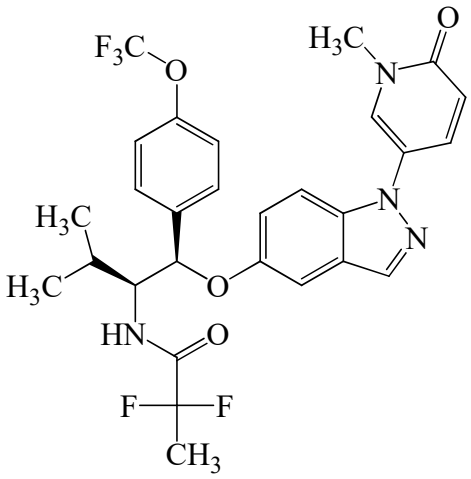


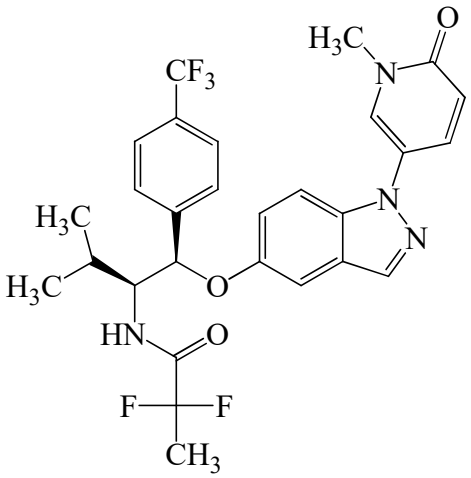


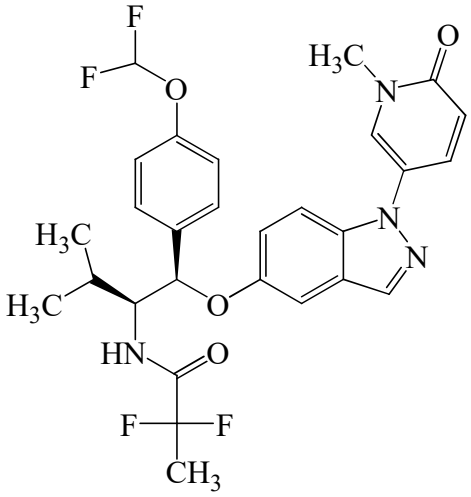


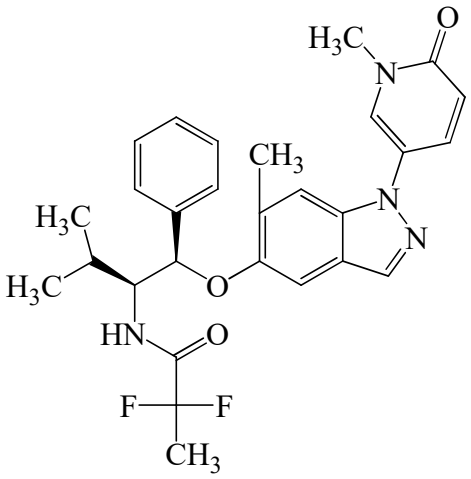


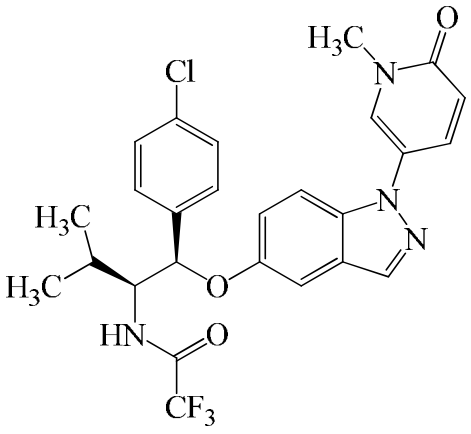


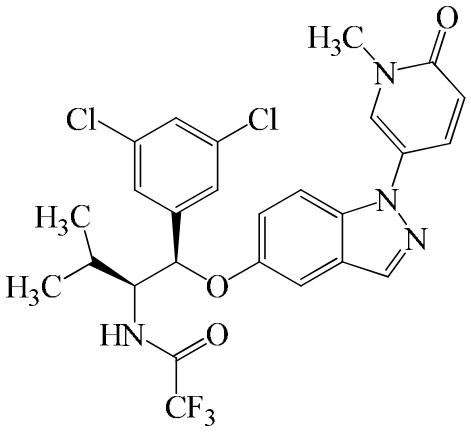


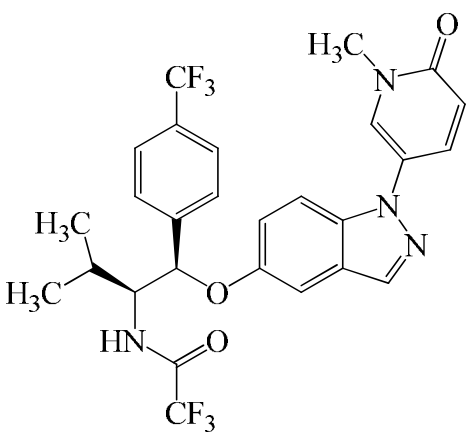


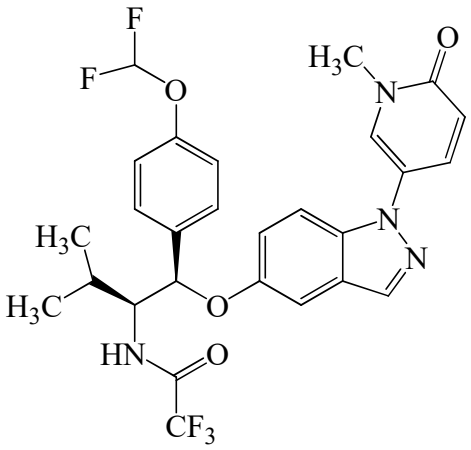


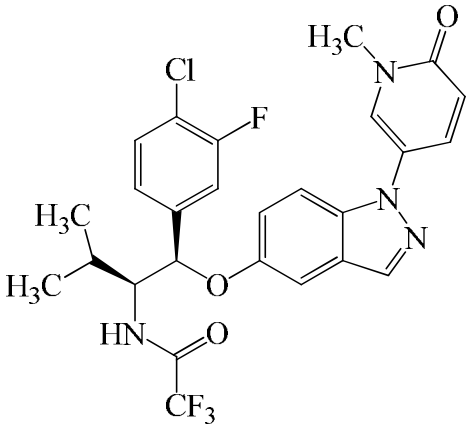


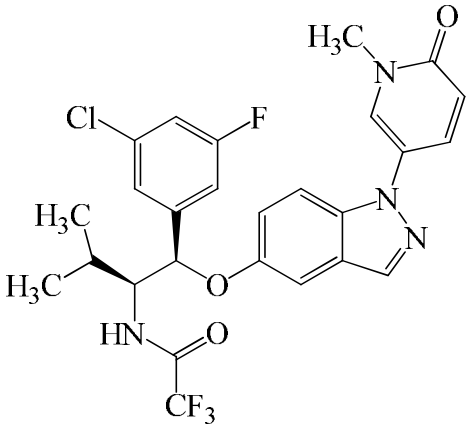


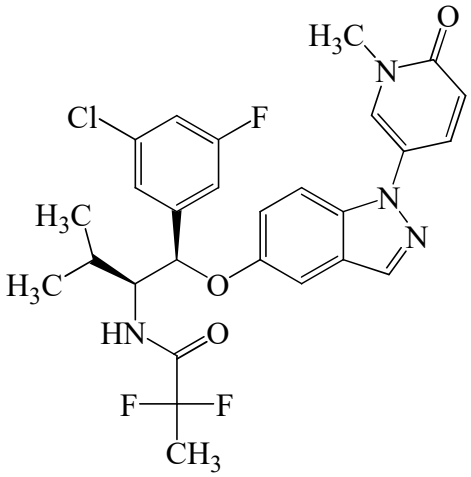


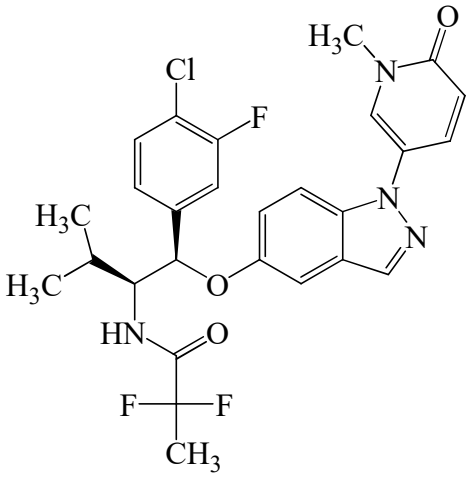


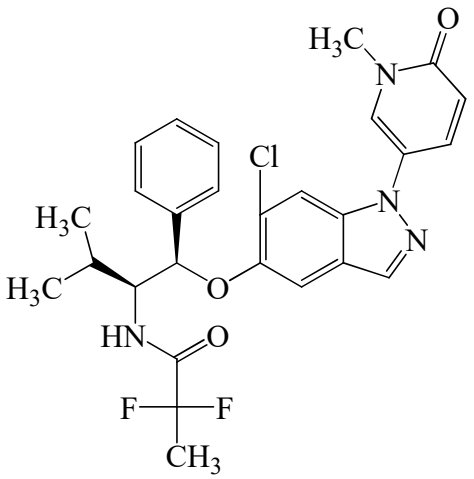


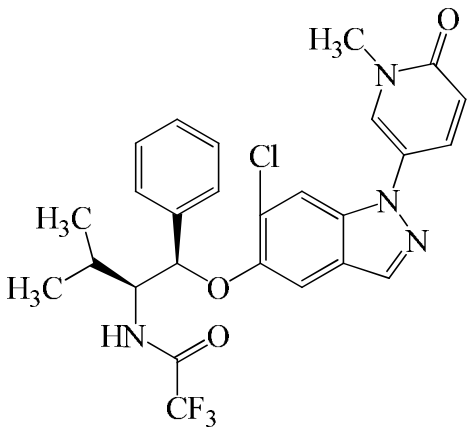


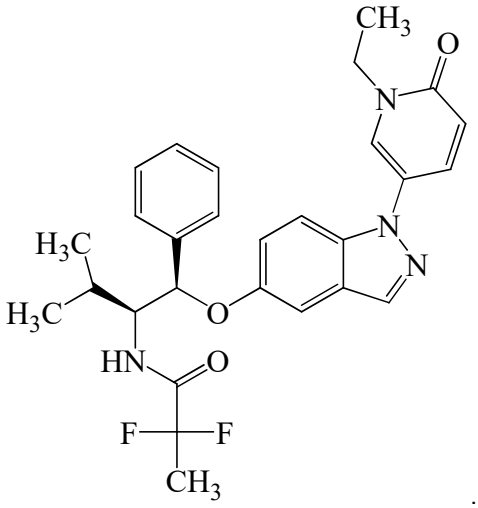




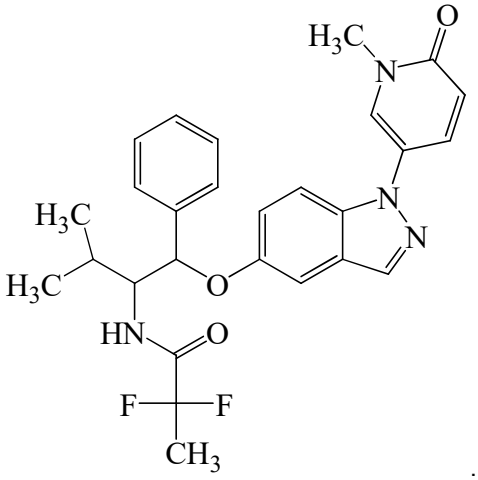




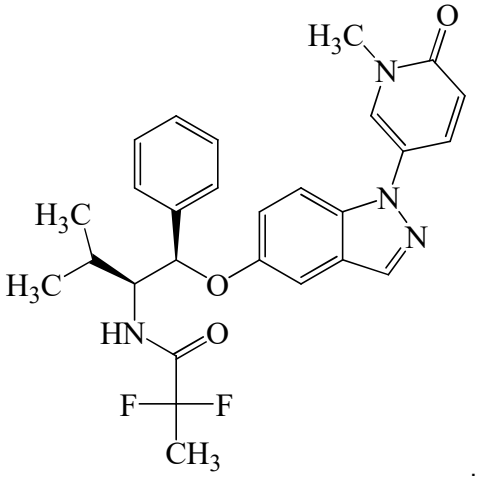




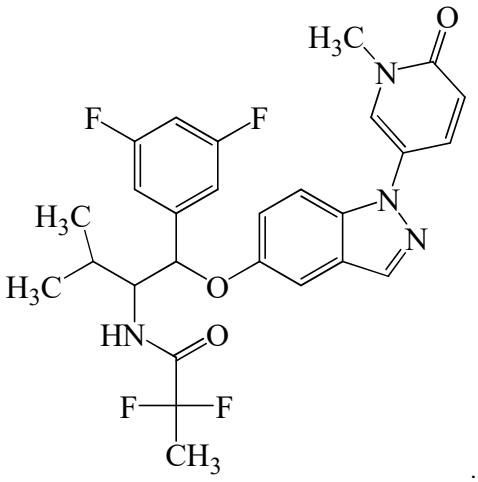
Algunas formas de realización se refieren a un compuesto que corresponde a la siguiente estructura (o a una sal del mismo apta para usos farmacéuticos):



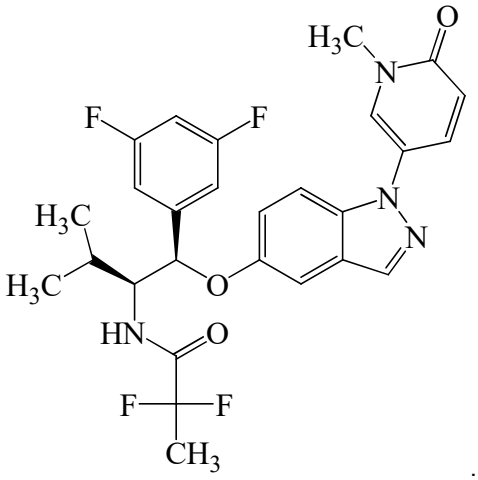
En algunas de dichas formas de realización, el compuesto corresponde a la siguiente estructura (o es una sal del mismo apta para usos farmacéuticos):



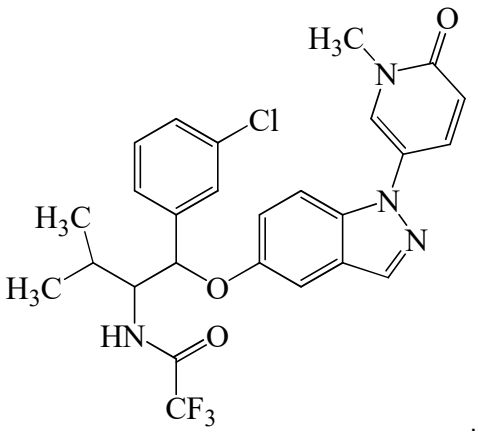
Algunas formas de realización se refieren a un compuesto que corresponde a la siguiente estructura (o a una sal del mismo apta para usos farmacéuticos):



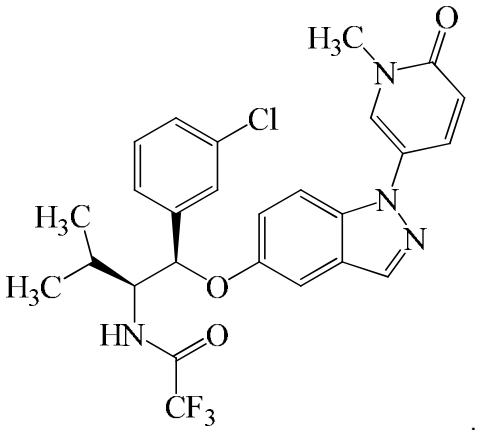
En algunas de dichas formas de realización, el compuesto corresponde a la siguiente estructura (o es una sal del mismo apta para usos farmacéuticos):



Algunas formas de realización se refieren a un compuesto que corresponde a la siguiente estructura (o a una sal del mismo apta para usos farmacéuticos):



En algunas de dichas formas de realización, el compuesto corresponde a la siguiente estructura (o es una sal del mismo apta para usos farmacéuticos):



En algunas formas de realización, los compuestos y sales de la presente invención exhiben una o más de las siguientes características: un nivel deseado de potencia, eficacia, efectividad en pacientes no sensibles a los esteroides, selectividad, solubilidad que permita la administración oral, perfil farmacológico que permita un régimen de dosificación deseado, estabilidad de estantería (por ejemplo, estabilidad hidrolítica, térmica, química o fotoquímica), cristalinidad, tolerabilidad en un rango de pacientes, perfil de efectos secundarios y/o perfil de seguridad.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) es tanto un agonista parcial como un antagonista parcial del receptor de glucocorticoides. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) exhibe actividad en ambos ensayos en el **Ejemplo 24** a continuación, con tanto un efecto agonista de la transactivación de menos de 50% en el Ensayo de agonistas de GRE y un efecto antagonista de la transactivación de más de 50% en el Ensayo de antagonistas de GRE**.**

Los compuestos de Fórmula I incluyen al menos dos centros quirales. En la medida en que una estructura o nombre químico en esta patente no indique que la quiralidad, la estructura o nombre se entiende de forma tal de abarcar cualquier isómero quiral individual correspondiente a esa estructura o nombre, así como cualquier mezcla de isómeros quirales (por ejemplo, el racemato). En algunas formas de realización, se obtiene un isómero quiral individual mediante el aislamiento a partir de una mezcla de isómeros (por ejemplo, un racemato) utilizando, por ejemplo, separación por cromatografía quiral. En otras formas de realización, se obtiene un isómero quiral individual mediante síntesis directa a partir, por ejemplo, de un material de partida quiral.

En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula I se encuentran en una forma no salina.

En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula I se encuentran en la forma de sal. En algunas de dichas formas de realización, las sales son sales de adición ácida. En general, puede prepararse una sal de adición ácida utilizando varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales típicamente pueden formarse mediante, por ejemplo, la mezcla del compuesto con un ácido (por ejemplo, una cantidad estequiométrica de ácido) utilizando varios métodos conocidos en la técnica. La mezcla puede llevarse a cabo en agua, un solvente orgánico (por ejemplo, éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo), o una mezcla acuosa/orgánica.

Una sal puede poseer ventajas debido a una o más de sus propiedades químicas o físicas, tales como estabilidad a

diferentes temperaturas y humedades, o un nivel deseado de solubilidad en agua, aceite u otro solvente. En algunos casos, se puede utilizar una sal para ayudar en el aislamiento o purificación del compuesto. En algunas formas de realización (en particular cuando la sal se utiliza para su administración a un animal, o es un reactivo para su utilización en la preparación de un compuesto o sal que se utiliza para su administración a un animal), la sal es apta para usos farmacéuticos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos que típicamente pueden utilizarse para formar sales de adición ácida incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos. Los ejemplos específicos de sales orgánicas incluyen colato, sorbato, laurato, acetato, trifluoroacetato, formato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico (y derivados del mismo, por ejemplo, dibenzoiltartrato), citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato (y derivados del mismo), embonato (pamoato), etansulfonato, bencenosulfonato, pantothenato, 2-hidroxietansulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, camphorato, camforsulfonato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, thiocianato, tosilato, y undecanoato.

Los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos se entienden de forma tal que abarcan cualesquiera derivados marcados con isótopos (o radiomarcados) de un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo. Dicho derivado es un derivado de un compuesto de la Fórmula I o de una sal del mismo donde uno o más átomos se reemplazan con un átomo que posee un peso atómico o un número másico diferente del peso atómico o número másico que habitualmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de radionúclidos que pueden incorporarse incluyen ^{2}H (también denotado como “D” de deuterio), ^{3}H (también denotado como “T” de tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, y ^{131}I. El radionúclido que se utilice dependerá de la aplicación específica de dicho derivado radiomarcado. Por ejemplo para el marcado del receptor in vitro y los ensayos de competencia, habitualmente ^{3}H o ^{14}C resulta útil. Para las aplicaciones de radioimagenología, ^{11}C o ^{18}F habitualmente resulta útil. En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{3}H. En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{14}C. En algunas formas de realización, el radionúclido es ^{11}C. Y en algunas formas de realización, el radionúclido es ^{18}F.

Se contempla que los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos pueden poseer varias formas en estado sólido. También se contempla que los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos pueden encontrarse en una forma no solvatada o en la forma de un solvato (por ejemplo, un hidrato).

También se contempla que un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo puede estar asociada a un par de unión, por ejemplo, encontrándose químicamente unido al compuesto o sal o asociado físicamente con el mismo. Los ejemplos de pares de unión incluyen una molécula marcadora o reportero (reporter), un sustrato soporte, un vehículo o molécula de transporte, un efector, un fármaco, un anticuerpo, o un inhibidor. Los pares de unión pueden estar unidos en forma covalente a un compuesto o sal mediante un grupo funcional adecuado en el compuesto, tal como un grupo hidroxilo, carboxilo, o amino. Otros derivados incluyen la formulación de un compuesto o sal con liposomas.

B. USOS MÉDICOS

En vista de su capacidad de unirse al receptor de glucocorticoides, el Solicitante cree que los compuestos que se describen en la presente memoria son útiles como agentes antiinflamatorios y pueden también mostrar efectos antialérgicos, inmunosupresores y antiproliferativos. Por tanto, se contempla que los compuestos de Fórmula I (incluyendo las sales de los mismos adecuadas para usos farmacéuticos) pueden utilizarse como un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de uno o más de las siguientes afecciones (generalmente un trastorno) en un mamífero:

(i) enfermedades de los pulmones, que coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen (incluyendo asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis de diferentes orígenes, síndrome de dificultad respiratorio del adulto (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquiectasias, todas las formas de enfermedades pulmonares restructivas (incluyendo alveolitis alérgica), todas las formas de edema pulmonar (incluyendo edema pulmonar tóxico), sarcoidosis y granulomatosis (incluyendo enfermedad de Boeck);

(ii) enfermedades reumáticas y enfermedades auto-inmunes y enfermedades degenerativas articulares, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluidas todas las formas de enfermedades reumáticas (como la artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, colagenosis y enfermedad de Behçet), artritis reactiva, enfermedades inflamatorias de los tejidos blandos de otros orígenes, síntomas artríticos en enfermedades degenerativas articulares (artrosis), artritis traumáticas, enfermedades del colágeno de otros orígenes (incluyendo el lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoideo, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nodosa y arteritis de la temporal), síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty, vitíligo y reumatismo de los tejidos blandos;

(iii) alergias, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluidas todas las formas de

reacciones alérgicas (incluyendo edema de Quincke, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a productos farmacéuticos, productos derivados de la sangre, medios de contraste, etc.; shock anafiláctico; urticaria y enfermedades vasculares alérgicas), vasculitis alérgicas, y vasculitis inflamatorias;

(iv) inflamaciones vasculares (vasculitis), incluyendo panarteritis nodosa, arteritis de la temporal, eritema nodoso, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegner y arteritis de células gigantes;

(v) nefropatías, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo síndrome nefrótico y todas las nefritis (incluyendo glomerulonefritis);

(vi) enfermedades del hígado, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluidas descomposición aguda de las células hepáticas, hepatitis de diferentes orígenes (incluyendo las inducidas por agentes virales, tóxicos o farmacéuticos), y hepatitis crónica y agresiva y/o crónica intermitente;

(vii) enfermedades gastrointestinales, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, como enteritis regional (enfermedad de Crohn), gastritis, esofagitis por reflujo, colitis ulcerativa y gastroenteritis de otros orígenes (incluyendo el esprue nativo);

(viii) enfermedades proctológicas, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo eccema anal, fisuras, hemorroides, y proctitis idiopática;

(ix) enfermedades de los ojos, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo queratitis alérgicas, uvenitis, iritis, conjuntivitis, blefaritis, neuritis óptica, corioiditis y oftalmía simpática;

(x) enfermedades del oído, nariz y garganta, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo rinitis alérgica, fiebre del heno, otitis externa (causada por dermatitis de contacto, infecciones, etc.), y otitis media.

(xi) enfermedades neurológicas, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo edema cerebral (incluyendo edema cerebral inducido por tumor), esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda, diferentes formas de convulsiones (incluyendo los espasmos infantiles asintiendo), meningitis, lesión de la médula espinal, y el accidente cerebrovascular;

(xii) enfermedades de la sangre, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, como anemia hemolítica adquirida, trombocitopenia (incluyendo trombocitopenia idiopática), linfomas M. Hodgkin y no Hodgkin, trombocitemias y eritrocitosis;

(xiii) enfermedades tumorales, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo leucemia linfática aguda, linfoma maligno, linfogranulomatosis, linfosarcoma, y una metástasis extensiva (incluidos los cánceres de mama y de próstata);

(xiv) enfermedades endocrinas, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo orbitopatía endocrina, crisis tirotóxica, tiroiditis de Quervain, tiroiditis de Hashimoto, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, tiroiditis granulomatosa, bocio linfadenoide;

(xv) trasplantes, los cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos;

(xvi) condiciones de shock severo, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo shock anafiláctico;

(xvii) terapia de sustitución, la cual coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo insuficiencia suprarrenal primaria innata (incluyendo síndrome adrenogenital congénito), insuficiencia suprarrenal primaria adquirida (incluyendo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, meta-infecciosa, tumores, metástasis, etc.), insuficiencia suprarrenal secundaria innata (incluyendo ejemplo hipopituitarismo congénito), e insuficiencia suprarrenal secundaria adquirida (incluyendo meta-infecciosa, tumores, etc.);

(xviii) emesis, la cual coincide con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluso en combinación con un antagonista de 5-HT_3 en el vómito inducido por agentes citostáticos;

(xix) dolores de origen inflamatorio, incluyendo lumbago; y

(xx) enfermedades dermatológicas, las cuales coinciden con procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, incluyendo dermatitis atópica (incluso en niños), dermatitis exfoliativa, psoriasis, enfermedades eritematosas (desencadenada por diferentes sustancias nocivas, incluida la radiación, productos químicos, quemaduras, etc.), quemaduras por ácido, dermatosis ampollar (incluyendo el pénfigo vulgar autoinmune y dermatosis ampollar penfigoide), las enfermedades del grupo liquenoide, prurito (incluyendo los de origen alérgico), todas las formas de eccema (incluyendo eccema atópico o eccema seborreo), rosácea, el pénfigo vulgar, el eritema exudativum multiforme, eritema nodoso, balanitis, pruritis (incluidas las de origen alérgico), manifestación de las enfermedades vasculares, vulvitis, pérdida de cabello inflamatoria (incluyendo la alopecia areata), linfoma de células T cutáneo, erupciones de

cualquier origen o dermatosis, psoriasis y grupos de parapsoriasis y la pitiriasis rubra pilaris.

Sin perjuicio de lo anterior, se contempla que los compuestos divulgados en la especificación (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden utilizar para el tratamiento de afecciones como: diabetes tipo I (diabetes insulino-dependiente), síndrome de Guillain Barré, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea, la enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, la arteriosclerosis, lesión de reperfusión, lesión térmica, daño múltiple en los órganos después de un traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoféresis, transfusiones de granulocitos, síndrome Conies, hiperaldosteronismo primario y secundario, aumento de la retención de sodio, aumento en la excreción de magnesio y potasio (diuresis), una mayor retención de agua, hipertensión (sistólica aislada y combinada sistólica/diastólica), arritmias, fibrosis miocárdica, infarto de miocardio, síndrome de Bartter, trastornos asociados con el exceso de los niveles de catecolaminas, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) diastólica y sistólica, la enfermedad vascular periférica, la nefropatía diabética, la cirrosis con edema y ascitis, várices de esófago, debilidad muscular, aumento de la pigmentación de melanina de la piel, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, síndrome de Cushing, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, diabetes mellitus, osteoporosis, poliuria, polidipsia, inflamación, enfermedades autoinmunes, rechazo de tejidos asociados con el trasplante de órganos, las neoplasias malignas como las leucemias y los linfomas, la fiebre reumática, poliarteritis granulomatosa, la inhibición de las líneas celulares mieloides, proliferación y apoptosis inmune, represión y regulación del eje HPA, hipercortisolemia, modulación del equilibrio de citoquinas Thl/ Th2, enfermedad renal crónica, hipercalcemia, insuficiencia suprarrenal aguda, insuficiencia suprarrenal primaria crónica, insuficiencia suprarrenal secundaria, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Little, inflamación sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, osteoartritis, edema angioneurótico, tendinitis, bursitis, la hepatitis autoinmune crónica activa, hepatitis, cinhosis, paniculitis, quistes inflamados, pioderma gangrenoso, fascitis eosinofílica, la policondritis recidivante, la sarcoidosis, enfermedad Sweet, la lepra tipo 1 reactiva, hemangiomas capilares, el liquen planus, eritema nodoso, el acné, hirsutismo, necrolisis epiderrnal tóxica, el eritema multiforme, psicosis, trastornos cognitivos (como problemas de memoria), trastornos del estado de ánimo (como la depresión y el trastorno bipolar), trastornos de ansiedad y trastornos de la personalidad.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "insuficiencia cardíaca congestiva" (CHF) o “enfermedad cardíaca congestiva" se refiere a un estado de enfermedad del sistema cardiovascular como resultado de lo cual el corazón no es capaz de bombear en forma eficiente el volumen de sangre necesario para cubrir los requerimientos de los sistemas de tejidos y órganos del cuerpo. Típicamente, CHF se caracteriza por la falla ventricular izquierda (disfunción sistólica) y la acumulación de fluido en los pulmones, donde la causa principal se atribuye a uno o más estados de enfermedad cardíaca o cardiovascular incluyendo enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca valvular, y cardiomiopatía. El término "insuficiencia cardíaca congestiva diastólica" se refiere a un estado de CHF caracterizado por el deterioro de la capacidad del corazón de relajarse adecuadamente y llenarse con sangre. A la inversa, el término “falla cardíaca congestiva sistólica” se refiere a un estado de CHF caracterizado por el deterioro de la capacidad del corazón de contraerse adecuadamente y eyectar la sangre.

Como comprenderá cualquiera versado en la técnica, los trastornos fisiológicos pueden presentarse como una afección "crónica", o un episodio "agudo". El término "crónico", tal como se utiliza en la presente memoria, significa una afección de progreso lento y larga duración. Como tal, una afección crónica se trata cuando se diagnostica y el tratamiento se continúa durante todo el transcurso de la enfermedad. A la inversa, el término “agudo” significa un evento exacerbado o ataque, de corta duración, seguido de un período de remisión. Por tanto, el tratamiento de los trastornos fisiológicos contempla tanto los eventos agudos como las afecciones crónicas. En un evento agudo, el compuesto se administra al comienzo de los síntomas y se discontinúa cuando los síntomas desaparecen.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en terapia.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de una afección mediada por GR (tal como una de las afecciones descritas más arriba).

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de una afección inflamatoria o inmunológica en respuesta a un glucocorticoide esteroideo (por ejemplo, dexametasona, prednisona, y/o prednisolona).

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de una afección inflamatoria.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de una afección respiratoria.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I

(o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de una afección reumática.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de artritis reumatoidea.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de asma.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de exacerbación moderada o severa del asma.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de COPD.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de exacerbación moderada o severa de COPD.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de síndrome del intestino irritable.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de un trastorno relacionado con el colágeno.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en la profilaxis del rechazo de trasplante de riñón.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de sarcoidosis.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de la enfermedad de Addison.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de síndrome de fatiga respiratoria.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de síndrome nefrótico.

Algunas formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria se refieren a un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) para su utilización en el tratamiento de una enfermedad dermatológica.

C. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas (o medicamentos) que comprenden un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos), así como a los procesos para preparar dichas composiciones farmacéuticas. En general, la composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico del compuesto o sal. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal tal como se describe en la presente memoria pueden variar en gran medida. Aunque se contempla que un compuesto o sal tal como se describe en la presente memoria puede administrarse en forma aislada (es decir, sin otro ingrediente activo o inactivo), la composición farmacéutica normalmente sin embargo comprenderá uno o más ingredientes activos y/o inertes adicionales. A menudo a los ingredientes activos presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se les refiere como “excipientes.” Los métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas y el uso de excipientes son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo,

por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 15.ª Edición, 1975.

Se contempla que la composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos) pueden formularse mediante una variedad de rutas y formas de administración, incluyendo las formas de administración oral, rectal, nasal, tópica, bucal, sublingual, vaginal, inhalación, insuflación, o parenteral. En algunas formas de realización, el compuesto o sal se administra por vía oral. En algunas formas de realización, el compuesto o sal se administra por vía intravenosa. En algunas formas de realización, el compuesto o sal se administra por vía intramuscular. En algunas formas de realización, el compuesto o sal se administra por vía subcutánea. Y, en algunas formas de realización, el compuesto o sal se administra en forma intraperitoneal, intratorácica, epidural, intratecal, intracerebroventricular o mediante inyección en las articulaciones. En algunas formas de realización, el compuesto o sal se administra en forma tópica.

Se contempla que composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden encontrarse, por ejemplo, en la forma de sólidos, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, vahos, geles, aspersores nasales, supositorios, polvos finos, y aerosoles o nebulizadores para inhalación.

En algunas formas de realización, la composición comprende una forma de dosificación líquida que puede administrarse por vía oral.

En algunas formas de realización, la composición comprende una forma de dosificación sólida que puede administrarse por vía oral.

Las composiciones en forma sólida pueden incluir, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, cachets, y supositorios. Un vehículo sólido puede comprender una o más sustancias. Dichas sustancias generalmente son inertes. Un vehículo asimismo puede actuar como, por ejemplo, diluyente, agente saborizante, solubilizante, lubricante, conservante, estabilizador, agentes de suspensión, aglutinante o agente desintegrante. También puede actuar como, por ejemplo, material encapsulante. Los ejemplos de los vehículos habitualmente adecuados incluyen manitol, lactosa, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar (por ejemplo, glucosa y sacarosa), pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo, metil celulosa y carboximetil celulosa sódica), sacarina sódica, cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao.

En los polvos, el vehículo típicamente es un sólido finamente dividido, el cual se encuentra mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo típicamente se encuentra mezclado con el vehículo que posee las propiedades aglutinantes deseadas en proporciones adecuadas y compactado en la forma y el tamaño adecuados.

Para la preparación de composiciones en supositorio, típicamente primero se funde una cera de bajo punto de fusión (por ejemplo, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao), seguido de la dispersión del ingrediente activo en la misma, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla fundida homogénea luego se vierte en moldes de tamaño convenientes y se deja enfriar y solidificar. Los ejemplos de excipientes no irritantes que pueden estar presentes en las composiciones de supositorio incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilen glicoles de varios pesos moleculares, y ésteres de ácidos grasos de polietilen glicol.

Las composiciones líquidas pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o dispersando el compuesto o sal de la presente invención en un vehículo tal como, por ejemplo, agua, soluciones de agua/propilen glicol, dextrosa acuosa salina, glicerol, o etanol. En algunas formas de realización, las soluciones acuosas para la administración oral pueden prepararse disolviendo un compuesto o sal de la presente invención en agua con un agente solubilizante (por ejemplo, un polietilen glicol). También pueden agregarse, por ejemplo, colorantes, agentes saborizantes, estabilizadores, y agentes espesantes. En algunas formas de realización, las suspensiones acuosas para administración oral pueden prepararse dispersando el compuesto o sal de la presente invención en una forma finamente dividida en agua, junto con un material viscoso tal como, por ejemplo, una o más gomas sintéticas o naturales, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, u otros agentes de suspensión. Si se desea, la composición líquida también puede contener otros ingredientes inertes auxiliares no tóxicos, tales como, por ejemplo, agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitan, trietanolamina, acetato de sodio, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, etc. Dichas composiciones asimismo pueden contener otros ingredientes tales como, por ejemplo, uno o más adyuvantes farmacéuticos.

En algunas formas de realización, la concentración del compuesto de Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) en la composición farmacéutica se encuentra entre alrededor de 0.05% y alrededor de 99% (en peso). En algunas de dichas formas de realización, por ejemplo, la concentración se encuentra entre alrededor de 0.05 y alrededor de 80%, entre alrededor de 0.10 y alrededor de 70%, o entre alrededor de 0.10% y alrededor de 50% (en peso).

Cuando un compuesto o sal de la presente invención se administra como terapia individual para tratar un trastorno, una "cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico" es una cantidad suficiente para disminuir o sanar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales de la afección; curar la afección; revertir, detener completamente, o enlentecer el progreso de la afección, disminuir el riesgo de empeoramiento de la afección; o retardar o disminuir el riesgo de aparición de la afección.

En algunas formas de realización de la presente invención, la composición farmacéutica es apta para la administración oral en una forma de dosificación unitaria de, por ejemplo, un comprimido o cápsula que contiene entre alrededor de 0.1 mg y alrededor de 10 g del compuesto de Fórmula I o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de una afección mediada por GR (tal como una de las afecciones descritas más arriba) que se desea tratar.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de una afección inflamatoria.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de una afección respiratoria.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de una afección reumática.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de artritis reumatoidea.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de asma.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de exacerbación moderada o severa del asma.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de COPD.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de exacerbación moderada o severa de COPD.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de síndrome del intestino irritable.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de un trastorno relacionado con el colágeno.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para fines terapéuticos de profilaxis del rechazo de trasplante de riñón.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de sarcoidosis.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de la enfermedad de Addison.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la

Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de síndrome de fatiga respiratoria.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de síndrome nefrótico.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos) que es efectiva para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de una enfermedad dermatológica.

Los niveles óptimos de dosificación y frecuencia de administración dependerán de la afección a tratar en particular y de su gravedad; la especie a la que pertenece el paciente; la edad, el sexo, el tamaño y el peso, la dieta y la condición física general del paciente en particular; la relación de peso de cerebro/cuerpo; otras medicaciones que el paciente pueda estar tomando; la ruta de administración; la formulación; y otros varios factores conocidos por los profesionales médicos (en el contexto de los pacientes humanos), los veterinarios (en el contexto de los pacientes no humanos), y otros profesionales versados en la técnica.

Se contempla que, en algunas formas de realización, la cantidad óptima de un compuesto o sal de la presente invención es al menos alrededor de 0.01 mg/kg de peso corporal por día, entre alrededor de 0.01 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día, o entre alrededor de 0.01 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día (por ejemplo, 0.5 mg/kg de peso corporal por día) cuando se administra en forma sistemática.

Se contempla que las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en una o más formas de dosificación. De esa forma, la composición puede dividirse entre dosis unitarias que contienen las cantidades adecuadas de los componentes activos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula, un cachet, o un comprimido, o el número adecuado de cualquiera de ellos en una forma envasada. La forma de dosificación unitaria en forma alternativa puede ser una preparación envasada en la cual en envase contiene cantidades discretas de la composición, tal como, por ejemplo, píldoras envasadas, cápsulas, o polvos en frascos o ampollas. Las formas de dosificación unitarias pueden prepararse mediante, por ejemplo, varios métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Se contempla que una dosis puede administrarse una vez al día o puede dividirse en dosis, tal como, por ejemplo, de 2 a 4 veces por día.

D. COMBINACIONES

La presente invención también se refiere a terapias o composiciones de combinación donde un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I (o una sal del mismo adecuada para usos terapéuticos), se administra en forma concurrente (posiblemente en la misma composición) o en forma secuencial con uno o más agentes activos para tratar cualquiera de las afecciones que se detallan más arriba.

En algunas formas de realización en las cuales se utiliza una terapia de combinación, la cantidad del compuesto o sal de la presente invención y las cantidades de los uno o más agentes farmacéuticamente activos son efectivas cuando están combinadas para lograr un efecto terapéutico en el tratamiento de un trastorno indeseado en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas son “cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico” si cuando están combinadas son suficientes para disminuir o mejorar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales asociados al trastorno; curar el trastorno; invertir, detener completamente o enlentecer el progreso del trastorno; disminuir el riesgo de empeoramiento del trastorno; o retardar o disminuir el riesgo de la aparición del trastorno. Típicamente, cualquiera versado en la técnica puede determinar dichas cantidades mediante, por ejemplo, comenzando con el rango de dosis que se describe en la presente memoria para el compuesto o sal de la invención y uno o más rangos de dosis aprobados o publicados para el o los demás compuestos farmacéuticamente activos.

Cuando se utilizan en una terapia de combinación, se contempla que el compuesto o sal de la presente invención y los demás ingredientes activos pueden administrarse en una única composición, en composiciones completamente separadas, o en una combinación de ellas. También se contempla que los ingredientes activos pueden administrarse en forma concurrente, simultánea o secuencial, o en forma separada. La o las composiciones y frecuencias de dosificación de la terapia de combinación dependerán de una variedad de factores, incluyendo la ruta de administración, la afección a tratar, la especie a la que pertenece el paciente, cualesquiera interacciones entre los ingredientes activos cuando se combinan en una única composición, cualesquiera interacciones entre los ingredientes activos cuando se administran al paciente animal, y otros varios factores conocidos por los profesionales médicos (en el contexto de los pacientes humanos), veterinarios (en el contexto de los pacientes no humanos), y otros profesionales versados en la técnica.

E. KITS

La presente invención, en parte, también se refiere a un kit que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo. En algunas formas de realización, el kit asimismo comprende uno o más componentes adicionales, tales como,

por ejemplo: (a) un aparato para administrar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo; (b) instrucciones para administrar el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo; (c) un excipiente (por ejemplo, un agente de resuspensión); o (d) un ingrediente activo adicional, el cual puede encontrarse en la misma forma de dosificación y/o en formas de dosificación diferentes respecto al compuesto de Fórmula I o sal del mismo. En algunas formas de realización (en particular cuando el kit se utiliza para administrar el compuesto de Fórmula I o sal del mismo a un paciente animal), la sal es una sal apta para usos farmacéuticos.

F. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

A continuación se analizan varios esquemas de síntesis para la preparación de los compuestos de Fórmula I. A continuación de los esquemas se proporcionan ejemplos detallados que ilustran la preparación de una variedad de compuestos de Fórmula I e intermedios para la preparación de dichos compuestos. Es de esperar que cualquiera versado en la técnica de la síntesis orgánica, después de leer el siguiente análisis (ya sea en sí o en combinación con los conocimientos generales de la técnica), pueda adaptar y aplicar los métodos para fabricar cualquiera de los compuestos abarcados por la Formula I. El conocimiento general de la técnica incluye, por ejemplo:

A) Procedimientos convencionales que utilizan grupos protectores y ejemplos de dichos grupos protectores, los cuales se describen en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, Nueva York (1999).

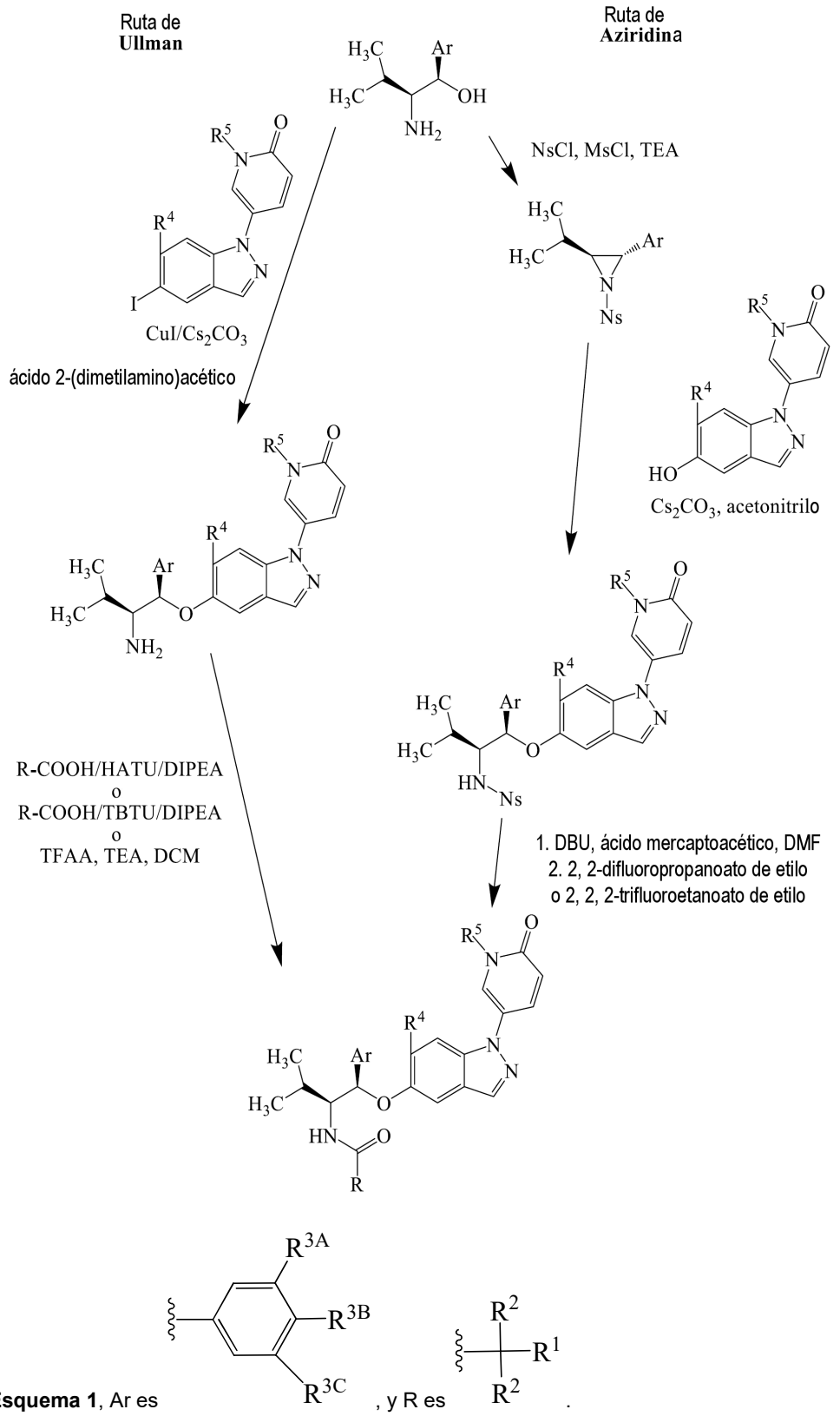
B) Referencias donde se analizan varias reacciones de síntesis orgánicas, incluyendo libros de estudio de química orgánica, tales como, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry, March 4.ª ed*, McGraw Hill (1992); y *Organic Synthesis*, Smith, McGraw Hill, (1994). Estas referencias asimismo incluyen, por ejemplo, R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations, 2.ª ed.*, Wiley-VCH: Nueva York (1999); F.A. Carey; R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, 2.ª ed.*, Plenum Press: Nueva York (1984); L.S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2.ª ed.*, University Science Books: Mill Valley, CA (1994); L. A. Paquette, Ed., *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley: Nueva York (1994); A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, CW. Rees, Eds., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Pergamon Press: Oxford, UK (1995); G. Wilkinson; F.G A. Stone; E.W. Abel, Eds., *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, UK (1982); B.M. Trost; I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, UK (1991); A.R. Katritzky, CW. Rees Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, UK (1984); A.R. Katritzky; CW. Rees, E.F.V. Scriven, Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press: Oxford, UK (1996); C. Hansen; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds., *Comprehensive Medicinal Chemistry*: Pergamon Press: Oxford, UK (1990). Por otra parte, las recurrentes revisiones de metodología de síntesis y temas relacionados incluyen: *Organic Reactions*, John Wiley: Nueva York; *Organic Syntheses*; John Wiley: Nueva York; *The Total Synthesis of Natural Products*, John Wiley: Nueva York; *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley: Nueva York; *Annual Reports in Organic Synthesis*, Academic Press: San Diego CA; y *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Thieme: Stuttgart, Alemania.

C) Referencias donde se analiza la química de los compuestos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, *Heterocyclic Chemistry*, J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, 3.ª ed., Cheapman and Hall, p. 189-225 (1995); y *Heterocyclic Chemistry*, T.L. Gilchrist, 2.ª ed. Longman Scientific and Technical, p. 248-282 (1992).

D) Bases de datos de transformaciones sintéticas, incluyendo resúmenes de artículos de investigación, a los cuales puede accederse utilizando una herramienta de búsqueda como CAS Online o SciFinder; y Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), al cual puede accederse utilizando, por ejemplo, software tal como SpotFire.

El siguiente **Esquema 1** muestra un protocolo general para la preparación de los compuestos tal como se describen en la presente memoria, utilizando ya se una ruta Ullman o una ruta aziridina.

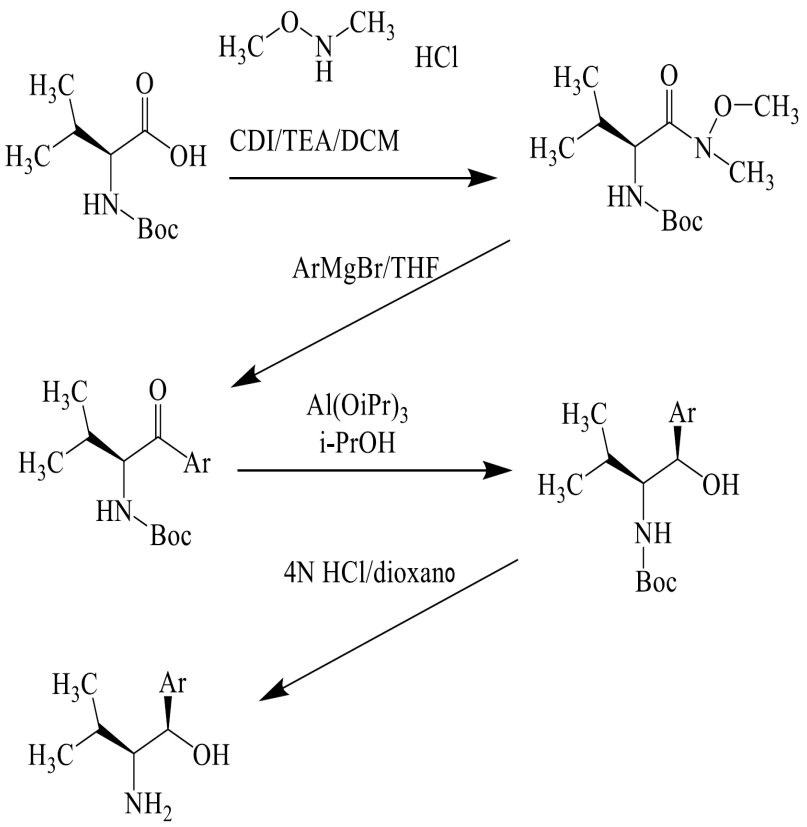
Esquema 1



En el **Esquema 1**, Ar es , y R es .

El reactivo amino alcohol utilizado en el **Esquema 1** puede prepararse utilizando el siguiente **Esquema 2**.

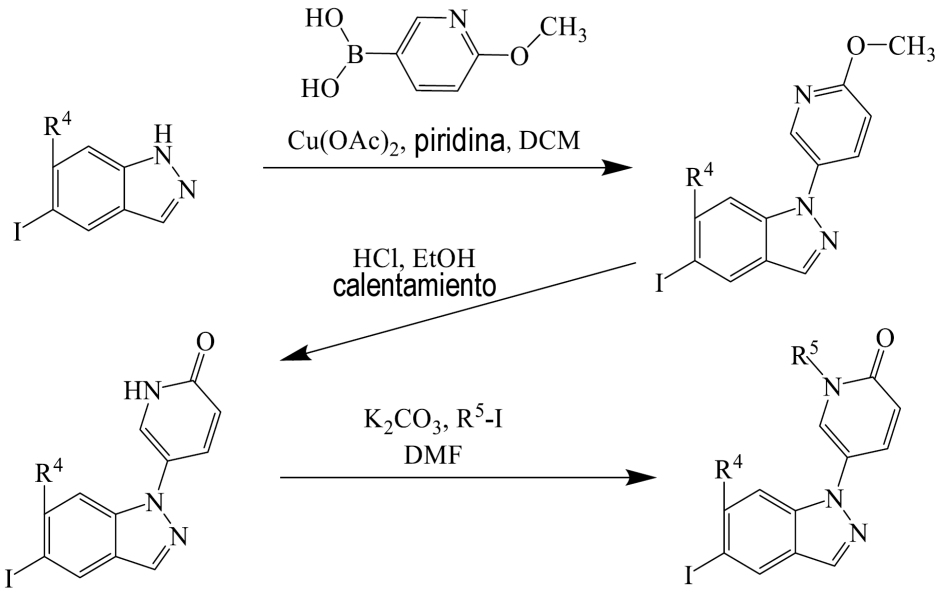
Esquema 2



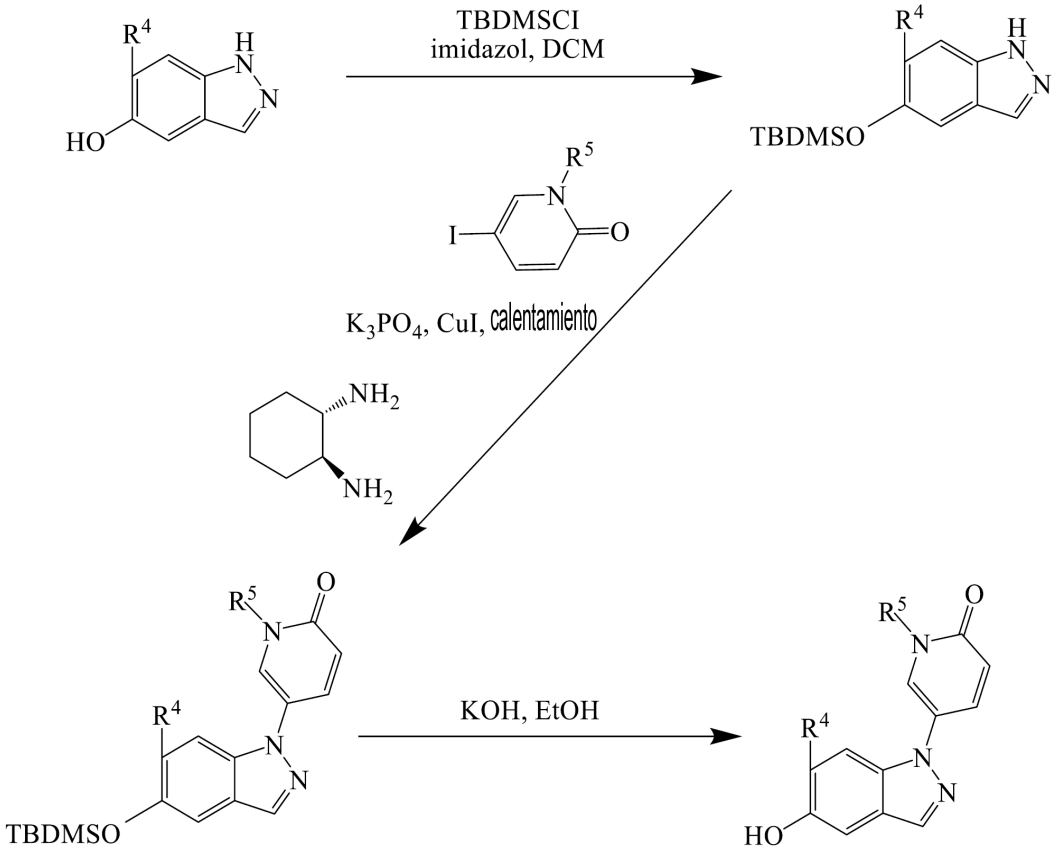
El reactivo de Grignard (ArMgBr) utilizado en el **Esquema 2** puede obtenerse en el mercado o de lo contrario generalmente puede prepararse a partir del bromuro de arilo correspondiente y Mg y/o iPrMgCl utilizando métodos publicados.

Los reactivos de yodo e hidroxi piridona indazol utilizados en el **Esquema 1** pueden prepararse utilizando el siguiente **Esquema 3A o 3B**, respectivamente.

Esquema 3A

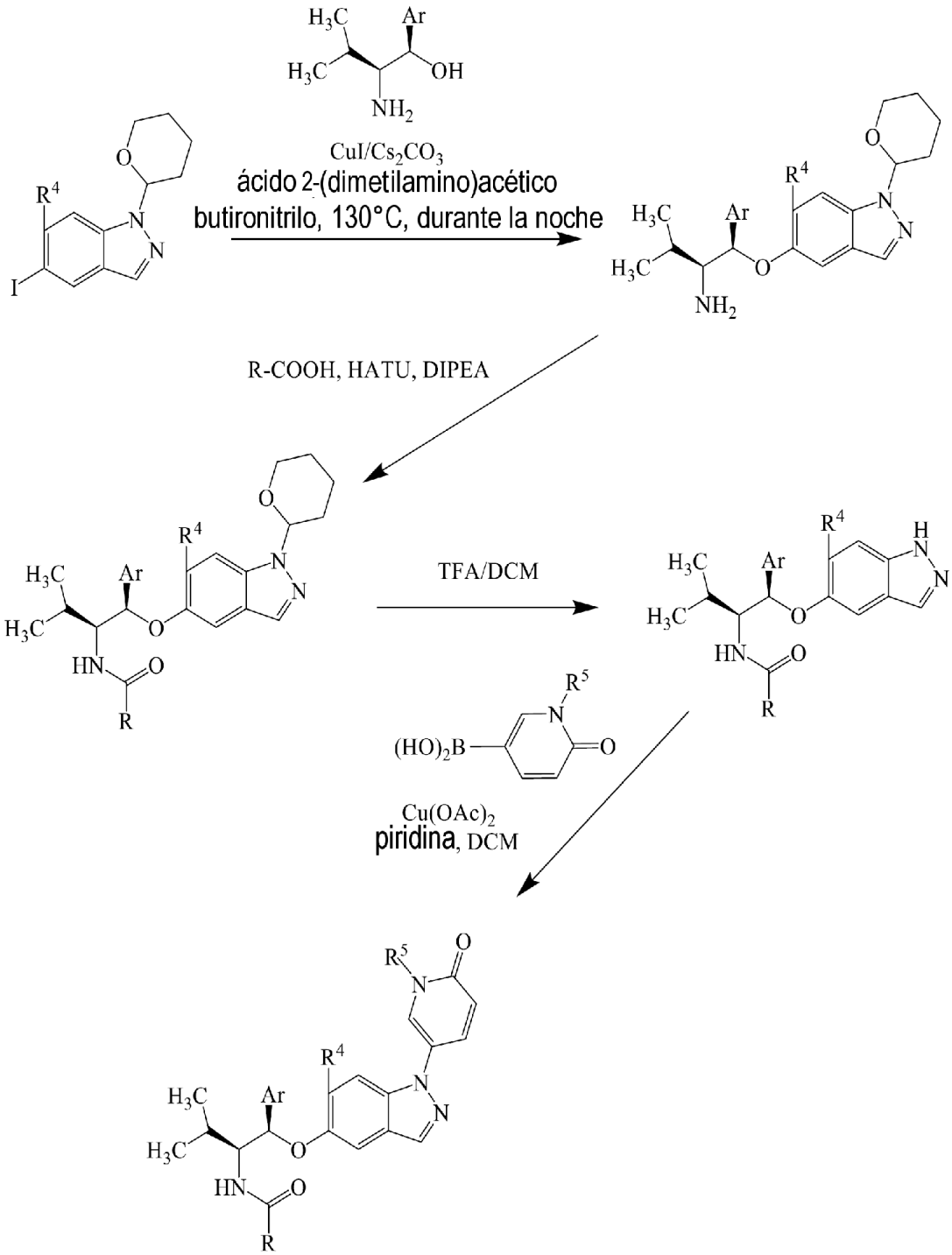


Esquema 3B



El siguiente **Esquema 4** muestra un protocolo alternativo para la preparación de los compuestos tal como se describen en la presente memoria.

Esquema 4



En general, cualquiera versado en la técnica podrá optimizar los solventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida se encuentran disponibles en el mercado, o han sido descritos en la literatura o pueden ser sintetizados por cualquiera versado en la técnica utilizando métodos de rutina en química orgánica y generalmente pueden utilizarse técnicas combinatorias para preparar los compuestos cuando, por ejemplo, los intermedios poseen grupos adecuados para dichas técnica.

G. Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo. Como resultado, la presente invención no se ve limitada a los siguientes ejemplos ilustrativos.

***Ejemplos 1-23. Síntesis de los compuestos*Métodos generales.**

Se registraron espectros de NMR en un espectrómetro Bruker Avance, Avance II o Avance III a una frecuencia de protones de 300, 400, 500 o 600 MHz. Los picos centrales de cloroformo-δ (H 7.26 ppm), CD_3OD (H 3.30 ppm) o DMSO-d_6 (H 2.49 ppm) se utilizaron como referencias internas.

Se llevaron a cabo experimentos de LC/MS utilizando un sistema Waters Acquity combinado con un sistema Waters Xevo Q-ToF Mass o Shimadzu 2010EV UPLC en modo ESI. Se corrió la LC en dos configuraciones: 1) Columna BEH C18 (1.7 µm 2.1x50 mm) en combinación con un gradiente (2-95% B en 5 min) de solución acuosa de solución amortiguadora 46 mM carbonato de amonio/amoníaco a pH 10 (A) y MeCN (B) a un caudal de 1.0 mL/min o en combinación con un gradiente (5-95% B in 2 min) de agua y TFA (0.05%) (A) y CH_3CN y TFA (0.05%) a un caudal de 1.0 mL/min (B).

La pureza óptica, expresada como exceso enantiomérico (% ee), se determinó mediante:

Método A: HPLC quiral utilizando un cromatógrafo Agilent serie 1100. El Sistema se equipó con Chiralpak (IB-3, IA-3 o IC-3) 50x4.6 mm; 3 µm. Se utilizó hexano (0.1% trietilamina)/EtOH (85:15) a un caudal de 1 mL/min como fase móvil. El volumen de inyección fue de 3 µL y la detección de compuestos se llevó a cabo mediante UV a 254 nm.

Método B: Sistema de SFC quiral equipado con Chiralpak (IC o AD-H) 150x4.6 mm, 3 µm o Chiracel (OD-H, OJ-3, OD-3) o Lux 5u Celulosa-3. Se aplicaron como eluyentes gradientes de CO_2 (100 g/min, 120 bar, 40°C) (A) y 5-40% MeOH/dietilamina (0.1%), EtOH/dietilamina (0.1%), 20% isopropilalcohol o 20% isopropilalcohol/NH_3 200:1 (B) a un caudal de 4 mL/min. El volumen de inyección fue de 0.7 µL o 10 µL y la detección de compuestos se llevó a cabo mediante UV a 254 nm o 220 nm.

Se llevó a cabo HPLC preparativa con un sistema Waters FractionLynx con detección MS integrada y equipado con columnas Prep C18 OBD 5µm 19 x 150 mm de X-Bridge o Sunfire. En forma alternativa, se utilizó Gilson GX-281 con detección UV integrada, equipado con ya sea Kromasil C8 10 µm, 20x250 ID o 50x250 ID mm. Se aplicaron como eluyentes gradientes (ácidos) de agua/MeCN/ ácido acético (95/5/0.1) o agua/0.05% TFA (A) y MeCN/0.05% TFA (B) o (básicos) de MeCN o MeOH (A) y 0.03% amoníaco en agua o 0.03% NH_4HCO_3 (B).

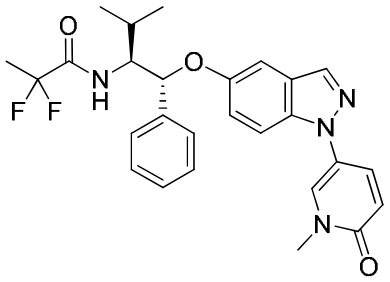
Se llevó a cabo SCF preparativa con un sistema Waters Prep100 SCF con detección MS integrada, equipado con Waters Viridis 2-EP o Phenomenex Luna Hilic, 30 x 250 mm, 5 µm. Se aplicaron como eluyentes gradientes de CO_2 (100 g/min, 120 bar, 40 °C) (A) y MeOH/NH_3 (20mM) o MeOH (5% ácido fórmico) o MeOH (B).

A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida utilizados en los siguientes ejemplos se encontraban disponibles comercialmente o se habían descrito en la literatura. Todos los solventes y reactivos comerciales eran de grado analítico y se utilizaron en la forma en que se recibieron a menos que se indique lo contrario.

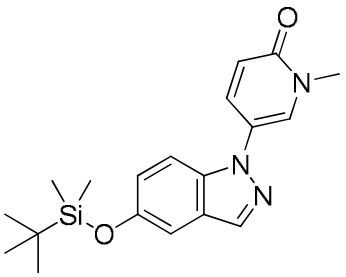
Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C). En general, a menos que se indique lo contrario, las operaciones que se analizan en los siguientes ejemplos se llevaron a cabo a temperatura ambiente (18-25 °C); se monitoreó el progreso de la reacción mediante HPLC, LC-MS o TLC; se utilizó material de vidrio analítico calibrado secado en estufa y se llevaron a cabo las manipulaciones de rutina a temperatura ambiente bajo un manto de N_2; las evaporaciones se llevaron a cabo bajo presión reducida utilizando evaporador rotativo; y los productos se secaron bajo presión reducida a una temperatura adecuada.

Los nombres de los compuestos que se ejemplifican en esta patente se generaron utilizando ChemDraw Ultra 11.0. El mismo es un programa para generar nombres de compuestos químicos que asigna los nombres de los compuestos químicos a las estructuras dibujadas al presionar una tecla.

Ejemplo 1. Preparación de 2,2-difluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-fenilbutan-2-il]propanamida.

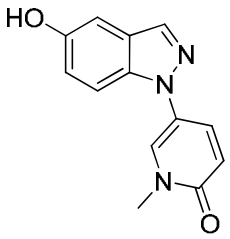


Paso A. Preparación de 5-[5-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-1*H*-indazol-1-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona.



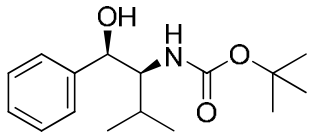
En un matraz de fondo redondo de cuatro vías de 2 L purgado y mantenido en una atmósfera inerte de N_2, se colocó una solución de 5-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-1*H*-indazol (805 g, 3.2 mol) en tolueno (8 L), 5-yodo-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (800 g, 3.4 mol) y K_3PO_4 (1.2 kg, 5.8 mol). Se agregó ciclohexan-1,2-diamina (63 g, 0.5 mol) seguido del agregado de CuI (1.3 g, 6.8 mmol) en varias porciones. La solución resultante se agitó durante la noche a 102 °C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío para dar 3.0 kg del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido negro crudo. LC/MS: m/z 356 $[M+H]^+$.

Paso B. Preparación de 5-(5-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.



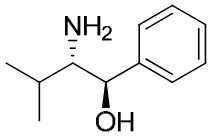
En un matraz de fondo redondo de cuatro vías de 2 L se colocó 5-[5-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]-1*H*-indazol-1-il]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona (3.0 kg, crudo) y una solución de HCl (2 L, 24 mol, 36%) en agua (2 L) y MeOH (5 L). La solución resultante se agitó durante 1 hr a 40 °C y luego se evaporó hasta sequedad. El sólido obtenido se lavó en agua (4 x 5 L) y acetato de etilo (2 x 0.5 L) para dar 480 g (61%, dos pasos) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de sólido de color marrón. LC/MS: m/z 242 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 3.52 (3H, s),6.61 (1H,m),7.06 (2H,m),7.54 (1H,m), 7.77 (1H,m), 8.19 (2H, m) 9.35 (1H,s).

Paso C. Preparación de *ter*-butil((1*R*,2*S*)-1-hidroxi-3-metil-1-fenilbutan-2-il)carbamato.



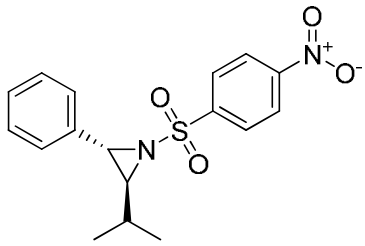
(*S*)-*ter*-butil 3-metil-1-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato (1.0 kg, 3.5 mol) se disolvió en tolueno (4 L). Luego, se agregó 2-propanol (2 L), seguido de triisopropoxialuminio (0.145 L, 0.73 mol). La mezcla de reacción se calentó a 54-58 °C durante 1 hr bajo presión reducida (300-350 mbar) para dar comienzo a la destilación azeotrópica. Después de la recolección de 0.75 L de condensado, se agregó 2-propanol (2 L), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a presión reducida para dar 4 L de condensado en total. Se agregó tolueno (3 L) a 20 °C, seguido de 2M HCl (2 L) en el lapso de 15 min manteniendo la temperatura por debajo de 28 °C. Las capas se separaron (pH de fase acuosa 0-1) y la capa orgánica se lavó en forma sucesiva en agua (3 L), 4% $NaHCO_3$ (2 L) y agua (250 mL). El volumen de la capa orgánica se redujo de 6 L a 50 °C y 70 mbar a 2.5 L. La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agregó heptano (6.5 L) a 47-53 °C manteniendo el material en solución. La temperatura de la mezcla se disminuyó lentamente hasta 20 °C, se sembró con los cristales del compuesto al que hace referencia el título a 37 °C (los cristales de siembra se prepararon en una tanda anterior realizada con el mismo método y luego evaporando la mezcla de reacción hasta sequedad, redisolviendo el residuo en heptano, y aislando los cristales mediante filtración), y se dejó reposar durante la noche. El producto se separó mediante filtración, se lavó con heptano (2 x 1 L) y se secó bajo vacío para dar 806 g (81%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido blanco. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.81 (dd, 6H), 1.16 (s, 8H), 2.19 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 7.13 – 7.2 (m, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.3 – 7.36 (m, 3H).

Paso D. Preparación de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-amino-3-metil-1-fenilbutan-1-ol.



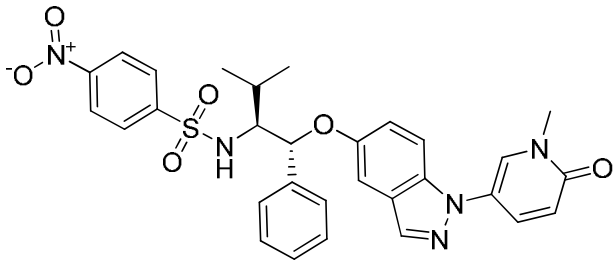
A una solución de HCl en propan-2-ol (5-6 N, 3.1 L, 16 mol) a 20 °C se agregó *ter*-butil((1*R*,2*S*)-1-hidroxi-3-metil-1-fenilbutan-2-il)carbamato (605 g, 2.2 mol) en porciones en el lapso de 70 min seguido del agregado de MTBE (2 L) en el lapso de 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C y se agitó durante 18 hr. El producto se aisló mediante filtración y se secó para dar 286 g del compuesto al que hace referencia el título como una sal de HCl (61% de rendimiento). El licor madre se concentró hasta 300 mL. Luego se agregó MTBE (300 mL), y el precipitado obtenido se aisló mediante filtración para dar una cantidad adicional de 84 g del compuesto al que hace referencia el título en la forma de clorhidrato (sal de HCl) (18% de rendimiento). Total 370 g (79%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.91 (dd, 6H), 1.61 – 1.81 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.40 (dt, 4H), 7.97 (s, 2H).

Paso E. Preparación de (2*S*,3*S*)-2-isopropil-1-(4-nitrofenilsulfonil)-3-fenilaziridina.



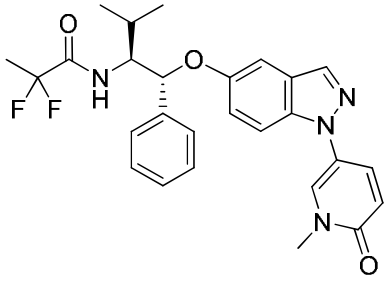
Clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-amino-3-metil-1-fenilbutan-1-ol (430 g, 2.0 mol) se mezcló con DCM (5 L) a 20 °C. Luego se agregó cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (460 g, 2.0 mol) en el lapso de 5 min. Luego, la mezcla se enfrió hasta -27 °C. Se agregó trietilamina (1.0 kg, 10 mol) lentamente manteniendo la temperatura a -18 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta -30 °C, y se agregó cloruro de metansulfonilo (460 g, 4.0 mol) lentamente manteniendo la temperatura a -25 °C. La mezcla de reacción luego se agitó a 0 °C durante 16 hr antes del agregado de trietilamina (40 mL, 0.3 mol; 20 mL, 0.14 mol y 10 mL, 0.074 mol) w a 0 °C en porciones en el lapso de 4 hr. Luego se agregó agua (5 L) a 20 °C, y las capas resultantes se separaron. La capa orgánica se lavó en agua (5 L) y el volumen se redujo a 1 L bajo vacío. Se agregó MTBE (1.5 L), y la mezcla se agitó en un rotavap a 20 °C durante la noche y se filtró para dar 500 g (70%) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de sólido. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.12 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 2.23 (ddt, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.08 – 7.2 (m, 1H), 7.22 – 7.35 (m, 4H), 8.01 – 8.13 (m, 2H), 8.22 – 8.35 (m, 2H)

Paso F. Preparación de *N*-((1*R*,2*S*)-3-metil-1-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)-1-fenilbutan-2-il)-4-nitrobencenosulfonamida.



(2*S*,3*S*)-2-Isopropil-1-(4-nitrofenilsulfonil)-3-fenilaziridina (490 g, 1.3 mol) se mezcló con 5-(5-hidroxi-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (360 g, 1.4 mol) en acetonitrilo (5 L) a 20 °C. Se agregó carbonato de cesio (850 g, 2.6 mol) en porciones en el lapso de 5 min. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Se agregó agua (5 L) a 20 °C, y la mezcla resultante se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5L y 2.5 L). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con 0.5 M HCl (5 L), agua (3 x 5L) y salmuera (5L). La capa orgánica remanente se concentró para dar un aceite espeso, y luego se agregó MTBE (2 L). El precipitado obtenido se filtró para dar 780 g (pureza de 71% p/p) del compuesto crudo al que se hace referencia en el título en la forma de sólido amarillo, el cual se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 0.93 (dd, 6H), 2.01 – 2.19 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.95 – 7.15 (m, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.13 (d, 2H).

Paso G. Preparación de 2,2-difluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-fenilbutan-2-il]propanamida.

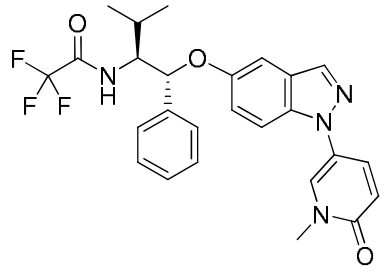


N-((1*R*,2*S*)-3-Metil-1-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)-1-fenilbutan-2-il)-4-nitrobencenosulfonamida (780 g, 71%p/p) se mezcló con DMF (4 L). Luego se agregó DBU (860 g, 5.6 mol) a 20 °C en el lapso de 10 min. Se agregó ácido 2-mercaptoacético (170 g, 1.9 mol) lentamente en el lapso de 30 min, manteniendo la temperatura a 20 °C. Después de 1 hr, se agregó 2,2-difluoropropanoato de etilo (635 g, 4.60 mol) en el lapso de 10 min a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 hr. Luego, se agregó una cantidad adicional de 2,2-difluoropropanoato de etilo (254 g, 1.8 mol), y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 hr a 20 °C. Luego se agregó agua (5 L) lentamente en el lapso de 40 min, manteniendo la temperatura a 20 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (4 L y 2 x 2 L). La capa orgánica combinada se lavó con 0.5M HCl (4 L) y salmuera (2 L). La capa orgánica luego se combinó con la capa orgánica proveniente de una reacción paralela comenzando con 96 g de *N*-((1*R*,2*S*)-3-metil-1-((1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)oxi)-1-fenilbutan-2-il)-4-nitrobencenosulfonamida, y se concentró hasta aproximadamente 1.5 L. La solución marrón resultante se filtró. El filtro se lavó dos veces con acetato de isopropilo (2 x 0.5 L). El filtrado se evaporó hasta que se formó un sólido. El sólido luego se coevaporó con 99.5% etanol (1 L) para dar 493 g (77%, dos pasos) de un sólido amorfo.

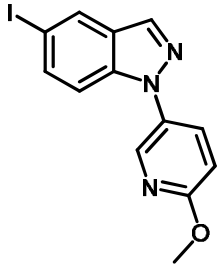
El sólido (464 g, 0.94 mol) se disolvió en etanol/agua 2:1 (3.7 L) a 50 °C. La mezcla de reacción luego se sembró con cristales () del compuesto al que hace referencia el título (0.5 g) a 47 °C, y se formó una mezcla levemente opaca. La mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 1 hr. Luego, la temperatura se disminuyó hasta 20 °C en el lapso de 7 hr, y se mantuvo a 20 °C durante 40 hr. El sólido se separó por filtración, se lavó con mezcla fría (5 °C) de etanol/agua 1:2 (0.8 L), y se secó al vacío a 37 °C durante la noche para dar 356 g (0.70 mol, 74%, 99.9 % ee) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de monohidrato. LC/MS: m/z 495 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 0.91 (dd, 6H), 1.38 (t, 3H), 2.42 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 5.29 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.27 (d, 1H).

Los cristales de siembra pueden prepararse a partir del compuesto amorfo preparado conforme al Ejemplo 2 utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico, seguido de purificación mediante HPLC. El compuesto (401 mg) se pesó en un recipiente de vidrio. Se agregó etanol (0.4 mL), y el recipiente se agitó y se calentó hasta 40 °C para dar una solución clara levemente amarilla. Se agregó etanol/agua (0.4 mL, 50/50% vol/vol). La cristalización comenzó a ocurrir en el lapso de 5 min, y, después de 10 min, se formó una suspensión blanca espesa. Los cristales se recolectaron mediante filtración.

Ejemplo 2 Preparación de 2,2,2-trifluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-fenilbutan-2-il]acetamida.



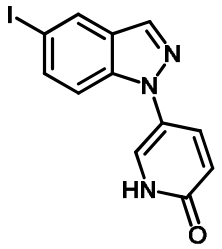
Paso A. Preparación de 5-yodo-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-indazol.



Una mezcla de acetato de cobre (II) (82 mg, 0.45 mmol), 5-yodo-1*H*-indazol (100 mg, 0.41 mmol), ácido 6-metoxipiridin-

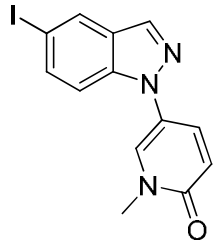
3-il borónico (91 mg, 0.59 mmol) y piridina (133 µL, 1.64 mmol) en DCM (3.2 mL) a temperatura ambiente expuesto al aire (recipiente no sellado) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para dar 114 mg (86%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido amarillo. LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300 MHz; DMSO-d6): δ 3.94 (3H, s), 7.04 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 8.32-8.34 (2H, m), 8.55 (1H, d).

Paso B. Preparación de 5-(5-yodo-1*H*-indazol-1-il)piridin-2(1*H*)-ona.



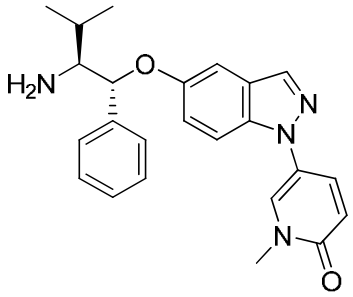
A una mezcla bajo agitación de 5-yodo-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-indazol (6.4 g, 18 mmol) en 2M HCl (31 mL, 62 mmol) y etanol (51 mL) se agregó HCl concentrado (15 mL, 180 mmol). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante 24 hr. La mezcla luego se enfrió, y el precipitado obtenido se separó mediante filtración, se lavó en agua y se secó al vacío a 40 °C durante 3.5 hr para dar el compuesto al que se hace referencia en el título 5.9 g (95%) en la forma de sólido blanco. LCMS: m/z 338 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300 MHz; DMSO-d6): δ 6.48 (1H, d), 7.42 (2H, d), 7.60-7.75 (2H, m), 7.81 (1H, d), 8.23 (1H, d), 11.92 (1H, br).

Paso C. Preparación de 5-(5-yodo-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.



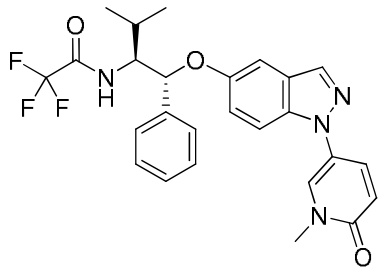
A una mezcla de 5-(5-yodo-1*H*-indazol-1-il)piridin-2(1*H*)-ona (1.6 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv) y K_2CO_3 (2 g, 14 mmol, 3.0 equiv) en DMF (50 mL) se agregó MeI (0.9 mL, 14 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó durante 4 hr a temperatura ambiente y luego se particionó entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó en agua y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con MeOH / DCM (1/20) para dar 1.7 g del producto crudo al que se hace referencia en el título en la forma de sólido blanco. LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.64 (3H, s), 6.72 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.65-7.70 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.15(1H, s).

Paso D. Preparación de 5-(5-((1*R*,2*S*)-2-amino-3-metil-1-fenilbutoxi)-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona.



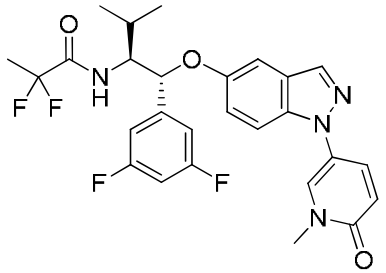
Una mezcla de (1*R*,2*S*)-2-amino-3-metil-1-fenilbutan-1-ol como la base libre (Ejemplo 1/ Paso D) (0.96 g, 5.3 mmol), 5-(5-yodo-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1.9 g, 5.4 mmol), yoduro de cobre (I) (0.51 g, 2.7 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (0.55 g, 5.3 mmol) y carbonato de cesio (5.2 g, 16 mmol) en butironitrilo (30 mL) se agitó a 130 °C durante 20 hr. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de silica gel eluyendo con DCM/MeOH (20/1) para dar 0.5 g (23%) del compuesto crudo al que se hace referencia en el título. LC/MS: m/z 403 $[M+H]^+$

Paso E. Preparación de 2,2,2-trifluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-fenilbutan-2-il]acetamida.



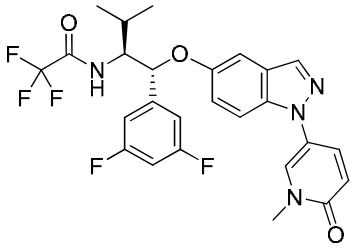
Una mezcla de 5-(5-((1*R*,2*S*)-2-amino-3-metil-1-fenilbutoxi)-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (850 mg, 1.8 mmol), TFA (250 mg, 2.2 mmol), HATU (1021 mg, 2.7 mmol) y DIPEA (0.94 mL, 5.4 mmol) en DMF (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en silica gel mediante cromatografía en columna eluyendo con DCM/MeOH (10/1) para dar 500 mg (56%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido blanco. LCMS m/z 499 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 - 1.05 (6H, m), 1.98 - 2.08 (1H, m), 3.59 (3H, s), 4.38 - 4.45 (1H, m), 5.33 (1H, d), 6.19 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.30 - 7.45 (6H, m), 7.58 - 7.68 (2H, m), 7.92 (1H, s).

Ejemplo 3. *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico para dar 58 mg (40%) del producto. El reactivo de Grignard del Esquema 2 se generó conforme al siguiente procedimiento: Magnesio (2.0 g, 83 mmol), 3,5-difluorobromobenceno (1.45 g, 7.6 mmol) y yodo (I2, cat.) se mezclaron en THF (2 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. Después de la desaparición del color rojo, se agregó mediante goteo una cantidad adicional de 3,5-difluorobromobenceno (13 g, 67 mmol) en THF (150 ml), manteniendo la temperatura a 50° C. La mezcla de reacción luego se mantuvo a reflujo durante 3 hr, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante (~0.5 M en THF) se utilizó sin purificar. LC/MS: m/z 531 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 0.99-1.05 (m, 6H), 1.72 (t, 3H), 2.09-2.20 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.30-4.37(m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.33(d, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.91-6.99 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.60 (br, 2H), 7.97(s, 1H).

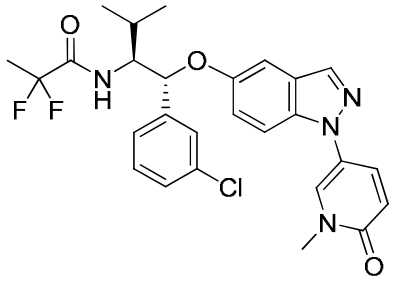
Ejemplo 4. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando TFA para dar 40 mg (33%) de producto. El reactivo de Grignard del Esquema 2 se generó conforme al siguiente procedimiento: Magnesio (2.0 g, 83 mmol), 3,5-difluorobromobenceno (1.45 g, 7.6 mmol) y yodo (I2, cat.) se mezclaron en THF (2 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C. Después de la desaparición del color rojo, se agregó mediante goteo una cantidad adicional de 3,5-difluorobromobenceno (13 g, 67 mmol) en THF (150 ml), manteniendo la temperatura a 50 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 hr, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución (~0.5 M en THF) se utilizó sin purificar. LC/MS: m/z 535 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ1.01-1.07 (m, 6H), 2.07-2.18 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.34-4.40 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.73-6.81 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.97 (s, 1H).

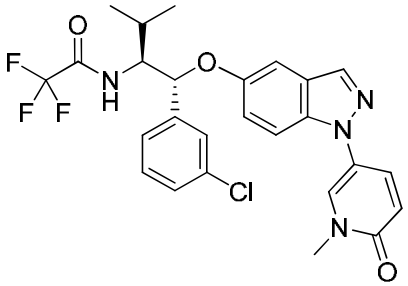
Ejemplo 5. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(3-clorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-

indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



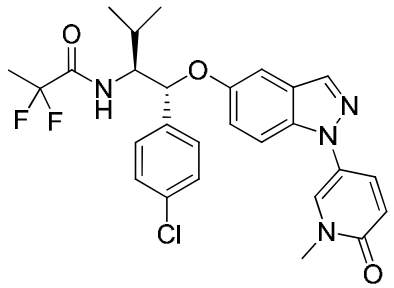
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico para dar 62 mg (47%) de producto. LC/MS: m/z 529/531 3:1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 0.99-1.05 (m, 6H), 1.69 (t, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.95 (s, 1H).

Ejemplo 6. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(3-clorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.



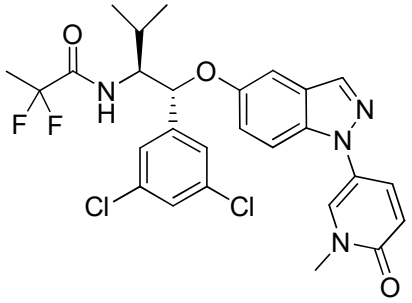
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando TFA para dar 55 mg (68%) de producto. LC/MS: m/z 533/535 3:1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ1.04 (t, 6H), 2.03-2.07 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.35-4.41 (m, 1H), 5.27 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.96 (s, 1H).

Ejemplo 7. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(4-clorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



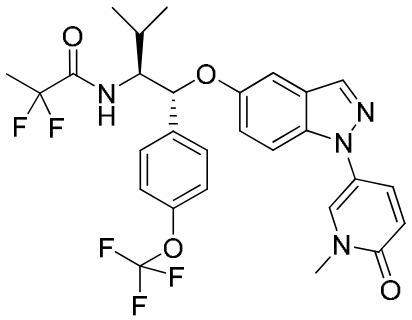
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico para dar 60 mg (33%) de producto. LCMS: m/z 529/531 3:1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): *δ* 1.01 (m, 6H), 1.70 (t, 3H), 2.11 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.22 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.91(s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.63 (m, 2H), 7.95 (s, 1H).

Ejemplo 8. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



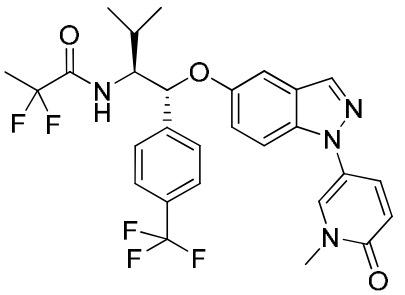
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico para dar 50 mg (28%) de producto. LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.89-0.92 (m, 6H), 1.46-1.59 (t, 3H), 2.39 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 1H), 5.30-5.33 (d, 1H), 6.53-6.56 (d, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.50-7.74 (m, 5H), 8.18-8.19 (m, 2H),8.34-8.37 (m, 1H).

Ejemplo 9. Preparación de 2,2-difluoro-*N*-{(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]butan-2-il}propanamida.



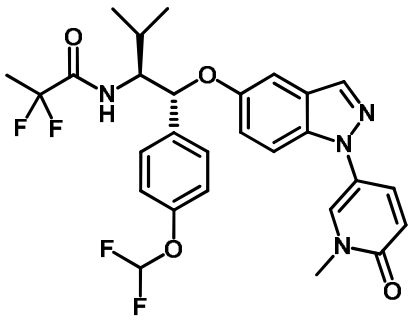
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico para dar 52 mg (26%) de producto. El reactivo de Grignard del Esquema 2 se generó conforme al siguiente procedimiento: Se agregaron magnesio (0.29 g, 12 mmol) y yodo (I_2, cat.) en un matraz de reacción, seguido del agregado mediante goteo de una solución de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (2.4 g, 10 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hr, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante (~1M en THF) se utilizó sin posterior purificación. LCMS: m/z 579 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (300 MHz; CD_3OD): δ 1.02-1.05 (6H, m), 1.31-1.50 (3H, t), 2.46-2.53 (1H, m), 3.66 (3H, s), 4.36-4.41 (1H, m), 5.31-5.34 (1H, d), 6.70-6.73 (1H, d), 7.17-7.25 (4H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.06–8.08 (2H, m).

Ejemplo 10. Preparación de 2,2-difluoro-*N*-{(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-[4-(trifluorometil)fenil]butan-2-il}propanamida.

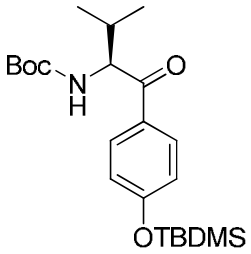


El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico para dar 65 mg (26%) de producto. LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 1.01-1.07 (6H, m), 1.44-1.73 (3H, t), 2.10-2.18 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.38-4.45 (1H, m), 5.30-5.32 (1H, d), 6.32-6.35 (1H, d), 6.71-6.75 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.54-7.65 (6H, m), 7.94 (1H, s).

Ejemplo 11. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.

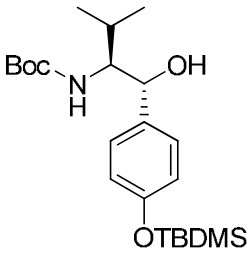


Paso A. Preparación de (S)-ter-butil 1-(4-(ter-butildimetilsililoxi)fenil)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato.



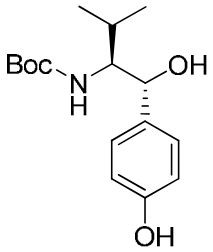
A una suspensión de Mg (2.0 g, 82 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se agregó una solución de (4-bromofenoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (20 g, 70 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y luego se agregó a una solución de (*S*)-*ter*-butil 1-(metoxi(metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (6.0 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante dilución con solución acuosa de NH_4Cl (200 mL). Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:5 para dar 3.5 g (36%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido blanco. LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$.

Paso B. Preparación de ter-butil (1R,2S)-1-(4-(ter-butildimetilsililoxi)fenil)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato.



(*S*)-*ter*-butil 1-(4-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (3.5 g, 8.6 mmol) se disolvió en tolueno (21 mL), propan-2-ol (5.7 g, 95 mmol) y se agregó triisopropoxialuminio (3.2 g, 16 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó a 50 °C durante 18 hr. Luego, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH_4Cl (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5), para dar 3.0 g (85%) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de sólido blanco. LCMS: m/z 336 $[M+H-{}^tBuOH]^+$

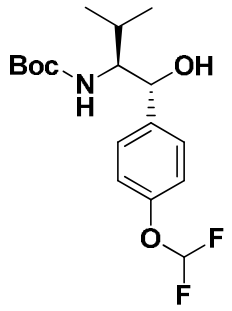
Paso C. Preparación de ter-butil (1R,2S)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-metilbutan-2-ilcarbamato.



A una solución de *ter*-butil (1*R*,2*S*)-1-(4-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenil)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato (3.0 g, 7.0

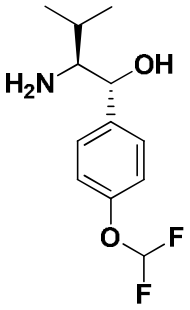
mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) se agregó TBAF (22 mL, 22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó y se diluyó con solución acuosa de NH_4Cl (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 2.0 g (96%) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de sólido blanco. LCMS: m/z 294 $[M-H]^-$

Paso D. Preparación de ter-butil (1R,2S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato.



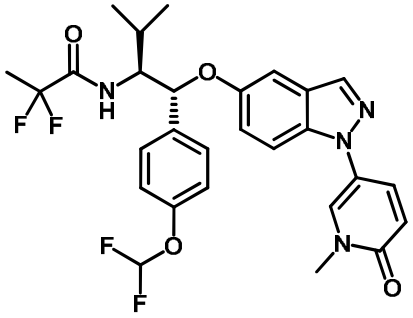
A una solución de 18-crown-6 (0.2 g) y NaOH (1.8 g, 44 mmol) en H_2O (5 mL) se agregó una solución de *ter*-butil (1*R*,2*S*)-1-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-metilbutan-2-ilcarbamato (2 g, 6.8 mmol) en iPrOH (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hr y luego se calentó hasta 65°C. Clorodifluorometano (gas) se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 6 hr a 65°C. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa de NH_4Cl (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 1.0 g (43%) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de sólido blanco. LCMS: m/z 346 $[M-H]^+$

Paso E. Preparación de (1R,2S)-2-amino-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metilbutan-1-ol.



A una solución de *ter*-butil (1*R*,2*S*)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato (1 g, 2.8 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La solución luego se evaporó, y el residuo se diluyó con solución acuosa de $NaHCO_3$（100 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (10/1) (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre $NaSO_4$, y se concentró para dar 0.6 g (84%) del compuesto crudo al que se hace referencia en el título en la forma de sólido blanco, el cual se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación. LCMS: m/z 246 $[M+H]^+$

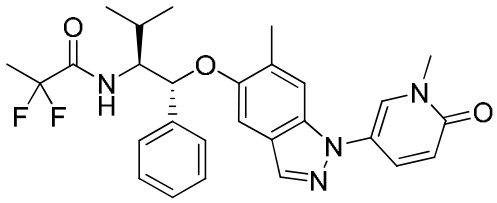
Paso F. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



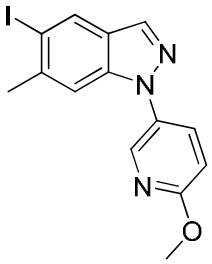
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2

utilizando ácido 2,2-difluoropropanoico para dar 50 mg (34%) del producto. LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz; CD_3OD) δ 1.01-1.04 (6H, m), 1.40-1.52 (3H, t), 2.46-2.52 (1H, m), 3.66 (3H, s), 4.36-4.40 (1H, m), 5.28-5.31 (1H, d), 6.67 (1H, t) 6.70-6.73 (1H, d), 6.78 (1H, t), 7.16-7.22 (4H, m), 7.51-7.54 (3H, m), 7.81-7.85 (1H, m), 8.04-8.07 (2H, m).

Ejemplo 12. Preparación de 2,2-difluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[6-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-fenilbutan-2-il]propanamida.

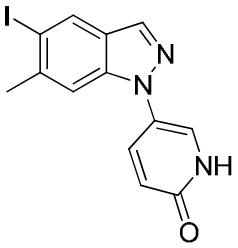


Paso A. Preparación de 5-yodo-1-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1H-indazol.



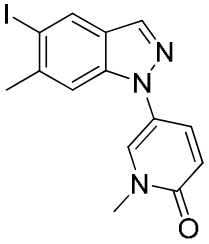
Se agregó piridina (0.38 mL, 4.6 mmol) a 5-yodo-6-metil-1*H*-indazol (300 mg, 1.16 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (270 mg, 1.7 mmol) y acetato de cobre (II) (210 mg, 1.2 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente expuesta al aire durante la noche y luego se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en silica gel eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 5:95 para dar 340 mg (80%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de aceite amarillo. LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$.

Paso B. Preparación de 5-(5-yodo-6-metil-1H-indazol-1-il)piridin-2(1H)-ona.



Se agregó HCl (4.7 mL, 47 mmol) a 5-yodo-1-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-1H-indazol (340 mg, 0.93 mmol) en EtOH (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche y se filtró para dar 260 mg (80%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido amarillo, el cual se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación. LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

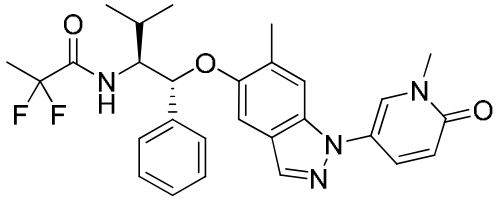
Paso C. Preparación de 5-(5-yodo-6-metil-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona.



Se agregó mediante goteo yoduro de metilo (0.14 mL, 2.2 mmol) a una mezcla de 5-(5-yodo-6-metil-1H-indazol-1-il)piridin-2-ol (260 mg, 0.74 mmol) y K_2CO_3 (360 mg, 2.6 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó en agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar 200 mg (74%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido de color marrón el cual se utilizó en la próxima reacción sin posterior

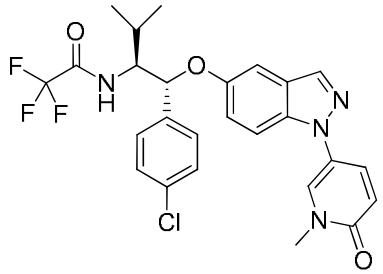
purificación. LC/MS: m/z 366 $[M+H]^+$

Paso D. Preparación de 2,2-difluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[6-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-fenilbutan-2-il]propanamida.

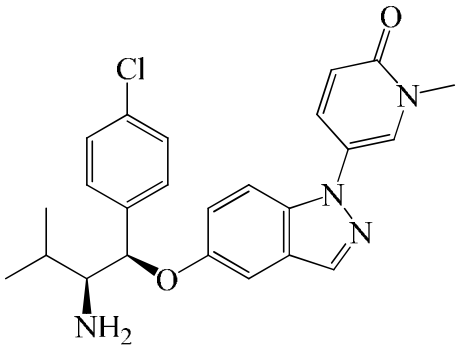


El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 utilizando 5-(5-yodo-6-metil-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona en el Paso D y ácido 2,2-difluoropropanoico en el Paso E, para dar 50 mg (30%) de producto. LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm): δ 1.00 (m, 6H), 1.45 (t, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 5.36 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.30(m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H).

Ejemplo 13. Preparación de N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.

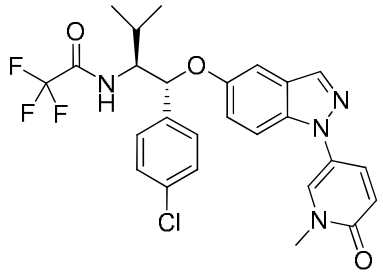


Paso A. 5-(5-((1R,2S)-2-amino-1-(4-clorofenil)-3-metilbutoxi)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona.



El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.

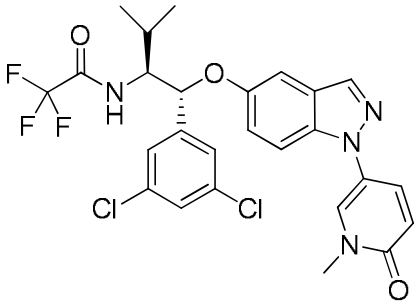
Paso B. Preparación de N-[(1R,2S)-1-(4-clorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 5-(5-((1R,2S)-2-amino-1-(4-clorofenil)-3-metilbutoxi)-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (150 mg, 0.34 mmol, 1.00 equiv), DCM (10 mL), y TEA (104 mg, 1.03 mmol, 3.00 equiv). Luego se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroacetilo (108 mg, 0.51 mmol, 1.50 equiv) mediante goteo con agitación

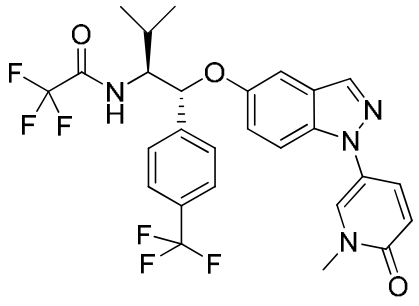
a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 hr a 0 °C. Luego, la mezcla se lavó con H_2O. Luego, la mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se aplicó en una columna de silica gel con DCM/MeOH (50:1). Esto dio lugar a 98 mg (41%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido amarillo claro. LC/MS: m/z 533/535 3:1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 1.02 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.92(s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.65 (m, 2H), 7.94 (s, 1H).

Ejemplo 14. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.



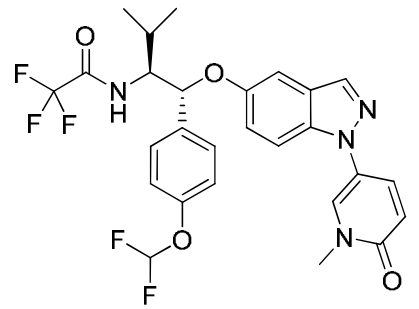
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el **Ejemplo 13** para dar 50 mg (28%) de producto. LC/MS: m/z 567 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.90-0.96 (m, 6H), 2.39 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 4.15-4.16 (m, 1H), 5.31-5.34 (d, 1H), 6.53-6.56 (d, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.51-7.74 (m, 5H), 8.17-8.19 (m, 2H), 9.10-9.13 (m, 1H).

Ejemplo 15. Preparación de 2,2,2-trifluoro-*N*-{(1*R*,2*S*)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}-1-[4-(trifluorometil)fenil]butan-2-il}acetamida.



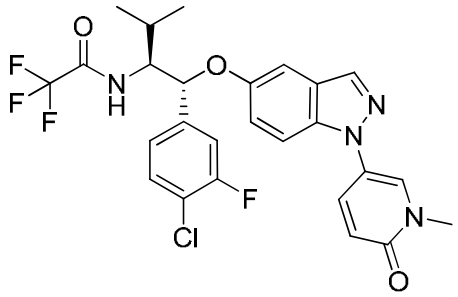
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el **Ejemplo 13** para dar 60 mg (24%) de producto. LC/MS: m/z 567 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz; CD_3OD): δ 1.01-1.08 (6H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.40-4.47 (1H, m), 5.38-5.40 (1H, d), 6.30-6.33 (1H, d), 6.72-6.76 (1H, dd), 6.92 (1H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.53-7.67 (6H, m), 7.95 (1H, s).

Ejemplo 16. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.



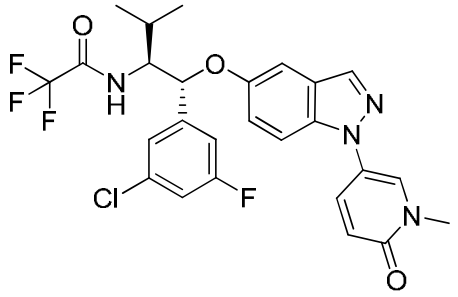
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el **Ejemplo 13** para dar 50 mg (26%) de producto. El amino alcohol utilizado en el Paso 7 se preparó como se describe en el E**jemplo 14**. LC/MS: m/z 565 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz; CD_3OD) δ 0.99-1.04 (6H, m), 2.43-2.49 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.33-4.38 (1H, m), 5.26 - 5.28 (1H, d), 6.68-6.70 (1H, d), 6.74 (1H, t), 7.12-7.19 (4H, m), 7.46-7.51 (3H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 8.02-8.04 (2H, m).

Ejemplo 17. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.



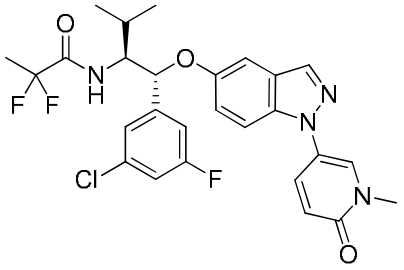
El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el **Ejemplo 13** para dar 124 mg (81%) del producto. El reactivo de Grignard del Esquema 2 se generó *in situ* a partir de magnesio en polvo (1.0 g, 41 mmol) y cloruro de litio (2.5 g, 59 mmol) mezclándolos bajo atmósfera de N_2 en tetrahidrofurano seco (116 mL) y luego se enfrió hasta -10 °C. Se agregó cloruro de isopropil magnesio (2 M en tetrahidrofurano) (15 mL, 30 mmol) a un caudal tal que se mantuvo la temperatura por debajo de -5 °C. El baño de enfriamiento se retiró y se agregó 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (6.7 g, 32 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C durante el agregado. LC/MS: m/z 551/553 3:1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 1.03 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 2.13 (dq, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.38 (dt, 1H), 5.29 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.4-7.47 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

Ejemplo 18. Preparación de N-[(1R,2S)-1-[3-cloro-5-fluorofenil]-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.



El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el **Ejemplo 13** para dar 100 mg (62%) del producto. El reactivo de Grignard del Esquema 2 se preparó como se describe en el E**jemplo 17.** LC/MS: m/z 551/553 3:1 $[M+H]^+$**.** ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 1.03 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 2.09-2.2 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.37 (dt, 1H), 5.26 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.74-6.8 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (ddt, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.99 (s, 1H).

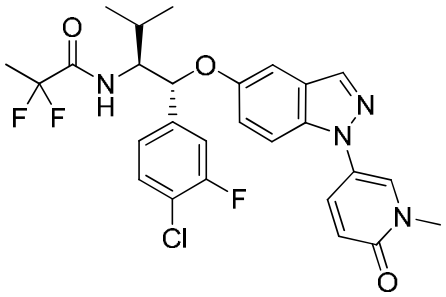
Ejemplo 19. Preparación de N-[(1R,2S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



5-(5-((1*R*,2*S*)-2-amino-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilbutoxi)-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (140 mg, 0.30 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se agregaron ácido 2,2-difluoropropanoico (82 mg, 0.75 mmol), TBTU (240 mg, 0.75 mmol) y DIPEA (0.31 mL, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se detuvo mediante dilución en agua, se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo (0-100%) en heptano y se concentró. Se retiró el DMF utilizado como coeluyente mediante disolución del residuo en DCM (20 mL), se lavó en agua (3 x 20 mL), se secó (MgSO4) y se concentró para dar 120 mg (73%) del compuesto al que hace referencia el título. LC/MS: m/z 547/549 3:1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 1.00 (d, 3H), 1.05 (d, 3H), 1.71 (t, 3H), 2.14-2.24

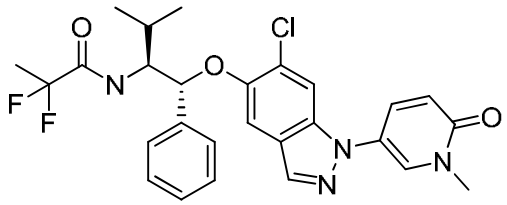
(m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.3-4.37 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.04 (dt, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.98 (d, 1H). El reactivo de Grignard utilizado se preparó como se describe en el **Ejemplo 17**.

Ejemplo 20. Preparación de N-[(1R,2S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}butan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.

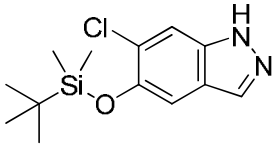


El compuesto al que hace referencia el título se preparó conforme al procedimiento que se describe en el Ejemplo 23 para dar 83 mg (57%) del producto. El reactivo de Grignard utilizado se preparó como se describe en el **Ejemplo 17.** LC/MS: m/z 547/549 3:1 $[M+H]^+$**.** ^{1}H NMR (500 MHz; $CDCl_3$): δ 1.00 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.71 (t, 3H), 2.12-2.21 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.35 (dt, 1H), 5.22 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.96 (s, 1H).

Ejemplo 21. Preparación de N-[(1R,2S)-1-{[6-cloro-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}-3-metil-1-fenilbutan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.

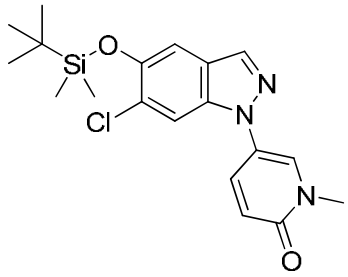


Paso A. Preparación de 5-((ter-butildimetilsilil)oxi)-6-cloro-1H-indazol.



A una mezcla de 6-cloro-1*H*-indazol-5-ol (0.5 g, 3.0 mmol) y 1H-imidazol (0.50 mL, 4.5 mmol) en DCM (8 mL) se agregaron *ter*-butilclorodimetilsilano (0.47 g, 3.1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se vertió en solución acuosa 0.5 M de ácido cítrico (40 mL) y se extrajo con DCM (2 x 60 mL). La capa orgánica combinada se secó con un separador de fases y se concentró para dar 0.70 g del compuesto crudo al que se hace referencia en el título, el cual se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.23 (s, 6H), 1.02 (s, 9H), 7.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).

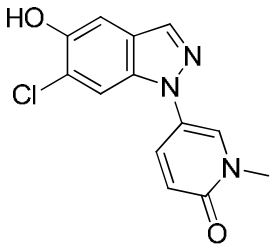
Paso B. Preparación de 5-(5-((ter-butildimetilsilil)oxi)-6-cloro-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona.



5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-6-cloro-1*H*-indazol (0.70 g) y 5-yodo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (Ejemplo 1, Paso B) (0.64 g, 2.7 mmol) se mezclaron en tolueno (2 mL) y se calentaron levemente para facilitar la disolución a 50 °C. Se evacuó la mezcla resultante y se purgó con N_2 varias veces. Se agregaron fosfato de potasio (0.43 mL, 5.2 mmol) y (1*S*,2*S*)-

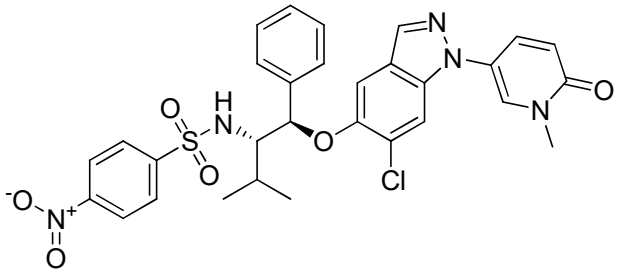
ciclohexan-1,2-diamina (0.060 mL, 0.50 mmol), seguido de yoduro de cobre (I) (0.028 g, 0.15 mmol). Luego, la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 19 hr. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (120 mL), se lavó con 1M HCl (50 mL), y solución saturada de ácido ascórbico (30 mL). Las capas acuosa y orgánica se separaron en un separador de fases. La capa orgánica se concentró para dar 1.2 g del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de aceite púrpura/marrón, el cual se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación.

Paso C. Preparación de 5-(6-cloro-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona.



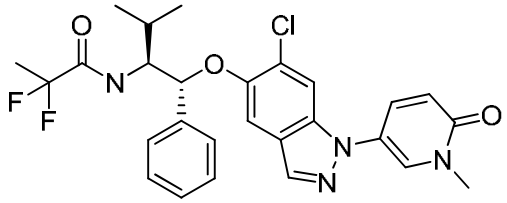
A una solución de 5-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-6-cloro-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1.2 g) en etanol (7 mL) se agregó hidróxido de potasio (0.26 g, 4.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2.5 hr. Se agregó agua (40 mL), y la mezcla se lavó con MTBE (40 mL), se acidificó con 3.8 M HCl to pH 4, se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 30 mL), y se secó con un separador de fases para dar 0.45 g (54%, 3 pasos) del compuesto al que hace referencia el título, el cual se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 3.52 (s, 3H), 6.54 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

Paso D. Preparación de N-((1R,2S)-1-((6-cloro-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il)oxi)-3-metil-1-fenilbutan-2-il)-4-nitrobencenosulfonamida.



A una solución de (2*S*,3*S*)-2-isopropil-1-((4-nitrofenil)sulfonil)-3-fenilaziridina (Ejemplo 1, Paso E) (0.5 g, 1.1 mmol) y 5-(6-cloro-5-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0.42 g, 1.2 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se agregó carbonato de cesio (0.75 g, 2.3 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante la noche. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 40 mL). La capa orgánica combinada se lavó en agua, se secó con un separador de fases y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash automatizada en un equipo Biotage® KP-SIL eluyendo con un gradiente de 0-100% acetato de etilo en heptano para dar 0.43 g (63%) del compuesto al que se hace referencia en el título. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 0.89 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 2.23 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 5.17 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.13-8.19 (m, 2H).

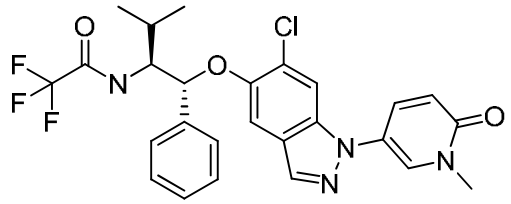
Paso E. Preparación de N-[(1R,2S)-1-{[6-cloro-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}-3-metil-1-fenilbutan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



N-((1*R*,2*S*)-1-((6-cloro-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-il)oxi)-3-metil-1-fenilbutan-2-il)-4-nitrobencenosulfonamida (0.37 g, 0.60 mmol) se disolvió en DMF (4 mL), y se agregó DBU (0.27 mL, 1.8 mmol) mediante goteo a la solución, seguido de ácido 2-mercaptoacético (0.084 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y luego se dividió en dos volúmenes iguales. Uno volumen se utilizó en el **Ejemplo 22**. El otro volumen (0.132 g, 0.30 mmol) se agitó a temperatura ambiente, y se agregó 2,2-difluoropropanoato

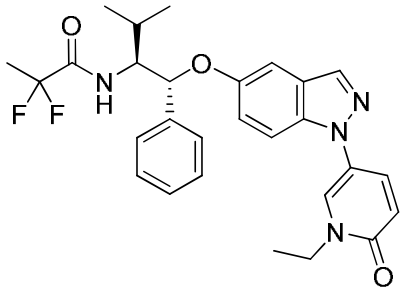
de etilo (0.125 g, 0.91 mmol) mediante goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr, seguido de calentamiento a 45 °C durante 2 hr. Luego, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante dilución en agua y se diluyó con acetato de etilo (30mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se secó en un separador de fases, se concentró y se purificó mediante SFC para dar 63 mg (40%) del compuesto al que hace referencia el título. LC/MS: m/z 529/531 3:1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ 0.92 (t, 6H), 1.41 (t, 3H), 2.43 (d, 1H), 3.50 (s, 3H), 4.27 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11-8.22 (m, 2H), 8.30 (d, 1H).

Ejemplo 22. Preparación de N-[(1R,2S)-1-{[6-cloro-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}-3-metil-1-fenilbutan-2-il]-2,2,2-trifluoroacetamida.

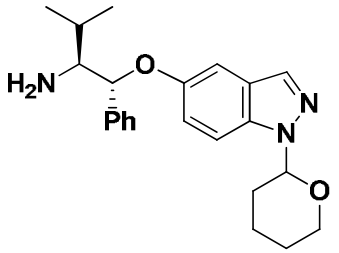


Un volumen de la mezcla de reacción intermedia del **Ejemplo 21** (0.132 g, 0.30 mmol) se agitó a temperatura ambiente mientras se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (0.108 mL, 0.91 mmol) mediante goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr, se detuvo mediante dilución en agua y se diluyó con acetato de etilo (30 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó en un separador de fases, se concentró y se purificó mediante SFC para dar 89 mg (55%) del compuesto al que hace referencia el título. LC/MS: m/z 533/535 3:1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d6): δ 0.95 (dd, 6H), 2.42 (d, 1H), 3.50 (s, 3H), 4.27 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.11 (d, 1H).

Ejemplo 23. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-{[1-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}-3-metil-1-fenilbutan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.

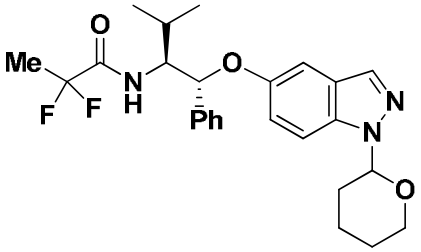


Paso A. Preparación de (1*R*,2*S*)-3-metil-1-fenil-1-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-iloxi)butan-2-amina.



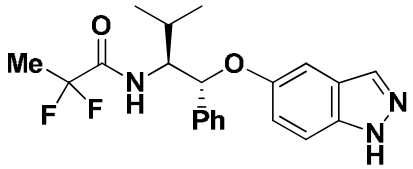
(1*R*,2*S*)-2-amino-3-metil-1-fenilbutan-1-ol (Ejemplo 1, Paso D) (2.8 g, 15 mmol), 5-yodo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (5 g, 15 mmol), yoduro de cobre (I) (1.5 g, 7.6 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (1.6 g, 15 mmol) y carbonato de cesio (15 g, 45 mmol) se mezclaron en butironitrilo (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 20 hr. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en silica gel, eluyendo con DCM/MeOH (20/1) para dar 3.0 g (53%) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de goma marrón. LC/MS: m/z 380 $[M+H]^+$

Paso B. Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-metil-1-[[1-(oxan-2-il)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilbutan-2-il]propanamida.



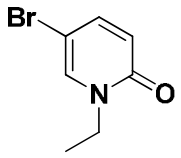
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 5-[(1*R*,2*S*)-2-amino-3-metil-1-fenilbutoxi]-1-(oxan-2-il)-1*H*-indazol (3.0 g, 7.9 mmol), DMF (20 mL), DIPEA (3.1 g, 24 mmol), ácido 2,2-difluoropropanoico (1.7 g, 15 mmol) y HATU (6 g, 16 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con DCM, y la capa orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con DCM/MeOH (20:19) para dar 3.4 g (91%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido de color marrón. LC/MS: m/z 472 $[M+H]^+$

Paso C. Preparación de N-((1R,2S)-1-(1H-indazol-5-iloxi)-3-metil-1-fenilbutan-2-il)-2,2-difluoropropanamida.



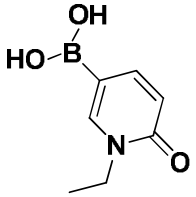
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-metil-1-[[1-(oxan-2-il)-1H-indazol-5-il]oxi]-1-fenilbutan-2-il]propanamida (4.2 g, 8.9 mmol), DCM (15 mL) y ácido trifluoroacético (7 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró bajo vacío. Luego, se ajustó el pH de la solución a pH 7-8 con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío para dar 3.4 g (98%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido de color marrón. El compuesto crudo se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación. LC/MS: m/z 388 $[M+H]^+$

Paso D. Preparación de 5-bromo-1-etilpiridin-2(1*H*)-ona.



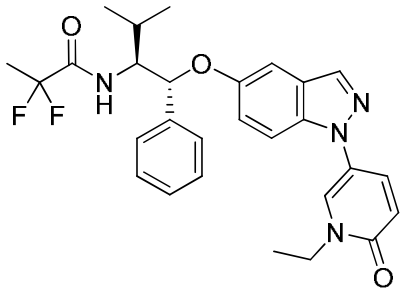
A una solución de 5-bromopiridin-2(1*H*)-ona (1.0 g, 6.0 mmol) y K_2CO_3 (2.0 g, 15 mmol) en DMF (10 mL) se agregó bromuro de etilo (0.7 g, 7.5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con H_2O (50 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en silica gel eluyendo con éter de petróleo /acetato de etilo (20/1) para dar 0.9 g (74%) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de aceite marrón. LC/MS: m/z 202 $[M+H]^+$

Paso F. Preparación de ácido 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico.



A una solución de 5-bromo-1-etilpiridin-2(1*H*)-ona (0.9 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv), $(PinB)_2$ (1.7 g, 6.7 mmol) y KOAc (1.9 g, 130 mmol) en dioxano (6 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g) bajo atmósfera de N_2. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 3 hr bajo atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), y se lavó con H_2O (50 mL) y salmuera (100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en silica gel eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar 0.2 g (27%) del compuesto al que se hace referencia en el título en la forma de aceite marrón. El producto crudo se utilizó en el paso siguiente sin posterior purificación. LC/MS: m/z 168 $[M+H]^+$

Paso G. Preparación de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-{[1-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}-3-metil-1-fenilbutan-2-il]-2,2-difluoropropanamida.



Se agregó acetato de cobre (II) (77 mg, 0.42 mmol) a una mezcla bajo agitación de *N*-((1*R*,2*S*)-1-(1*H*-indazol-5-iloxi)-3-metil-1-fenilbutan-2-il)-2,2-difluoropropanamida (150 mg, 0.4 mmol), ácido 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilborónico (160 mg, 1.0 mmol) y piridina (120 mg, 1.6 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente expuesta al aire (recipiente sin sellar). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Luego, los sólidos se separaron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante Prep-HPLC para dar 21 mg (10%) del compuesto al que hace referencia el título en la forma de sólido blanco. LC/MS: m/z 509 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 1.01 - 1.10 (m, 6H), 1.33 - 1.46 (m, 6H), 2.46 - 2.49 (m, 1H), 4.08 -4.15 (m, 2H), 4.36 - 4.61 (m, 1H), 5.25 - 5.28 (m, 1H), 6.68 - 6.71 (d, 1H), 7.14 - 7.40 (m, 5H), 7.47 - 7.51 (m, 3H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.02 - 8.06 (m, 2H).

Ejemplo *24. Evaluación biológica*

Ensayo de agonistas de GRE

Se estableció una línea de células reporteras (ChagoK1 18:7:2 s4/GRE) mediante transfección estable de la línea de células de carcinoma broncogénico humano, ChaGo K1 (ATCC: HTB 168) con un constructo reportero MMTV-GRE-LacZ. La línea de células generada permite la identificación de los compuestos que muestran actividad agonista en el receptor de glucocorticoides (GR) humano mediante la inducción de la expresión del gen LacZ. El GR activado por el ligando se une al Elemento de Respuesta a Glucocorticoides (GRE) en el promotor del gen LacZ y se inicia la transcripción. La actividad beta galactosidasa resultante se mide mediante una reacción colorimétrica (cambio en la absorbancia).

Se suspendieron células ChagoK1 18:7:2 s4/GRE crioconservadas en medio RPMI con 10% FBS, 1% NEAA y 1% de piruvato de sodio, y se sembraron a razón de 50000 células/200ul/pocillo en placas de 96 pocillos y se cultivaron a 37 °C con 5% CO_2 y 95% humedad durante 24 horas. Se agregó 1 µl del compuesto a diferentes concentraciones a las células y se incubó durante otras 24 horas. Las células se lavaron una vez en PBS y se lisaron con 50 µl de 0.1% Triton-X durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregaron a cada pocillo 40 µl de mezcla de reacción (2.5 mM $MgCl_2$, 0.1 M β-mercapto etanol, 1.7 mg/ml ONPG y 42.5 mM de fosfato de sodio, pH 7.5) y se mantuvo a 37° C durante 60 min. La reacción luego se detuvo mediante el agregado de 100 µl de solución stop (300 mM glicina, 15 mM EDTA, pH 11.3, ajustado con NaOH). Se midió la absorbancia en las placas a 420 nm en un lector SpectraMax (Molecular Device).

La eficacia relativa (% efectividad) de un compuesto se calcula en relación al efecto agonista completo de la dexametasona:

% Efecto = ((abs muestra – min abs) / (máx abs – min abs)) x 100

Para calcular EC50, máx, min y la pendiente de cada compuesto, se ajusta una curva de respuesta graficando % Efecto versus concentración del compuesto utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros:

y = A+(B-A)/(1+((10C)/x)D)

donde A = min Y, B = máx Y, C = log EC50 y D = pendiente

Ensayo de antagonistas de GRE

Se estableció una línea de células reporteras (ChagoK1 18:7:2 s4/GRE) mediante transfección estable de la línea de células de carcinoma broncogénico humano, ChaGo K1 (ATCC: HTB 168) con un constructo reportero MMTV-GRE-LacZ. La línea de células generada permite la identificación de los compuestos que muestran actividad antagonista en el receptor de glucocorticoides (GR) humano mediante la disminución de la expresión del gen LacZ. El GR activado por el dexametasona se une al Elemento de Respuesta a Glucocorticoides (GRE) en el promotor del gen LacZ y se inicia la transcripción. Las propiedades antagonistas de los compuestos se evalúan en términos de la disminución de la intensidad beta galactosidasa previamente estimulada con dexametasona, medida por reacción colorimétrica (cambio en la absorbancia).

Se suspendieron células ChagoK1 18:7:2 s4/GRE crioconservadas en medio RPMI con 10% FBS, 1% NEAA y 1% de

piruvato de sodio, y se sembraron a razón de 50000 células/200ul/pocillo en placas de 96 pocillos y se cultivaron a 37 °C con 5% CO_2 y 95% humedad durante 24 horas. Las células se preestimularon con 2 µl de dexametasona (70 nM conc final) durante 4-5 hr, antes del agregado de 1 µl del compuesto a diferentes concentraciones a las células y se incubó durante otras 24 horas. Las células se lavaron una vez en PBS y se lisaron con 50 µl de 0.1% Triton-X durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregaron a cada pocillo 40 µl de mezcla de reacción (2.5 mM $MgCl_2$, 0.1 M β-mercapto etanol, 1.7 mg/ml ONPG y 42.5 mM de fosfato de sodio, pH 7.5) y se mantuvo a 37° C durante 60 min. La reacción luego se detuvo mediante el agregado de 100 µl de solución stop (300 mM glicina, 15 mM EDTA, pH 11.3, ajustado con NaOH). Se midió la absorbancia en las placas a 420 nm en un lector SpectraMax (Molecular Device).

La eficacia relativa (% efectividad) de un compuesto se calcula en relación al efecto antagonista completo del compuesto de referencia Mifepristone (RU486):

% Efecto = ((abs muestra – min abs) / (máx abs – min abs)) x 100

Para calcular IC50, máx, min y la pendiente de cada compuesto, se ajusta una curva de respuesta graficando % Efecto versus concentración del compuesto utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros:

y = A+(B-A)/(1+((10C)/x)D)

donde A = min Y, B = máx Y, C = log IC50 y D = pendiente

Tabla 1 muestra los resultados de estos ensayos para los compuestos de los **Ejemplos 1-23**. "TA" es la transactivación medida en el modo agonista en el Ensayo de agonistas de GRE, y en el modo antagonista en el Ensayo de antagonistas de GRE

Tabla 1

Resultados de los ensayos biológicos

Ejemplo	**TA agonista pEC50**	**TA agonista Efecto máx Observado a 1µM (%)**	**TA antagonista pIC50**	**TA antagonista Efecto máx Observado a 1µM (%)**
1	8.0	36	6.8	56
2	8.2	25	7.0	67
3	8.6	44	7.6	53
4	8.7	42	8.8	51
5	8.6	28	6.7	72
6	8.6	24	7.3	67
7	8.1	46	7.1	54
8	7.7	36	6.8	56
9	7.7	22	6.9	63
10	8.1	40	7.0	51
11	8.1	28	6.7	62
12	8.4	46	7.1	48
13	8.3	28	6.9	72
14	7.7	20	6.9	65
15	8.2	27	7.3	64
16	8.0	20	6.6	75
17	8.4	32	7.4	79
18	8.8	32	7.6	61

Ejemplo	TA agonista pEC50	TA agonista Efecto máx Observado a 1μM (%)	TA antagonista pIC50	TA antagonista Efecto máx Observado a 1μM (%)
19	8.5	38	7.6	58
20	8.3	43	7.3	66
21	8.3	42	7.3	48
22	8.5	37	7.3	56
23	7.6	14	6.4	70

Sangre humana completa *In Vitro*

Se determinó la actividad antiinflamatoria de los compuestos y de la prednisolona *in vitro* según su capacidad de inhibir la liberación de TNFα a partir de sangre completa estimulada con LPS. Se recolectó sangre de las venas de donantes humanos y se anticoagularon con heparina de sodio y se transfirieron a una placa de fondo redondo de poliestireno estéril (Corning) a razón de 190 μL por pocillo.

Los compuestos se prepararon a partir de soluciones madre de 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma) mediante dilución en serie al 1/3 en DMSO para producir una placa maestra con la concentración más alta a 3.33 mM y la concentración más baja a 0.1 μM. Los compuestos de la placa maestra se agregaron a la sangre a razón de 1 μL/pocillo (dilución de 1/200) para dar concentraciones finales en el rango de 16 .7 μM y 0.5 nM. Los pocillos de control recibieron 1 μL de DMSO solamente y la concentración final de DMSO en todos los pocillos fue de 0.5%. Las mezclas se mezclaron levemente y se colocaron en un incubador humidificado (95% aire/5% CO_2) a 37 ºC y se incubaron durante 45 min.

Se diluyó LPS (E. coli serotipo 0127:B8, Sigma) en PBS sin $CaCl_2$/$MgCl_2$ (Gibco) para dar una solución de trabajo a 600 μg/mL. Se agregaron 10 μL a cada pocillo para dar una concentración final de LPS de 30 μg/mL. Los controles no estimulados recibieron PBS solamente a razón de 10 μL/pocillo. Nuevamente, las mezclas se mezclaron levemente y las placas se incubaron durante la noche durante 18 hr. Después de la incubación, la sangre se centrifugó a 700 x g durante 5 min, y el plasma se retiró y se transfirió a un congelador a -20 ºC antes del ensayo de liberación de TNFα.

Se determinaron los niveles de proteína TNFα utilizando un kit AlphaLISA hTNFα (Perkin Elmer) siguiendo las instrucciones del fabricante. En breve, las muestras se dejaron volver a la temperatura ambiente y se centrifugaron a 1500 x g durante 5 min. Las muestras se diluyeron al 1/5 (5 μL de muestra en 20 μL de solución amortiguadora AlphaLISA). Al mismo tiempo, se preparó una curva de calibración de TNFα mediante dilución en serie al 1/3 a partir de una solución madre (5000-2 pg/mL). Se transfirieron 5 μL de muestra/curva de calibración a una placa de 384 pocillos Optiplate™, y a ello se agregó 20 μL de mezclas de perlas aceptoras de anti TNFα humano/anticuerpo biotinilado. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. Después de esta incubación, se agregaron 25 μL de perlas donantes de estreptavidina, y la placa se incubó durante otros 60 min en la oscuridad a temperatura ambiente. Las muestras se leyeron a 615 nm con excitación a 680 nm utilizando un lector de placas Envision. Se determinó TNFα en las muestras mediante extrapolación a partir de la curva de calibración y se expresó en pg/mL.

Se determinó el % de inhibición de TNFα mediante la siguiente ecuación:

% inhibición = (1-(A-B)/(C-B)) x 100

donde, A = TNFα en muestras estimuladas con LPS que contienen el compuesto, B = TNFα en muestras no estimuladas. Y C = TNFα en muestras estimuladas con LPS que no contienen el compuesto. El porcentaje de inhibición se graficó en función de la concentración, y se obtuvo una curva utilizando un modelo de ajuste de cuatro parámetros (Xlfit 4.1) para determinar la pIC_{50}.

Tabla 2

pIC_{50} de TNFα para prednisolona y los compuestos de los Ejemplo 1, 3 y 6

Compuesto	pIC_{50}
Prednisolona	6.6 (n=56)
Ejemplo 1	6.2 (n=16)
Ejemplo 3	7.0 (n=8)

Compuesto	pIC_{50}
Ejemplo 6	6.4 (n=6)

Ensayo de expresión in vitro de mRNA de tirosina aminotransferasa ("TAT")

Se evaluó el impacto de los compuestos ensayados sobre los eventos hiperglicémicos observando los cambios en la expresión de mRNA del gen que codifica para la tirosina aminotransferasa (TAT), la cual es directamente regulada por el receptor de glucocorticoides en hepatocitos humanos.

Condiciones experimentales

Se colocaron hepatocitos primarios humanos crioconservados (BioreclamationIVT, M00995-P lot EPB) en placas de 24 pocillos recubiertas con colágeno I (Becton Dickinson, 354408). Se dejó a las células unirse durante 4 hr antes de la provocación con los compuestos ensayados durante la noche (18 hr). Se recolectaron las células y se aisló el RNA total utilizando el RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen, 74136) seguido de la síntesis de cDNA utilizando el kit de transcripción inversa de cDNA de alta capacidad (Applied Biosystems, 4368813). Se llevó a cabo RT PCR en tiempo real en un equipo Applied Biosystems 7500 PCR cycler, utilizando cebadores Taqman para TAT (Life technologies, Hs00356930_m1) y el gen de referencia hipoxantina fosforibosiltransferasa 1 (Life technologies, Hs99999909_m1).

Protocolo

Se transfirieron hepatocitos primarios humanos crioconservados a un medio de plaqueo previamente entibiado (37°C) (BioreclamationIVT, Z990003) y se diluyó hasta 0.7 x 10^6 células viables / mL. Se colocaron 500µL de la suspensión de células a una placa de 24 pocillos recubierta con colágeno I y se dejó a las células sedimentar y unirse a 37°C durante 4 hr. Después de la incubación, se descartó el medio cuidadosamente y se cambió por medio libre de insulina, glucosa, glutamina y piruvato (BioreclamationIVT, S00304), que contenía los compuestos de interés, prednisolona a 1µM disuelta en DMSO (concentración final de DMSO 0.01%), o sólo DMSO como control. Luego se incubaron las placas a 37°C durante otras 18 hr. Se descartó el medio, y se llevó a cabo el aislamiento de RNA total (Qiagen) y la síntesis de cDNA (Applied Biosystems) siguiendo el protocolo del fabricante. Se llevó a cabo RT PCR en tiempo real utilizando los reactivos TaqMan (Life technologies) en el equipo 7500 PCR cycler, y se normalizaron los valores de Ct para la expresión del gen TAT respecto al gen de control y se expresaron como número de veces respecto al control de DMSO utilizando el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Tabla 3

Expresión del gen tirosina aminotransferasa relativa al control (número de veces)

Compuesto	Número de veces en relación al control (1µM)
Prednisolona	2.8 (1.3-5.3, n=10)
Ejemplo 1	1.0 (0.8-1.4, n=8)
Ejemplo 3	1.5 (1.4-1.55, n=2)
Ejemplo 6	0.9 (n=1)

* * * * * * * * *

A no ser que se indique lo contrario, lo que sigue se aplica en la presente memoria descriptiva:

Los términos “halógeno” y “halo” significan cloro, bromo, flúor, o yodo. En algunas formas de realización, los átomos de halógeno en una molécula se seleccionan a partir del conjunto que consiste en cloro o flúor. En algunas formas de realización, los átomos de halógeno en una molécula son cloro. Y en algunas formas de realización, los átomos de halógeno en una molécula son flúor.

Cuando el término "halo" modifica otro sustituyente (por ejemplo, metilo o metoxi), el otro sustituyente se sustituye por uno o más halógenos. Por tanto, por ejemplo, "halometilo" abarca un metilo sustituido con un halógeno (por ejemplo, -CFH_2), dos halógenos (por ejemplo, -CF_2H), o tres halógenos (por ejemplo, -CF_3).

El término “apta para usos farmacéuticos” se utiliza para caracterizar una especie (por ejemplo, una sal, una forma de dosificación, o un excipiente) como adecuada para su utilización conforme al criterio de un profesional médico. En general, una especie apta para usos farmacéuticos posee uno o más beneficios que superan los efectos perjudiciales que pueda tener la especie. Los efectos perjudiciales pueden incluir, por ejemplo, toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y otros problemas y complicaciones.

En la presente memoria descriptiva, a no ser que se indique de otra forma, los términos “inhibidor” y “antagonista”

significan un compuesto que de cualquier forma bloquea parcial o completamente la vía de transducción dando lugar a la producción de una respuesta por parte del agonista. Un agonista puede ser un agonista total o parcial.

El término “trastorno”, a no ser que se indique de otra forma, significa cualquier afección o enfermedad asociada con la actividad del receptor de glucocorticoides.

El término "incluyendo" en la presente invención debe interpretarse en forma inclusiva en lugar de excluyente. De esa forma, cualquier lista que aparece después del término "incluyendo" debe interpretarse a modo ilustrativo y no posee un carácter limitante.

Los términos "comprende," "comprenden," y “comprendiendo" en esta patente (incluyendo las reivindicaciones) deben interpretarse en forma inclusiva en lugar de excluyente.

El término “BnOH” significa alcohol bencílico.

El término “boc” significa ter-butiloxicarbonilo.

El término "CDI" significa 1,1'-carbonildiimidazol.

El término “CO_2” significa dióxido de carbono.

El término "DBU" significa 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina.

El término "DCM" significa diclorometano.

El término “DIPEA” significa diisopropiletilamina.

El término "DMF" significa dimetilformamida.

El término "dppf" significa 1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno.

El término “DMSO” significa dimetil sulfóxido.

El término "ESI" significa ionización por electroaspersión.

El término “EtOH” significa etanol.

El término "GC" significa glucocorticoide.

El término "GRE" significa elemento de respuesta a glucocorticoides.

El término "GR" significa receptor de glucocorticoides.

El término “^{1}H NMR” significa resonancia magnética nuclear de protones.

El término "HATU" significa 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato.

El término “HCl” significa ácido clorhídrico.

El término “HPLC” significa cromatografía líquida de alto rendimiento.

El término “hr” significa hora u horas.

El término “LCMS” significa cromatografía líquida con detección de espectrometría de masas.

El término “m/z” significa relación de masa a carga.

El término “Me” significa metilo.

El término “MeI” significa yoduro de metilo.

El término "MeOH" significa metanol.

El término “min” significa minuto o minutos.

El término “MS” significa espectrometría de masas.

El término "MsCl" significa cloruro de metansulfonilo.

El término "MTBE" significa metil *ter*-butil éter.

El término “N_2” significa gas nitrógeno.

El término “NMR” significa resonancia magnética nuclear.

El término "NsCl" significa cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo.

El término "(PinB)2" significa bis(pinacolato)diboro.

El término "SFC" significa cromatografía en fluido supercrítico.

El término "SGRM" significa un compuesto no esteroide que modula (es decir, es un agonista parcial o completo, un antagonista parcial o completo, o es tanto un agonista parcial como un antagonista parcial) del receptor de glucocorticoides.

El término "TBAF" significa fluoruro de tetra-n-butilamonio.

El término "TBDMSCl" significa cloruro de *ter*-butildimetilsililo.

El término "TBTU" significa tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio.

El término "TEA" significa trietilamina.

El término "TFA" significa ácido trifluoroacético.

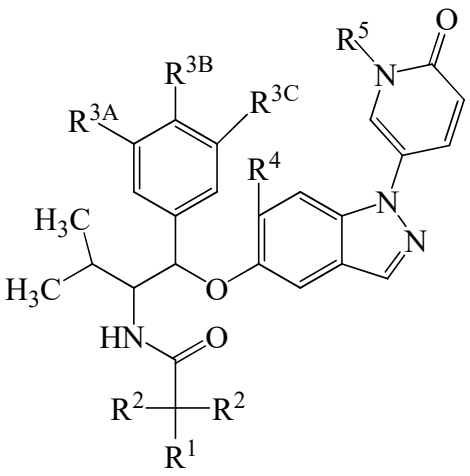
El término "TFAA" significa anhídrido trifluoroacético

La descripción detallada que se proporciona más arriba debe entenderse sólo a modo de informar a aquellos versados en la técnica acerca de la presente invención, sus principios, y su aplicación práctica de modo que aquellos versados en la técnica pueden adaptar y aplicar la presente invención en sus numerosas formas, según mejor se adecue a los requerimientos de cada caso. La presente invención, por tanto, no se limita a las formas de realización que se dan a conocer más arriba y puede modificarse de varias maneras.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos, donde:

el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula I:



(I);

R^1 se selecciona a partir de halógeno, metilo y halometilo;

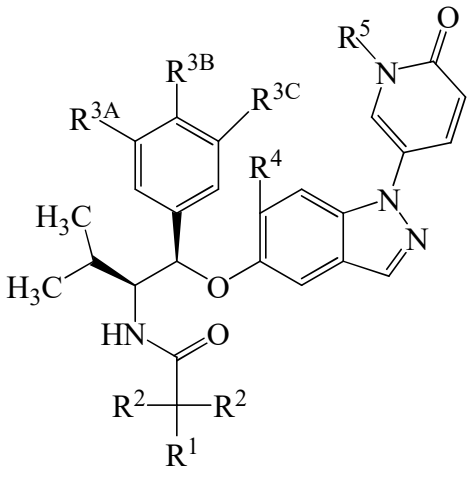
cada R^2 se selecciona en forma independiente a partir de halógeno;

cada uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} se selecciona en forma independiente a partir de H, halógeno, halometilo y halometoxi;

R^4 se selecciona a partir de H, halógeno y metilo; y

R^5 se selecciona a partir de metilo y etilo.

2. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto corresponde en estructura a la Fórmula **(IA)**:



(IA).

3. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 0, donde R^1 es metilo.

4. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde cada R^2 es flúor.

5. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde:

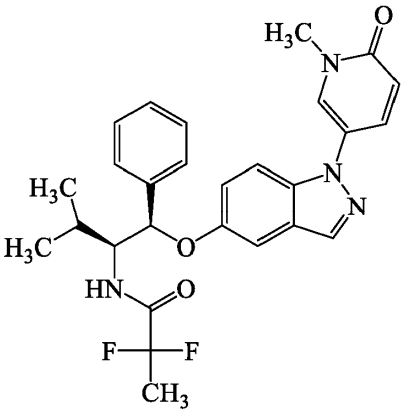
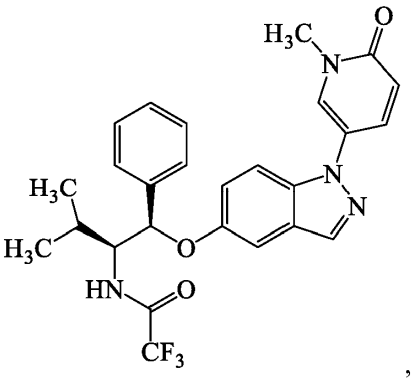
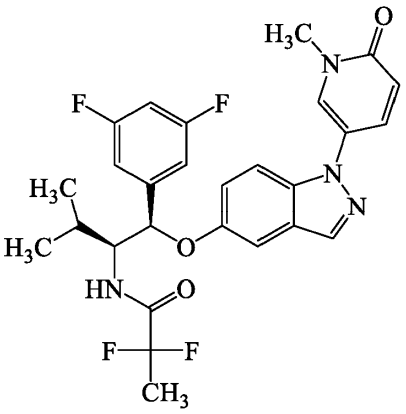
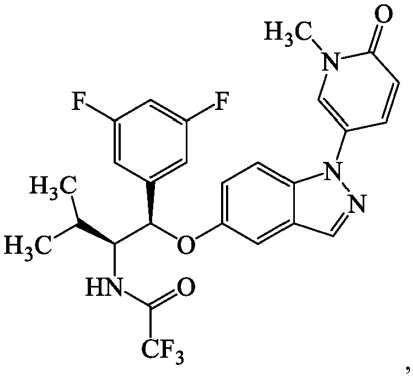
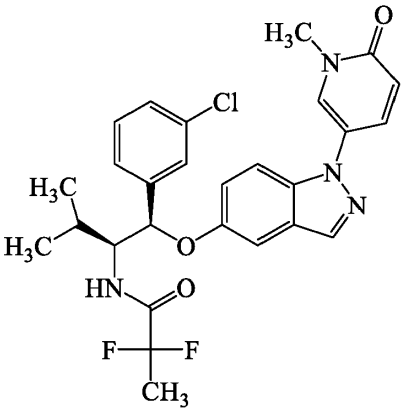
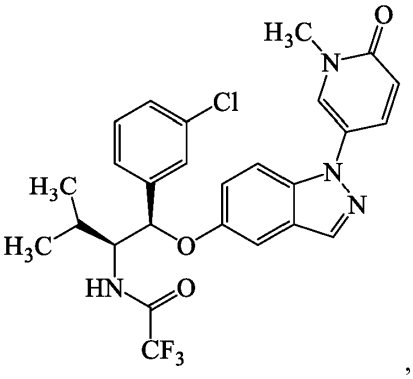
uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} es H; y

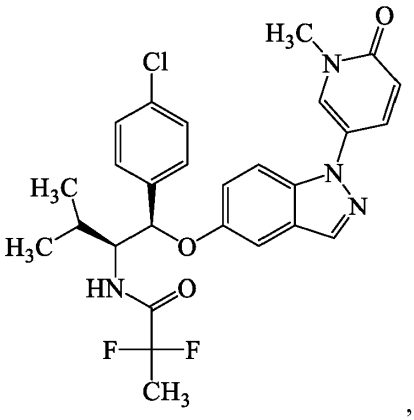
cada uno de los dos restantes de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} se seleciona independientemente entre H, F, Cl, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi.

6. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde cada uno de R^{3A}, R^{3B} y R^{3C} es H.

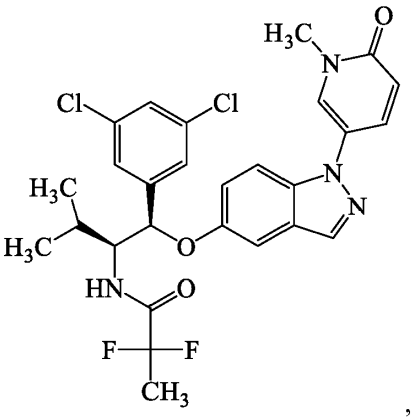
7. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 es metilo.

8. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona a partir de:

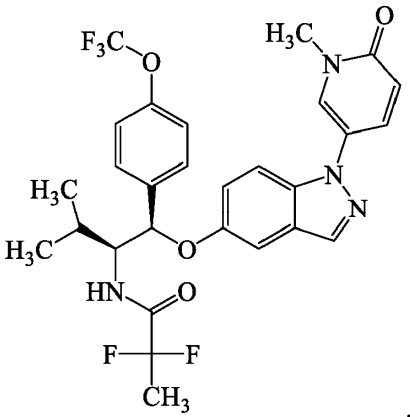

,

,

,

,

,

,



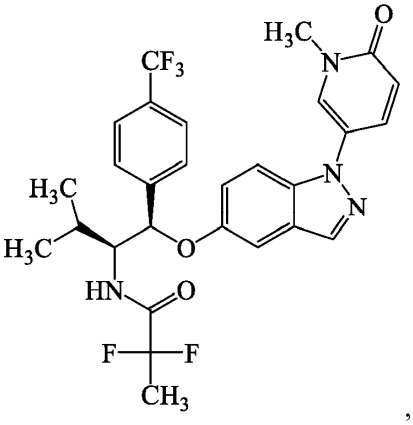
,



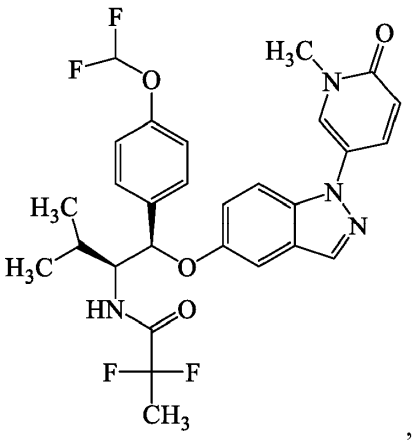
,



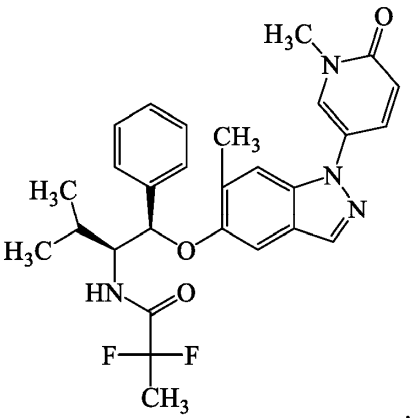
,



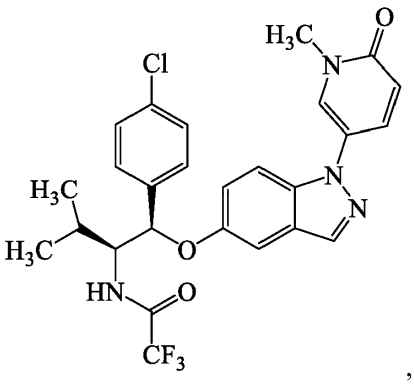
,



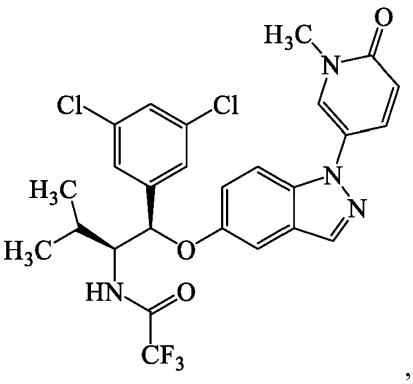
,



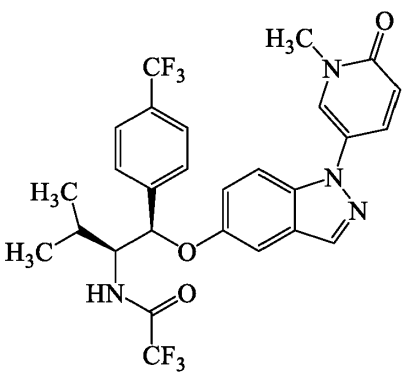
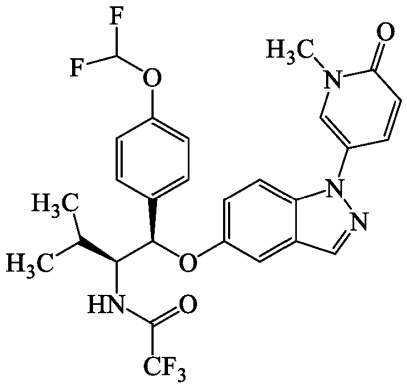
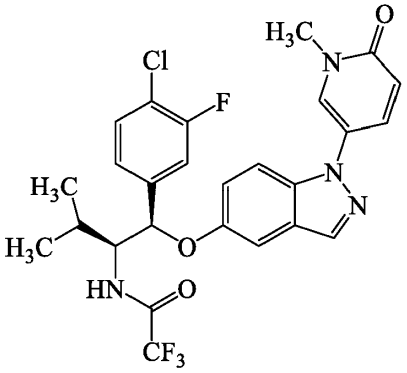
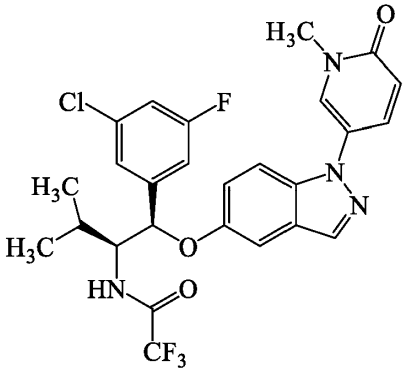
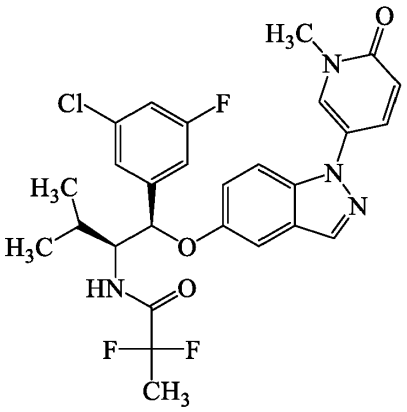
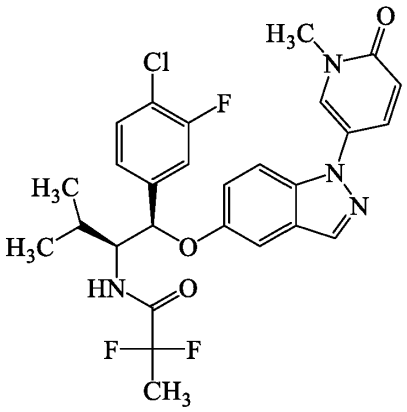
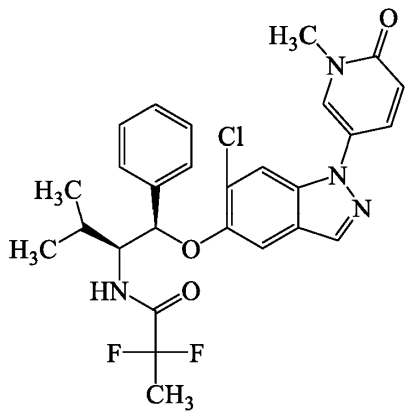
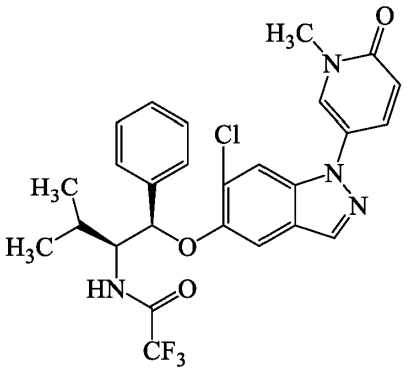
,

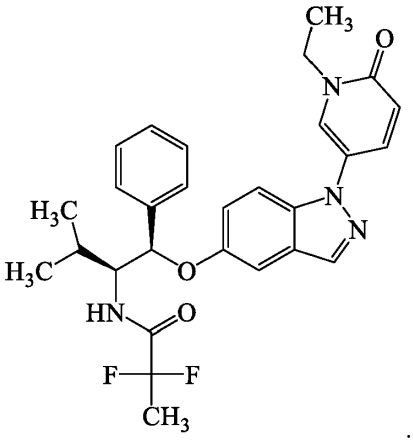


,

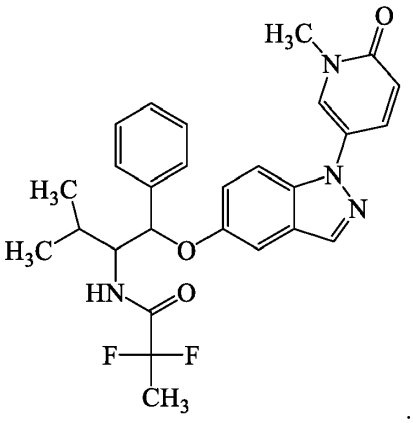


,

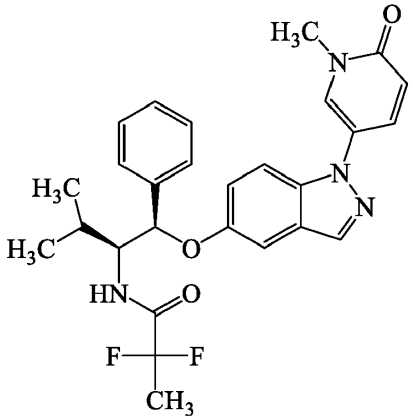

,

,

,

,

,

,

,

, y



9. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto es:



10. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a la reivindicación 9, donde el compuesto es 2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-metil-1-{[1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-indazol-5-il]oxi}-1-fenilbutan-2-il]propanamida, y tiene la fórmula estructural:



11. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como un medicamento.

12. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

13. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento del asma.

14. Un compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos para su uso conforme a la reivindicación 13 donde el asma es asma bronquial.

15. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal del mismo apta para usos farmacéuticos conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y

un excipiente.