

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 220**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2019** **PCT/US2019/050721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2020** **WO20056074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2019** **E 19779242 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2023** **EP 3849969**

54 Título: **Indazol carboxamidas como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

13.09.2018 US 201862730611 P

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

29.06.2023

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

GUO, JUNQING;
DZIERBA, CAROLYN DIANE;
HART, AMY C.;
MACOR, JOHN E. y
PITTS, WILLIAM J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 945 220 T3

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

DESCRIPCIÓN

Indazol carboxamidas como inhibidores de cinasas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben las proteínas cinasas que interactúan con el receptor y a los métodos para preparar y usar los mismos. Específicamente, la presente invención se refiere a las indazolcarboxamidas que son útiles como inhibidores de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1, por sus siglas en inglés).

Antecedentes de la invención

La apoptosis y la necrosis representan dos mecanismos diferentes de muerte celular. La apoptosis es un proceso altamente regulado que involucra la familia de caspasas de las cisteína proteasas y se caracteriza por la contracción celular, la condensación de cromatina, y la degradación del ADN. Por el contrario, la necrosis se asocia con la hinchazón celular y de los orgánulos y la ruptura de la membrana plasmática con la consiguiente liberación de contenidos intracelulares e inflamación secundaria (Kroemer *et al.*, (2009) *Cell Death Differ* 16:3-11). La necrosis se ha considerado una forma no regulada, pasiva, de muerte celular; sin embargo, la evidencia reciente indica que algunas necrosis pueden ser inducidas por las rutas de transducción de la señal regulada, tales como aquellas mediadas por las proteínas cinasas que interactúan con el receptor (RIPK), especialmente en condiciones en donde las caspasas son inhibidas o no pueden ser activadas de manera eficiente (Golstein P y Kroemer G (2007) *Trends Biochem. Sci.* 32:37-43; Festjens *et al.* (2006) *Biochim. Biophys. Acta* 1757:1371-1387). Se sabe que la estimulación de la familia de Fas y TNFR de los receptores de dominio de la muerte (DR) tiene un papel de mediación en la apoptosis en la mayoría de los tipos de células por medio de la activación de la ruta extrínseca de la caspasa. Además, en ciertas células deficientes para la caspasa 8 o tratadas con el inhibidor de la pan-caspasa Z-VAD, la estimulación de los receptores del dominio de la muerte (DR) provoca una muerte celular necrótica programada dependiente de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1) en lugar de la apoptosis (Holler *et al.* (2000) *Nat. Immunol.* 1:489-495; Degterev *et al.* (2008) *Nat. Chem. Biol.* 4:313-321). Este nuevo mecanismo de muerte celular se denomina "necrosis programada" o "necroptosis" (Degterev *et al.*, (2005) *Nat Chem Biol* 1:112-119).

La necroptosis puede ser desencadenada por una serie de mecanismos que incluyen la activación del receptor de TNF, el acoplamiento del receptor del tipo Toll, el estrés genotóxico y la infección viral. Corriente abajo de los diversos estímulos, la ruta de señalización que conduce a la necroptosis depende de la actividad de la cinasa de RIPK1 y RIPK3. (He *et al.*, (2009) *Cell* 137:1100-1111; Cho *et al.*, (2009) *Cell* 137:1112-1123; Zhang *et al.*, (2009) *Science* 325:332-336).

La desregulación de la ruta de señalización de la necroptosis se ha relacionado con enfermedades inflamatorias tales como la necrosis de macrófagos en el desarrollo de la aterosclerosis, inflamación inducida por virus, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño hepático inducido por etanol, neurodegeneración tal como el desprendimiento de la retina, isquemia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), y enfermedad de Gaucher (Trichonas *et al.*, (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 21695-21700; Lin *et al.*, (2013) *Cell Rep.* 3, 200-210; Cho *et al.*, (2009) *Cell*, 137, 1112-1123; Duprez *et al.*, (2011) *Immunity* 35, 908-918; Roychowdhury *et al.*, *Hepatology* 57, 1773-1783; Vandenabeele *et al.*, (2010) *Nature* 10, 700-714; Vandenabeele *et al.*, (2010) *Sci. Signalling* 3, 1-8; Zhang *et al.*, (2010) *Cellular & Mol. Immunology* 7, 243-249; Moriwaki *et al.*, (2013) *Genes Dev* 27, 1640-1649; Ito *et al.*, (2016) *Science* 353, 603-608; Vitner *et al.*, (2014) *Nature Med.* 20, 204-208).

El documento WO 2018/067432 divulga compuestos de imidazopiridazina que son útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α , actuando sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales. Caballero *et al.* informaron del acoplamiento de 3-amino-1*H*-indazoles formando complejos con glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK3 β). El documento US 2009/0203690 divulga compuestos y métodos para fabricar dichos compuestos y composiciones que contienen dichos compuestos, que son útiles para inhibir cinasas.

Un inhibidor de moléculas pequeñas, selectivo, potente, de la actividad de RIPK1, podría bloquear la señalización proinflamatoria dependiente de RIPK1 y proporcionar de este modo un beneficio terapéutico en las enfermedades inflamatorias caracterizadas por una actividad de la cinasa de RIPK1 aumentada y/o desregulada.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevas indazolcarboxamidas que incluyen los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, profármacos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas, que son útiles como inhibidores de RIPK1.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o los estereoisómeros,

tautómeros, isótopos, profármacos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones asociadas con la actividad aberrante de RIPK1.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una afección asociada con la actividad aberrante de RIPK1.

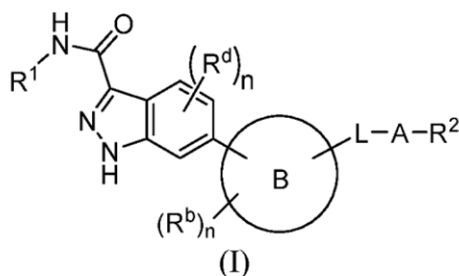
Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar enfermedades mediadas al menos parcialmente por RIPK1 que incluyen las enfermedades inflamatorias, isquemia, neurodegeneración, y enfermedad de Gaucher, tal método comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento un compuesto de la presente invención como se describió anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente uno a dos de otros agentes.

Estas y otras características de la invención se describirán en forma ampliada a medida que la descripción continúa.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, los compuestos de la fórmula (I) o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:



el anillo B es piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

R^1 es alquilo C_{1-3} ;

R^b es H, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , deutoalquilo C_{1-3} , deutoalcoxi C_{1-3} , halo, NH_2 o CN ;

R^d es independientemente H, halo o alquilo C_{1-3} ;

L es $C(O)NH$;

A es A' o $A'-L'$;

A' es alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH, deutoalquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -cicloalquil C_{3-6} , pirrolil-alquil C_{1-3} , alquil C_{1-3} -pirrolil-, pirazolil-alquil C_{1-3} o alquil C_{1-3} -pirazolil-;

L' es $-O-$;

R^2 es fenilo sustituido con 0-3 R^{2a} ;

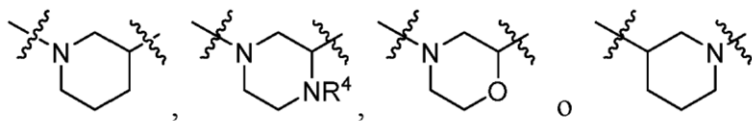
R^{2a} es halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , deutoalquilo C_{1-6} , deutoalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halocicloalquilo C_{3-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-3} , cicloalquil C_{3-6} -deutoalcoxi C_{1-3} , cicloalquil C_{3-6} -haloalcoxi C_{1-3} , alcoxi C_{1-6} -alquil C_{1-3} , cicloalcoxi C_{3-6} -alquil C_{1-3} , alquil C_{1-4} - SO_2 , cicloalquil C_{3-6} - SO_2 , aril C_{6-10} - $S-$, $NR^{2c}R^{2d}CO-$, heterociclo-, heterociclo- $O-$, heterociclo- CH_2- , en donde cada heterociclo es independientemente un anillo de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N y O, y en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b} ;

R^{2b} , en cada aparición, es independientemente alquilo C_{1-3} , halo, $C=O$ o haloalquilo C_{1-3} ;

R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-3} , deutoalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , o se toman junto con N al que están fijados para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0-4 sustituyentes elegidos del deuterio o halo; y n es 0, 1 o 2.

Otra realización proporciona un compuesto de la fórmula (I), o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

el anillo B es



cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^b ; y
 R^4 es H o alquilo C_{1-3} .

- 5 Otra realización proporciona un compuesto de la fórmula (I), o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A' es alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH o deuteroalquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH.
- 10 Otra realización proporciona un compuesto de la fórmula (I), o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^{2a} es halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-3} .
- 15 Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^b es H, Cl, F, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} .
- 20 Otra realización proporciona un compuesto de la fórmula (I), o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es $-CH_2-$, CD_2- , $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CD_3)-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$ o $-CH_2$ -ciclopropil-.
- 25 Otra realización proporciona un compuesto de la fórmula (I), o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde A es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$, $-CH_2CH(OH)CH_2-O-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, -ciclohexil-, -pirrolidinil- CH_2- o $-CH_2$ -ciclopropil-.
- 30 La presente invención también está dirigida a las composiciones farmacéuticas que pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades asociadas con la modulación de la cinasa, incluyendo la modulación de las proteínas cinasas que interactúan con el receptor, tales como RIPK1, que comprenden los compuestos de la fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 35 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en métodos para tratar las enfermedades asociadas con la modulación de la cinasa, incluyendo la modulación de las proteínas cinasas que interactúan con el receptor, tales como RIPK1, que comprenden administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).
- 40 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar las enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias y enfermedades fibróticas, que comprende administrar a un hospedero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o los estereoisómeros, tautómeros, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 45 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, psoriasis, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (MS), rechazo de trasplantes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), o daño por isquemia-reperusión.
- 50 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección se selecciona del lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), rechazo de trasplantes, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis psoriásica, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (MS), rechazo de trasplantes, diabetes tipo I, nefritis membranosa, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjogren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma, esteatohepatitis no alcohólica
- 55
- 60

(NASH), o daño por isquemia-reperfusión.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección se selecciona de la necrosis de macrófagos en el desarrollo de la aterosclerosis, inflamación inducida por virus, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño hepático inducido por etanol, neurodegeneración tal como el desprendimiento de la retina, degeneración de la retina, degeneración macular relacionada con la edad, húmeda y seca (AMD), isquemia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), y enfermedad de Gaucher.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección se selecciona de la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, artritis reumatoide (AR), insuficiencia cardíaca, y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección se selecciona de la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y psoriasis.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde la afección se selecciona de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y daño por isquemia-reperfusión.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar enfermedades, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otros agentes terapéuticos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

Los compuestos de la presente invención o los estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres, una enfermedad alérgica, y una enfermedad autoinmunitológica o una enfermedad inflamatoria.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^3) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra un grupo que va a estar sustituido con 0-2 R^3 , entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^3 y R^3 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^3 . Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones conducen a compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente se cruza con un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente se puede unir a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del que tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones conducen a compuestos estables.

En los casos en donde existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos por medio del tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para producir otros compuestos de esta invención. Por consiguiente, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido ($N \rightarrow O$).

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



se usa en las fórmulas estructurales de aquí para representar el enlace que es el punto de unión de la porción o sustituyente al núcleo o estructura principal.

- 5 Un guion “-” que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de fijación para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está fijado a través del átomo de carbono.

10 El término “opcionalmente sustituido” en referencia a una porción particular del compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a una porción que tiene 0, 1, 2, o más sustituyentes. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” abarca tanto “alquilo” como “alquilo sustituido” como se definirá posteriormente. Las personas expertas en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no están propuestos para introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente imprácticos, sintéticamente inviables y/o inherentemente inestables.

15 Como se usa aquí, los términos “alquilo” o “alquileno” están propuestos para incluir los grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₁₀” (o alquileno), está propuesto para incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Además, por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” denota un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos de modo que uno o más de sus hidrógenos sean reemplazados por
20 otro grupo químico. Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y semejantes.

25 Cuando el término “alquilo” se usa junto con otro grupo, tal como en “arilalquilo”, esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido como se definió anteriormente en donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como el bencilo. Por consiguiente, el término aril(C₀₋₄)alquilo incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, aril(C₀)alquilo. El término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido como se definió anteriormente en donde al menos
30 uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

“Alquenilo” o “alquenileno” están propuestos para incluir cadenas de hidrocarburos de configuración ya sea lineal o ramificada y que tengan uno o más enlaces carbono-carbono dobles que pueden estar presentes en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquenilo C₂₋₆” (o alquenileno), está propuesto para incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos del alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y semejantes.

40 “Alquinilo” o “alquinileno” están propuestos para incluir cadenas de hidrocarburos de configuración ya sea lineal o ramificada y que tengan uno o más enlaces carbono-carbono triples que pueden estar presente en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquinilo C₂₋₆” (o alquinileno), está propuesto para incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆; tales como el etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y semejantes.

45 Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno o alquinileno sustituido, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se definió anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

El término “alcoxi” se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define aquí. Por ejemplo, el término “alcoxi” incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y semejantes. “Alcoxi inferior” se refiere a los grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

Se debe entender que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, serán llevadas a cabo por una persona experta en la técnica para proporcionar compuestos estables.

55 El término “sustituido”, como se usa aquí, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado son reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (es decir, = O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las porciones aromáticas. A menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, se va a entender que cuando se enumera el (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de fijación de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción de alquilo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan aquí, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C = C, C = N o N = N).

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones conducen a compuestos estables o compuestos intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza, y a la formulación subsiguiente en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos citados actualmente no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

Los términos “carbociclilo” o “carbocíclico” se refieren a un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado o parcialmente insaturado, en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por consiguiente, el término incluye los anillos de cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, colocados como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo colocados como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo, y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se mostró anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo. Cuando se usa el término “carbociclo”, el mismo está propuesto para incluir “arilo”. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término “arilo” se refiere a los grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como los grupos fenilo, y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Un grupo arilo preferido es el fenilo opcionalmente sustituido.

El término “cicloalquilo” se refiere a los grupos alquilo ciclados, que incluyen los sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. El cicloalquilo C₃₋₇ está propuesto para incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y semejantes, los cuales opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del(de los) anillo(s).

Los términos “heterocicloalquilo”, “heterociclo”, “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclilo” se pueden usar intercambiamente y se refieren a los grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros aromáticos o no aromáticos, sustituidos y no sustituidos, los grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros, y los grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), el anillo que contiene el heteroátomo preferentemente tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, y N. Cada anillo de tal grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y con la condición adicional de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar fijado a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. El término “heterociclo” incluye los grupos “heteroarilo”. Según lo permita la valencia, si el anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, el mismo está opcionalmente sustituido de manera adicional con = O(oxo).

Los grupos heterociclilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y semejantes, incluyendo los grupos a modo de ejemplo enumerados bajo “heteroarilo”. Los grupos heterociclo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen el quinuclidinilo.

El término “heteroarilo” se refiere a los grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros aromáticos, sustituidos y no sustituidos, los grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, y los grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, el anillo que contiene el heteroátomo tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente

aromático pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar fijado a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si el anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, el mismo está opcionalmente sustituido de manera adicional con = O(oxo).

5 Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y semejantes.

10 Los grupos heteroarilo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo, y semejantes.

15 Los grupos heteroarilo tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, benzoindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y semejantes.

20 A menos que se indique de otra manera, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, y furilo) nombrado específicamente, la referencia está propuesta para incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0 a 2 sustituyentes, según sea apropiado.

Los términos "halo" o "halógeno" se refieren al cloro, bromo, flúor y yodo.

25 El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye el mono, bi, y trifluorometilo.

El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye el mono, bi, y trifluorometilo.

30 El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF₃.

35 El término "deuteroalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más átomos de deuterio. Por ejemplo, el término "deuteroalquilo" incluye el mono, bi, y trideuterometilo.

El término "heteroátomos" incluirá el oxígeno, azufre y nitrógeno.

40 Cuando el término "insaturado" se usa aquí para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.

Una persona experta en la técnica entenderá que, cuando se usa aquí la designación "CO₂", está propuesta para

referirse al grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---O---} \end{array}$.

45 A lo largo de la descripción, los grupos y sustituyentes de la misma pueden ser elegidos por una persona experta en la técnica para proporcionar porciones y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para preparar compuestos farmacéuticamente aceptables.

50 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique de otra manera, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a la forma libre y a sus sales. El término "sal(es)" denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, el término "sal(es)" puede incluir iones híbridos (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene tanto una porción básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, como una porción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, las sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación y, por consiguiente, están contempladas dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por la liofilización.

Las sales de adición ácida a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico, metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados aquí), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y semejantes.

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio, litio, y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio; sales de bario, zinc, y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como las trialkilaminas, tales como la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitclohexilamina o aminas y sales farmacéuticamente aceptables semejantes con aminoácidos tales como la arginina, lisina y semejantes. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como los haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros. En una realización, las sales incluyen sales de monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos tales como las aminas; y sales orgánicas o alcalinas de grupos ácidos tales como los ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de los ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de los ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico; y las sales preparadas a partir de los ácidos orgánicos tales como el ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, e isetiónico, y semejantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una porción ácida o básica por medio de los métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de las sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18/a. ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, cuya descripción se incorpora aquí para referencia.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea en una mezcla o en una forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir los compuestos que son isómeros ópticos por medio de la posesión de uno o más átomos quirales, así como los compuestos que son isómeros ópticos en virtud de la rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. La misma abarca muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver por medio de métodos físicos, tales como, por ejemplo, la cristalización fraccionada, separación o cristalización de los derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos por medio de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por la cristalización.

La presente invención está propuesta para incluir todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A manera de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Como un ejemplo, un sustituyente alquilo está propuesto para cubrir los grupos alquilo que tienen ya sea hidrógeno, deuterio, y/o alguna combinación de los mismos. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos etiquetados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por medio de las técnicas

convencionales conocidas por aquellas personas expertas en la técnica o por medio de los procesos análogos a aquellos descritos aquí, usando un reactivo etiquetado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no etiquetado empleado de otra manera.

5 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, en consecuencia, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan. Se debe entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que las mismas puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

10 Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique de otra manera, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C = N, y semejantes, también pueden estar presentes en los compuestos, y la totalidad de tales isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas racémicas u ópticamente activas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar las formas ópticamente activas, tal como por medio de la resolución de las formas racémicas o por medio de la síntesis de los materiales de partida ópticamente activos. Todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están propuestas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o una forma isomérica específica. Todos los isómeros geométricos, tautómeros, atropisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos, y formas etiquetadas isotópicamente de los compuestos a los que se hace referencia aquí, y las mezclas de los mismos, están considerados dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

25 UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad de la cinasa, incluyendo la modulación de RIPK1. De acuerdo con esto, los compuestos de la fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad de la cinasa y, particularmente, la inhibición selectiva de la actividad de RIPK1. En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) tienen una selectividad ventajosa para la actividad de RIPK1, preferentemente de al menos 20 veces a más de 1000 veces más selectiva que otras cinasas.

35 Como se usan aquí, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o retardar la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción total o parcial de los síntomas o el estado de enfermedad, y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

40 En vista de su actividad como inhibidores selectivos de RIPK1, los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con RIPK1 que incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; trastornos óseos destructivos tales como la enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con el mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como los trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas como la sepsis, choque séptico, y shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ALS, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como el melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA; afecciones fibróticas tales como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y afecciones cardíacas tales como el daño por isquemia-reperusión; respectivamente.

55 Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, ALS, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de los linfocitos B pancreáticos; enfermedades caracterizadas por una infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras enfermedades artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea,

rechazo de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de mieloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa provocada por una lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH, y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad, y herpes; accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, isquemia en ataques al corazón con accidente cerebrovascular, hiposia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2, y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, y pénfigo vulgar, y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y daño por isquemia-reperfusión. Preferentemente, la afección se selecciona de la lesión por isquemia-reperfusión, que incluye la lesión por isquemia-reperfusión cerebral que surge de un accidente cerebrovascular y la lesión por isquemia-reperfusión cardíaca que surge de un infarto de miocardio.

Cuando los términos “afección asociada con RIPK1” o “enfermedad o trastorno asociado con RIPK1” se usan aquí, cada uno está propuesto para abarcar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran extensamente, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad de la cinasa de RIPK1.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en métodos para tratar tales afecciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. La “cantidad terapéuticamente efectiva” está propuesta para incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectivo cuando se administra solo o en combinación para inhibir RIPK1.

Los métodos para tratar afecciones asociadas con la cinasa de RIPK1 pueden comprender la administración de los compuestos de la fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. De acuerdo con esto, la “cantidad terapéuticamente efectiva” también está propuesta para incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es efectiva para inhibir RIPK1 y/o tratar enfermedades asociadas con RIPK1.

Los ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de la citocina (CSAID), interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como la desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como el ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como la prednisona o dexametasona; anticuerpos antiinflamatorios tales como vedolizumab y ustekinumab, inhibidores antiinflamatorios de la cinasa tales como los inhibidores de TYK2, agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como el metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como la azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos de anti-TNF o receptor soluble de TNF, rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos, y agonistas de FGF21.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como lo determine de otra manera una persona con experiencia ordinaria en la técnica. En los métodos de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) se pueden administrar antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con la cinasa de RIPK1, que incluyen afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α , como se describió anteriormente.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos como se describió anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, empleando los vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como los aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizadores, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

De acuerdo con esto, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a los medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores dentro de la competencia de aquellas personas con experiencia ordinaria en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que está siendo formulado; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente;

la ruta de administración propuesta de la composición; y, la indicación terapéutica que se tiene como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, tales ingredientes adicionales están incluidos en la formulación por varias razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidas por aquellas personas con experiencia ordinaria en la técnica. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores involucrados en su selección se encuentran en varias fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17/a. ed., 1985.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección que va a ser tratada, lo cual puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco que va a ser suministrada. En general, se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistemático para las afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar oralmente, tal como en la forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; tópicamente, tal como en la forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por medio de las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, tal como por medio de un aerosol de inhalación; tópicamente, tal como en la forma de crema o pomada; rectalmente tal como en la forma de supositorios; o liposómicamente. Se pueden administrar las formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un mejorador de la viscosidad, y edulcorantes o saborizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, aditivos, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden suministrar oralmente por medio de la administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados o comprimidos liofilizados. Las composiciones a modo de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como el manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como las celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como la hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), y/o un copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como el copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden añadir lubricantes, agentes antifricción, saborizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración por inhalación o por medio de un aerosol nasal incluyen las soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de la absorción para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tales como el manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, que incluyen los mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen el ácido oleico.

Las composiciones a modo de ejemplo para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como la manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, los cuales son sólidos a temperaturas habituales, pero se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por una persona con experiencia ordinaria en la técnica, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, las cuales se pueden administrar en una sola dosis o en la forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la

frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular pueden variar y dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de este compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y semejantes. Por consiguiente, cuando se usa aquí el término “paciente”, este término está propuesto para incluir todos los sujetos, más preferentemente especies de mamíferos, que se ven afectados por la mediación de los niveles de la enzima RIPK1.

Ensayo de alto contenido de fosforilación de MLKL

Se mantuvieron células de adenocarcinoma colorrectal humano HT29-L23 en un medio RPMI 1640 que contiene FBS inactivado con calor al 10 %, penicilina-estreptomycin al 1 % y HEPES 10 mM. Las células se sembraron a 2000 células/pocillo en microplacas tratadas con cultivo de tejidos de 384 pocillos (Greiner # 781090-3B) y se incubaron a 37 °C (CO₂ al 5 %/O₂ al 95 %) durante 2 d. El día del ensayo, las células fueron tratadas con compuestos de prueba a concentraciones finales de 6,25 a 0,106 µM durante 30 min a 37 °C (CO₂ al 5 %/O₂ al 95 %). La necroptosis se indujo usando una mezcla de TNFα humano (35 ng/ml) (Peptotech #300-01A), mimético SMAC (de US 2015/0322111 A1) (700 nM) y Z-VAD (140 nM) (BD pharmingen #51-6936). Después de 6 h de incubación a 37 °C (CO₂ al 5 %/O₂ al 95 %), las células se fijaron con formaldehído al 4 % (ACROS 11969-0010) durante 15 min a ta, luego se permeabilizaron con una solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contiene Triton-X-100 al 0,2 % durante 10 min. La fosforilación de MLKL se detectó usando un anticuerpo de anti-MLKL (fosfo S358) (Abcam #ab187091) (dilución 1:1000 en una solución amortiguadora de bloqueo [PBS suplementada con BSA al 0,1 %]) con incubación durante toda la noche a 4 °C. Después de lavar tres veces en PBS, se añadieron Alexa-488 de anti-conejo de cabra (dilución 1:1000) (Life Technologies, A11008) y Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (dilución 1:2000) en una solución amortiguadora de bloqueo durante 1 h a ta. Después de otros tres ciclos de lavados en PBS, se sellaron las microplacas, y se adquirieron imágenes celulares en el generador de imágenes de alto contenido Cellomics ArrayScan VTI equipado con una cámara X1. Se tomaron imágenes fluorescentes usando un objetivo de 10x y los conjuntos de filtros 386-23 BGRFRN_BGRFRN y 485-20 BGRFRN_BGRFRN, para la fosforilación de los núcleos y MLKL, respectivamente. Los conjuntos de imágenes se analizaron usando el software Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). El nivel de fosforilación de MLKL se cuantificó como MEAN_CircRingAvgIntenRatio. La respuesta inhibidora máxima se definió por la actividad inducida por Nec1s (CAS #: 852391-15-2, 6,25 µM). El valor de CI50 se definió como la concentración del compuesto que produce 50 % de la inhibición máxima. Los datos se ajustaron usando la ecuación logística de 4 parámetros para calcular los valores de CI50 e Ymáx.

Ensayo de unión RIPK1 HTRF

Se preparó una solución que contiene Anti GST-Tb 0,2 nM (Cisbio, 61GSTTLB), una sonda 90,6 nM y His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324) 1 nM en una solución amortiguadora de FRET (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, Brij 35 al 0,015 %, DTT 4 mM, 0,05 mg/ml de BSA). Usando Formulatrix Tempest, la solución de anticuerpo/enzima/sonda de detección (2 ml) se dispensó en los pocillos de una placa 1536 (placa negra de poliestireno de baja unión 1536 (Corning, 3724)) que contiene 10 nl de los compuestos de interés a la concentración apropiada en DMSO. La placa se incubó a ta durante 1 h. FRET se midió usando el lector de placas EnVision (excitación: 340 nM, emisión: 520 nM/495 nM). La señal total (0 % de inhibición) se calculó a partir de los pocillos que contienen solamente 10 nl de DMSO. La señal en blanco (100 % de inhibición) se calculó a partir de los pocillos que contienen 10 nl de estaurosporina 15 nM y controles internos.

Clonación y expresión de baculovirus de la construcción de RIPK1

La región codificante de RIPK1(1-324) humana flanqueada por el sitio NdeI en el extremo 5' y el codón de parada TGA y el sitio XhoI en el extremo 3', se optimizó en el codón y se sintetizó en el gen en GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) y se subclonó en un vector pFastBac1 modificado (Invitrogen, Carlsbad, CA) con una etiqueta His-GST-TVMV N-terminal, para generar His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB. La fidelidad del fragmento sintético se confirmó por medio de la secuenciación.

Se generó el baculovirus para la construcción usando el sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. De manera breve, se aisló el bácmido recombinante de las células competentes de *E. coli* DH10Bac transformadas (Invitrogen) y se usó para transfectar las células de insectos *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). Se recolectó el baculovirus 72 horas después de la transfección y se preparó una reserva de virus infectando células Sf9 frescas a una relación de 1/1000 (v/v) durante 66 horas.

Para la producción de proteínas a gran escala, las células Sf9 (Expression System, Davis, CA) cultivadas en un medio de insectos ESF921 (Expression System) a 2 x 10⁶ células/ml se infectaron con una reserva de virus a una relación de 1/100 (v/v) durante 66 horas. La producción se llevó a cabo ya sea a una escala de 10 l en una bolsa de cultivo de 22 l (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA) o a una escala de 20 l en una bolsa de cultivo de 50 l usando un sistema 20/50 de WAVE-Bioreactor (GE Healthcare Bioscience). Las células infectadas se recolectaron

por medio de la centrifugación a 2000 rpm durante 20 min a 4 °C en una máquina centrífuga RC12BP de SORVALL®. Los sedimentos celulares se almacenaron a -70 °C antes de purificar la proteína.

Purificación de His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)

La pasta celular que contiene RIPK1 se volvió a suspender en Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, imidazol 10 mM, glicerol al 5 %, MgSO₄ 5 mM, TCEP 1 mM, 25 U/ml de benzonasa, y comprimidos inhibidores de la proteasa completa (1/50 ml, Roche Diagnostics, Indianápolis, IN). Las células se lisaron por medio de la cavitación con nitrógeno usando un recipiente a presión sin agitar a 3619,75 kPa (525 psi) (Parr Instrument Company, Moline, IL). La suspensión se aclaró por medio de la centrifugación a 136.000 x g durante 40 min, a 4 °C. El lisado se decantó del sedimento y se hizo pasar a través de un cartucho NiNTA Superflow de 5 ml (Qiagen, Valencia, CA) usando AKTA Pure (GE Healthcare). La columna se eluyó con un gradiente lineal de 10 CV en Tris 50 mM 7,5, NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, glicerol al 5 %, TCEP 1 mM. Las fracciones de los picos se agruparon y cargaron directamente en una columna GSTrap 4B de 5 ml (GE Healthcare). La columna se lavó con Tris 50 mM 7,0, NaCl 150 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM y se eluyó en un gradiente lineal de 10 CV en Tris 50 mM 8,0, NaCl 150 mM, glutatona reducida 20 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM. Las fracciones identificadas por SDS-PAGE que contienen RIPK1 se agruparon y concentraron usando concentradores giratorios MWCO de 30 kDa (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) y se cargaron en una columna HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare) equilibrada en Tris 25 mM 7,5, NaCl 150 mM, TCEP 2 mM, glicerol al 5 %. La proteína de RIPK1 se eluyó como un dímero fuera de la columna de SEC.

La producción fue de ~8 mg/l con una pureza >95 % como se determinó por medio del análisis de gel SDS-PAGE con tinción de Coomassie. El análisis de LCMS de la proteína mostró que la proteína había perdido la metionina N-terminal, tuvo un sitio fosforilado, y estuvo parcialmente acetilada. La proteína se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

Usando estos ensayos, se determinaron los valores de CI50 de los siguientes compuestos. Véase la tabla A.

Tabla A

Ej.	RIPK1 (CI50, nM)	HTRF pMLKL (CI50, µM)
1	290	0,66
2	>15.000	>6,2
3	1100	4,3
4	1100	3,2
5	25	0,19
6	52	4,3
7	170	2,2
8	515	0,11
9	1000	3,5
10	410	3,6
11	540	2,5
12	110	0,29
13	1300	3,2
14	310	2,4
15	440	1,9
16	1600	3,1
17	22	0,20
18	>15.000	2,4
19	790	0,69
20	2200	2,3
21	310	1,2

(continuación)

Ej.	RIPK1 (CI50, nM)	HTRF pMLKL (CI50, μM)
22	100	0,44
23	280	1,6
24	51	0,11
25	1600	4,5
26	290	2,5

Métodos de preparación

- 5 Los compuestos de la fórmula (I), y los compuestos intermedios usados en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar usando los procedimientos que se muestran en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no están propuestos para ser limitantes, pero están propuestos para demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos usados en estos
- 10 ejemplos, cuando no se preparan por medio de un procedimiento descrito aquí, generalmente están ya sea disponibles comercialmente, o se informan en la literatura química, o se pueden preparar por medio del uso de los procedimientos descritos en la literatura química.

- 15 Las abreviaturas, como se usan aquí, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "ac" o "ac." para acuoso, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litros o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitros o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "ON" para toda la noche, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "CV"
- 20 para volúmenes de la columna, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas de ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" o "LC/MS" para espectrometría de masas por cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida a alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "SFC"
- 25 para cromatografía de fluidos supercríticos, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto Overhauser nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuarteto, "m" para multiplete, "amp." para amplio, "MHz" para megahercios, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para una persona experta en la técnica.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	terc-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc	terc-butiloxycarbonilo
AcOH o HOAc	ácido acético
Ac ₂ O	anhídrido acético
Boc	(terc-butoxi)carbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
CBz	carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DIEA/DIPEA/Base de Hünig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano

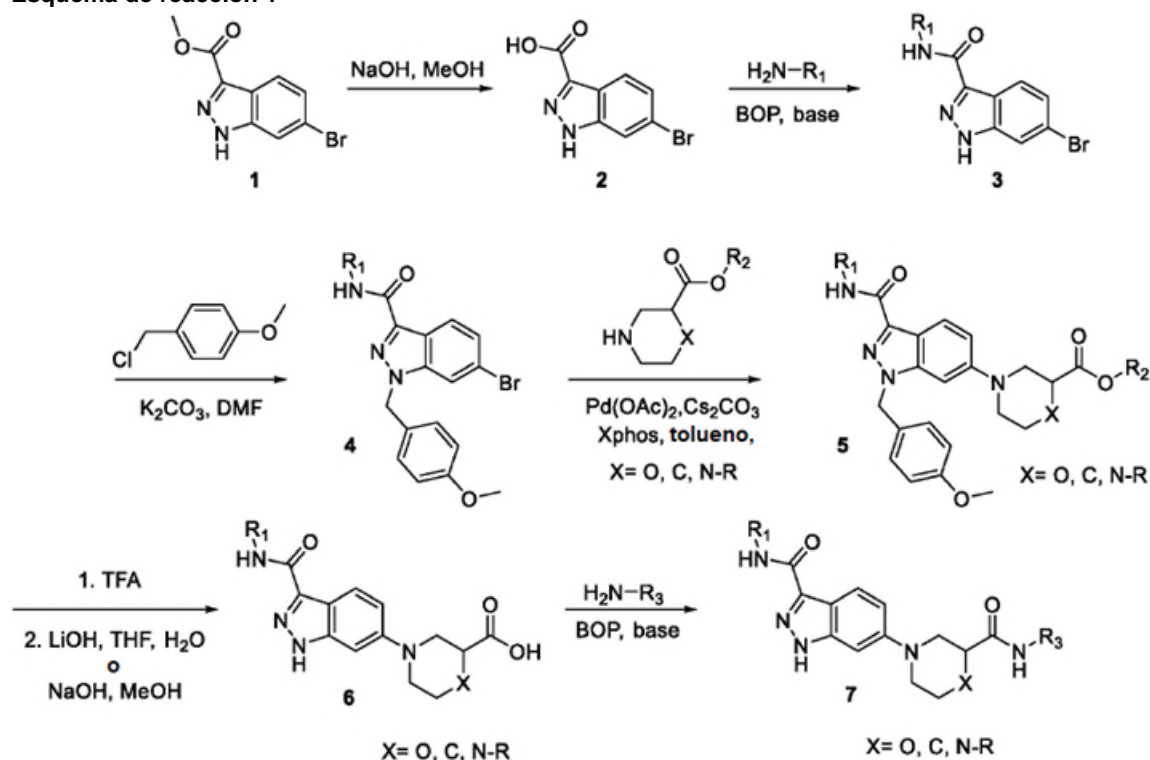
DMF	dimetil formamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
HCl	ácido clorhídrico
Hex	hexano
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MeI	yodometano
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
PG	grupo protector
i-PrOH o IPA	isopropanol
SiO ₂	óxido de silicio
TBAI	yoduro de tetra-n-butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por medio de muchos métodos disponibles para aquellas personas expertas en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35-7 (1981)). Los esquemas de reacción de síntesis generales para preparar los compuestos de la presente invención se describirán a continuación. Estos esquemas de reacción son ilustrativos y no están propuestos para limitar las posibles técnicas que una persona experta en la técnica puede usar para preparar los compuestos descritos aquí. Diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para aquellas personas expertas en la técnica. Además, las diversas etapas de la síntesis se pueden llevar a cabo en una secuencia alternativa para dar el compuesto o compuestos deseados.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados por medio de los métodos descritos en los esquemas de reacción generales son provistos en la sección de compuestos intermedios y ejemplos que se describirá posteriormente. Los compuestos a modo de ejemplo se preparan normalmente como mezclas racémicas. La preparación de los ejemplos homocirales se puede llevar a cabo por medio de las técnicas conocidas por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, los compuestos homocirales se pueden preparar por medio de la separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, los compuestos a modo de ejemplo se pueden preparar por medio de los métodos conocidos para dar productos enriquecidos enantioméricamente. Estos incluyen, pero no están limitados a, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enriquecidos enantioméricamente durante la escisión del auxiliar quiral.

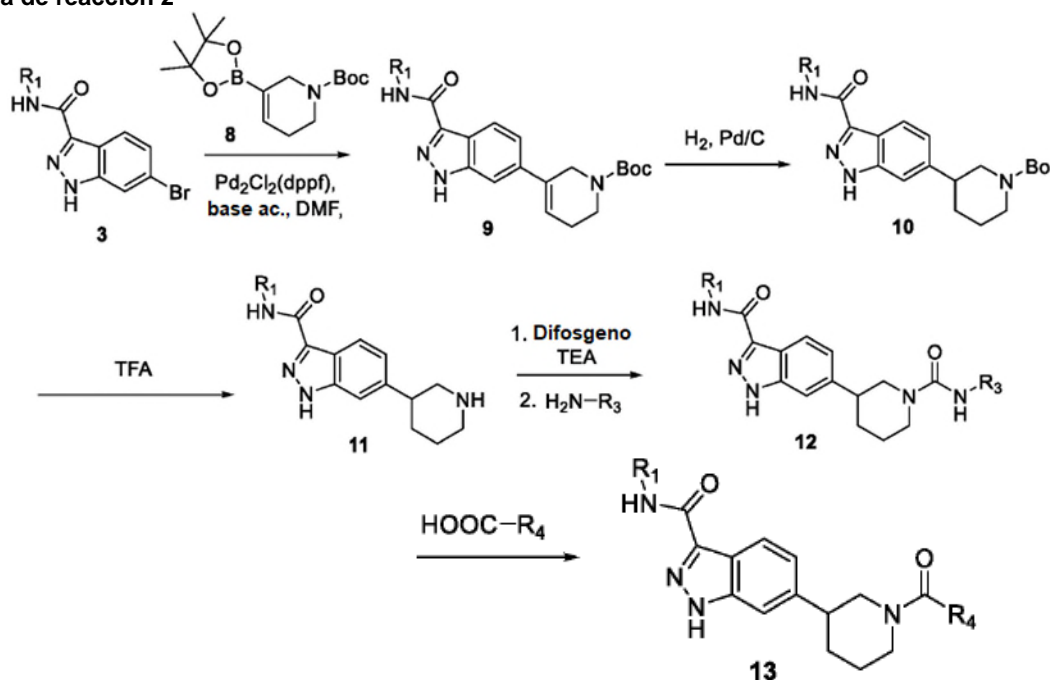
El esquema de reacción 1 describe una ruta de síntesis para el compuesto 7. La hidrólisis y el acoplamiento de la amida pueden producir 3. La protección del grupo 1H-indazol en 3 con un grupo para-metoxibencilo precedió a una reacción de Buchwald para producir el compuesto 5. La desprotección bajo condiciones ácidas a temperaturas elevadas y la hidrólisis proporcionaron compuestos semejantes a 6. Los compuestos ejemplificados por 7 se pueden formar por medio de un acoplamiento de la amida mediado por el reactivo de BOP como se muestra en el esquema de reacción o un reactivo de acoplamiento de amida alternativo. El uso de un anhídrido o cloruro de ácido carboxílico también puede efectuar esta transformación.

Esquema de reacción 1



- 5 El esquema de reacción 2 ilustra el acceso a los compuestos que contienen un enlazador de 3-piperidina (12, 13). El compuesto 3 puede sufrir una reacción de acoplamiento de Suzuki con 8 para producir compuestos semejantes a 9. La reducción y desprotección de 9 pueden producir piperidinas semejantes a 11. Se puede acceder a los análogos ejemplificados por el compuesto 12 por medio de una reacción de acoplamiento en un solo recipiente con difosgeno, seguido por la adición de aminas. Los compuestos ejemplificados por 13 se pueden formar por medio de un acoplamiento de la amida mediado por el reactivo de BOP como se muestra en el esquema de reacción o un reactivo de acoplamiento de amida alternativo. El uso de un anhídrido o cloruro de ácido carboxílico también puede efectuar esta transformación.

Esquema de reacción 2



- 15 La purificación de los productos intermedios y finales se llevó a cabo por medio de la cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal en un sistema ISCO se llevó a cabo usando cartuchos de SiO₂

preempaquetados eluyendo con ya sea gradientes de hexanos y acetato de etilo o diclorometano y metanol a menos que se indique de otra manera. La HPLC preparativa de fase inversa o LCMS se llevaron a cabo usando columnas C18 eluyendo con gradientes del disolvente A (90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA) y disolvente B (10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, UV 220 nm), o con gradientes del disolvente A (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,1 % de TFA) y disolvente B (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,1 % de TFA, UV 220 nm), o con gradientes del disolvente A (98 % de agua, 2 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y disolvente B (98 % de acetonitrilo, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 254 nm), o con gradientes del disolvente A (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM) y disolvente B (95 % de acetonitrilo, 5 % de agua con acetato de amonio 10 mM).

En la mayoría de los ejemplos, se usaron dos inyecciones de LCMS analíticas para determinar la pureza final.

Método A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas 1,7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego una retención de 0,75 minutos a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Método B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas 1,7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, luego una retención de 0,75 min a 100 % de B; flujo: 1,11 ml/min; detección: UV a 220 nm. En la minoría de los ejemplos se usaron inyecciones de HPLC analíticas para determinar la pureza final.

Método A: Columna: Sunfire C18, 3,0 x 150 mm, partículas 3,5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 y 254 nm.

Método B: Columna: Xbridge Fenilo, 3,0 x 150 mm, partículas 3,5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; gradiente: 0-100 % de B durante 10 minutos; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 y 254 nm.

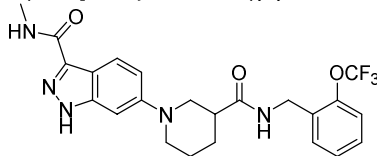
Método C: Columna: XBridge C18, 3,0 x 150 mm, partículas 3,5 µm; fase móvil A: 5:95 metanol:agua con bicarbonato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 metanol:agua con bicarbonato de amonio 10 mM; gradiente: 0-100 % de B durante 15 minutos; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 y 254 nm.

Método D: Columna: XBridge Fenilo, 3,0 x 150 mm, partículas 3,5 µm; fase móvil A: 5:95 metanol:agua con bicarbonato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 metanol:agua con bicarbonato de amonio 10 mM; gradiente: 0-100 % de B durante 15 minutos; flujo: 1 ml/min; detección: UV a 220 y 254 nm.

La mayoría de las ejecuciones de los espectros de masas fueron: LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ BEH C18, 2,11 x 50 mm, 1,7 µm; fase móvil A: 2:98 agua:acetonitrilo con TFA al 0,1 %; fase móvil B: 98:2 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; gradiente: 0-100 % de B durante 2 minutos; flujo: 0,8 ml/min; detección: UV a 220 nm.

Los espectros de RMN se llevaron a cabo con supresión de agua, a menos que se indique de otra manera. Cuando la supresión de agua afectó la caracterización de los compuestos por RMN, se señaló en el texto.

Ejemplo 1 N-metil-6-[3-([2-(trifluorometoxi)fenil]metil)carbamoil]piperidina-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida



1A: ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico: Una solución de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (5 g, 19,60 mmol) y NaOH 1 N (49,0 ml, 49,0 mmol) en MeOH (70 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentró para producir un producto sin refinar que se disolvió en agua (100 ml). La solución acuosa se acidificó a 0 °C con una solución de HCl 1 N hasta que el pH alcanzó aproximadamente 4-5. El sólido se recolectó como el ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (4,60 g, 19,08 mmol, 97 %).

MS ESI m/z 241,1 (M+H).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H).

1B: 6-bromo-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida: A una solución del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (1,7 g, 7,05 mmol), metanamina, HCl (0,595 g, 8,82 mmol) y DIPEA (3,08 ml, 17,63 mmol) en DMF (25 ml) se añadió BOP (3,90 g, 8,82 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La mezcla de la reacción se concentró.

Se añadió agua (100 ml) al material sin refinar y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 10 min. El sólido se recolectó como la 6-bromo-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (1,95 g, 7,55 mmol, 107 %).

MS ESI m/z 254,0 (M+H).

1C: 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida: A una solución de 6-bromo-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (1,95 g, 7,67 mmol) y K_2CO_3 (2,65 g, 19,19 mmol) en DMF (25 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,359 ml, 9,98 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de la reacción se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice con $CH_2Cl_2/EtOAc$ (10/1) para producir la 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (2,609 g, 6,72 mmol, 88 %).

MS ESI m/z 374,0 (M+H).

1D: 1-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxilato de metilo: Una solución desgasificada de 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (700 mg, 1,870 mmol), piperidina-3-carboxilato de metilo, HCl (504 mg, 2,81 mmol), $Pd(OAc)_2$ (25,2 mg, 0,112 mmol), Cs_2CO_3 (1524 mg, 4,68 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo, XPhos (89 mg, 0,187 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (150 ml). La solución se lavó con una solución de LiCl al 10 % (30 ml x 2) y salmuera (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la concentración produjeron un producto sin refinar que se purificó en una columna de gel de sílice con $CH_2Cl_2/EtOAc$ (1/0-5/1) para producir el 1-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (235 mg, 0,535 mmol, 29 %).

MS ESI m/z 437,2 (M+H).

RMN-¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,89–6,83 (m, 2H), 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72–3,62 (m, 4H), 3,53–3,43 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 12,5, 9,3 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,93–2,84 (m, 1H), 2,75–2,64 (m, 1H), 2,01–1,94 (m, 1H), 1,86–1,63 (m, 3H).

1E: 1-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxilato de metilo, TFA: Una solución de 1-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (242 mg, 0,554 mmol) en TFA (0,043 ml, 0,554 mmol) se calentó a 130 °C durante 45 min bajo microondas. La mezcla de la reacción se concentró para producir el 1-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxilato de metilo, TFA que se usó inmediatamente en el proceso químico subsiguiente.

MS ESI m/z 317,2 (M+H).

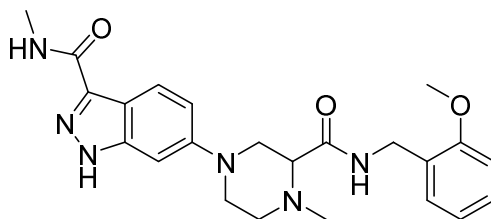
1F: ácido 1-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxílico: Una solución de 1-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (175 mg, 0,554 mmol) y NaOH 1 N (1,385 ml, 1,385 mmol) en MeOH (10 ml) se calentó a 100 °C durante 30 min bajo microondas. La mezcla de la reacción se concentró para producir un producto sin refinar. Se añadió agua (10 ml) al producto sin refinar y la solución se acidificó con HCl 1 N hasta que el pH fue de aproximadamente 4 a 5. El sólido se recolectó (205,4 mg, 0,586 mmol, 106 %).

MS ESI m/z 303,2 (M+H).

1: Los reactivos fueron recibidos en tubos pequeños y se colocaron en un aparato Bohdan Miniblock XT. Se preparó una solución disolviendo ácido 1-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxílico (150 mg) en DMF (3,0 ml). Se preparó otra solución disolviendo BOP (439 mg) en DMF (3,0 ml). A un vial que contuvo (2-(trifluorometoxi)fenil)metanamina (12,7 mg, 0,066 mmol) se añadió ácido 1-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-3-carboxílico (10 mg, 0,033 mmol, 200 μ l de la solución) seguido por BOP (29,3 mg, 0,066 mmol, 200 μ l de la solución) y DIEA (0,029 ml, 0,165 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a ta durante toda la noche. El material sin refinar se purificó por medio de la LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 15-60 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de la evaporación centrífuga. Se aisló la N-metil-6-[3-((2-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil)piperidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida (10,3 mg, 21,7 μ mol, 65,6 %).

MS ESI m/z 476,3 (M+H).

RMN-¹H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,46 (t amp., J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (d amp., J = 4,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44–7,30 (m, 4H), 7,04 (d amp., J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,44–4,27 (m, 2H), 3,82–3,64 (m, 2H), 2,86 (t amp., J = 11,6 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,76–2,68 (m, 1H), 2,59 (s amp., 1H), 1,91 (d amp., J = 3,4 Hz, 1H), 1,77 (s amp., 1H), 1,66–1,54 (m, 2H), NH perdido en la supresión de agua.

Ejemplo 2 6-([2-(4-metoxifenil)metil]carbamoil)-4-metilpiperazina-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida

2A: 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metilo: Una solución desgasificada de 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (148 mg, 0,395 mmol), éster metílico del ácido 1-N-Boc-piperazina-2-carboxílico (145 mg, 0,593 mmol), Pd(OAc)₂ (5,33 mg, 0,024 mmol), Cs₂CO₃ (193 mg, 0,593 mmol) y 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo, XPhos (18,85 mg, 0,040 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó a 100 °C durante 2 d. La mezcla de la reacción se concentró. Se añadió agua y la suspensión se sometió a ultrasonidos durante 10 min. El sólido se recolectó como el 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metilo.

MS ESI m/z 538,4 (M+H).

2B: ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico: Una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil 2-metilo (225 mg, 0,419 mmol) y una solución de NaOH 1 N (0,628 ml, 0,628 mmol) en MeOH (2 ml) se calentaron a 100 °C durante 40 min bajo microondas. La mezcla de la reacción se concentró. Se añadió agua (10 ml) al residuo sin refinar que se acidificó hasta que el pH fue de aproximadamente 4. El sólido se recolectó (186 mg, 0,334 mmol, 80 %).

MS ESI m/z 524,4 (M+H).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90–6,84 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 4,78–4,65 (m, 1H), 4,32–4,20 (m, 1H), 4,00–3,91 (m, 1H), 3,77–3,74 (m, 4H), 3,59 (dd amp., J = 7,2, 4,5 Hz, 1H), 2,98–2,92 (m, 4H), 2,84–2,70 (m, 1H), 1,49 (d amp., J = 11,9 Hz, 9H).

2C: ácido 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico, TFA: Una solución del ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico (144,2 mg, 0,275 mmol) y TFA (0,424 ml, 5,51 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró para producir el ácido 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico, TFA (163 mg, 0,274 mmol, 100 %).

MS ESI m/z 424,2 (M+H).

2D: ácido 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-1-metilpiperazina-2-carboxílico: Una solución del ácido 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico, TFA (163 mg, 0,303 mmol) y formaldehído (0,113 ml, 1,516 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y ácido acético (0,050 ml) se agitó a 23 °C durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64,3 mg, 0,303 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó en HPLC preparativa para producir el compuesto del título (88 mg, 0,201 mmol, 66 %).

MS ESI m/z 438,1 (M+H).

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14–7,08 (m, 1H), 7,00–6,96 (m, 1H), 6,89–6,82 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,14–4,00 (m, 1H), 3,87–3,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70–3,61 (m, 1H), 3,44–3,33 (m, 2H), 3,27–3,16 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

2E: ácido 1-metil-4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico, TFA: Una solución del ácido 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-1-metilpiperazina-2-carboxílico (88 mg, 0,201 mmol) en TFA (0,015 ml, 0,201 mmol) y agua (0,030 ml) se calentó a 120 °C durante 25 min bajo microondas. La mezcla de la reacción se concentró para producir el ácido 1-metil-4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico, TFA (113,6 mg) que se usó tal cual en el proceso químico subsiguiente.

MS ESI m/z 318,1 (M+H).

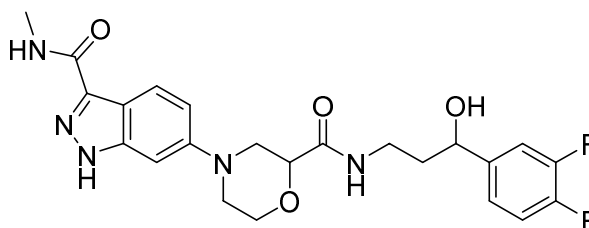
2: A una solución del ácido 1-metil-4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico (15 mg, 0,047 mmol), (2-metoxifenil)metanamina (6,11 µl, 0,047 mmol) y DIPEA (0,041 ml, 0,236 mmol) en DMF (1 ml) se añadió BOP (31,4 mg, 0,071 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 23 °C durante 2 d. El material sin refinar se purificó por medio de la LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm,

partículas 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 10-50 % de B durante 23 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de la evaporación centrífuga. Se aisló la 6-(3-[[[2-metoxifenil]metil]carbamoil]-4-metilpiperazin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (3 mg, 6,9 µmol, 14,6 %).

MS ESI m/z 437,2 (M+H).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30–8,20 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (t amp., J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d amp., J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d amp., J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d amp., J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (t amp., J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,28 (d amp., J = 5,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68–3,57 (m, 1H), 3,03–2,73 (m, 8H), 2,35–2,26 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 3 6-(2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]carbamoil]morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida



3A: 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxilato de etilo: Una solución desgasificada de 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (195,6 mg, 0,523 mmol), morfolina-2-carboxilato de etilo (125 mg, 0,784 mmol), Pd(OAc)₂ (7,04 mg, 0,031 mmol), Cs₂CO₃ (255 mg, 0,784 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo, XPhos (24,92 mg, 0,052 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró para producir un producto sin refinar que se purificó en una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/EtOAc (2/1) para producir el 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxilato de etilo (99 mg, 0,208 mmol, 40 %).

MS ESI m/z 453,1 (M+H).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,16–7,10 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,89–6,83 (m, 2H), 6,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 4,31 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,18 (dt, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 3,90–3,81 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 12,5, 2,1 Hz, 1H), 3,38–3,31 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 12,1, 8,9 Hz, 1H), 3,07–2,99 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

3B: 4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxilato de etilo, TFA: Una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,221 mmol) en TFA (1 ml) se calentó a 130 °C durante 45 min bajo microondas. La mezcla de la reacción se concentró para producir el 4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxilato de etilo, TFA que se usó tal cual en el proceso químico subsiguiente.

MS ESI m/z 333,1 (M+H).

3C: ácido 4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxílico: Una solución de 4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxilato de etilo (73,5 mg, 0,221 mmol) y una solución de NaOH 1 N (0,553 ml, 0,553 mmol) en etanol (2 ml) se agitaron a 23 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentró para producir un producto sin refinar. Se añadió agua (5 ml) y la solución se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta que el pH fue de aproximadamente 4. El sólido se recolectó como el ácido 4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxílico (63,5 mg, 0,199 mmol, 90 %).

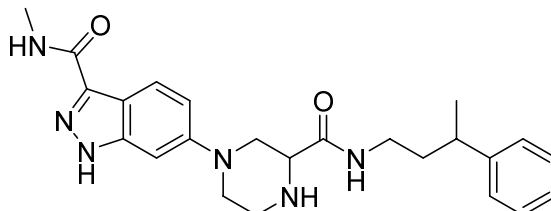
MS ESI m/z 305,1 (M+H).

3: A una solución del ácido 4-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)morfolina-2-carboxílico (9 mg, 0,030 mmol), 3-amino-1-(3,4-difluorofenil)propan-1-ol (5,54 mg, 0,030 mmol) y DIPEA (0,013 ml, 0,074 mmol) en DMF (1 ml) se añadió BOP (15,70 mg, 0,035 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 23 °C durante 1 h. El material sin refinar se purificó por medio de la LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 10-60 % de B durante 18 minutos, luego una retención de 3 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de la evaporación centrífuga. Se aisló la 6-(2-[[3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxiopropil]carbamoil]morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (8,6 mg, 18,2 µmol, 60,5 %).

MS ESI m/z 473,9 (M+H).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d amp., J = 4,5 Hz, 1H), 7,99–7,89 (m, 2H), 7,38–7,28 (m, 2H), 7,15 (s amp., 1H), 7,05 (d amp., J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,58 (s amp., 1H), 4,13–3,96 (m, 2H), 3,52 (d amp., J = 11,7 Hz, 1H), 3,24–3,10 (m, 2H), 2,86–2,74 (m, 4H), 2,67 (t amp., J = 11,3 Hz, 1H), 1,84–1,67 (m, 2H). 2 CH ocultos por la supresión de agua.

Ejemplo 4 N-metil-6-{3-[(3-fenilbutil)carbamoil]piperazin-1-il}-1H-indazol-3-carboxamida



4A: 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-((3-fenilbutil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución del ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperazina-2-carboxílico (25 mg, 0,048 mmol), 3-fenilbutan-1-amina, HCl (8,87 mg, 0,048 mmol) y DIPEA (0,021 ml, 0,119 mmol) en DMF (1 ml) se añadió BOP (25,3 mg, 0,057 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró, se añadió agua (2 ml) y la suspensión se sometió a ultrasonidos durante 5 min. El sólido se recolectó como el 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-((3-fenilbutil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (58,2 mg) que se usó tal cual en el proceso químico subsiguiente.

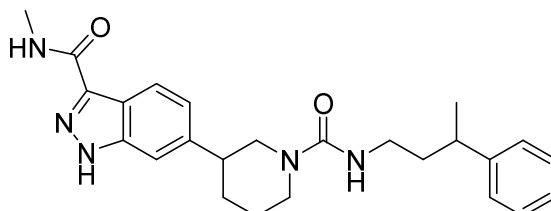
MS ESI m/z 655,4 (M+H).

4: Una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-2-((3-fenilbutil)carbamoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (58,2 mg, 0,089 mmol) en TFA (1 ml) se agitó a 23 °C durante 30 min. Se añadió agua (0,030 ml) y la mezcla de la reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 4 h y bajo microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de la reacción se concentró y se disolvió en MeOH (1 ml). El material sin refinar se purificó por medio de la LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 15-55 % de B durante 19 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de la evaporación centrífuga. Se aisló la N-metil-6-{3-[(3-fenilbutil)carbamoil]piperazin-1-il}-1H-indazol-3-carboxamida (15,6 mg, 35,9 µmol, 40,3 %).

MS ESI m/z 435 (M+H).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d amp., J = 4,7 Hz, 1H), 7,93 (d amp., J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 (s amp., 1H), 7,28 (d amp., J = 4,2 Hz, 2H), 7,21 (d amp., J = 7,2 Hz, 2H), 7,19–7,13 (m, 1H), 7,03 (d amp., J = 8,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,51 (d amp., J = 9,2 Hz, 1H), 3,11–2,67 (m, 11H), 1,78–1,64 (m, 2H), 1,19 (d amp., J = 6,8 Hz, 3H). Nota: Un CH se oscureció por el disolvente de RMN.

Ejemplo 5 N-metil-6-{1-[(3-fenilbutil)carbamoil]piperidin-3-il}-1H-indazol-3-carboxamida



5A: 3-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución desgasificada de 6-bromo-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (100 mg, 0,394 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (122 mg, 0,394 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,28 mg, 0,024 mmol) y una solución de fosfato de potasio tribásico 2 M (0,590 ml, 1,181 mmol) en DMF (2,0 ml) se agitaron a 100 °C durante 4 h. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) que se lavó con LiCl al 10 % (20 ml x 2), salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración produjeron un producto sin refinar que se trituró en MeOH (2 ml). El sólido se recolectó como el 3-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (96,5 mg, 0,267 mmol, 68 %).

MS ESI m/z 357,3 (M+H).

5B: 3-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una solución en suspensión de 3-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (86,5 mg, 0,243 mmol) y Pd/C (15,50 mg, 0,015 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó bajo un balón de H₂ (0,489 mg, 0,243 mmol) durante 24 h. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró para producir (64 mg, 0,179 mmol, 74 %).

MS ESI m/z 357,4 (M-H).

5C: N-metil-6-(piperidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, HCl: Una solución de 3-(3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 0,179 mmol) y TFA (0,014 ml, 0,179 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de la reacción se concentró para producir un material sin refinar. El producto sin refinar se purificó usando una cromatografía Isco de fase inversa (Combiflash RF200, columna de oro de alto rendimiento C18 Redisep Rf de 30 g, disolvente A: TFA al 0,1 % en agua/MeOH (90/10), disolvente B: TFA al 0,1 % en agua/MeOH (10/90), velocidad de flujo: 35 ml/min, 10-70 % de B) para producir el producto. El producto se trató con HCl 2,5 M en EtOH (0,5 ml) y se concentró para proporcionar la N-metil-6-(piperidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, HCl (37 mg, 0,126 mmol, 70 %).

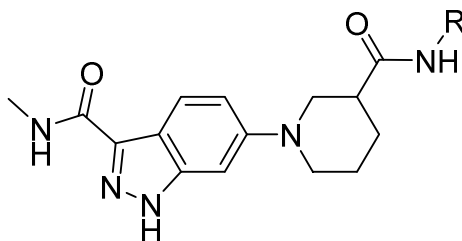
MS ESI m/z 259,1 (M+H).

5. A una solución de N-metil-6-(piperidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida, 6 TFA (14,6 mg, 0,015 mmol) y Et₃N (10,80 µl, 0,077 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 23 °C se añadió difosgeno (2,80 µl, 0,023 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 30 min. A la mezcla de la reacción se añadió 3-fenilbutan-1-amina (11,56 mg, 0,077 mmol) y se continuó agitando durante 48 h. El material sin refinar se purificó por medio de la LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 20-60 % de B durante 22 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100 % de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contuvieron el producto deseado se combinaron y se secaron por medio de la evaporación centrífuga. Se aisló la N-metil-6-{1-[(3-fenilbutil)carbamoil]piperidin-3-il}-1H-indazol-3-carboxamida (4,8 mg, 11,1 µmol, 73,8 %).

MS ESI m/z 434,1 (M+H).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d amp., J = 4,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31–7,25 (m, 2H), 7,24–7,13 (m, 4H), 6,44 (s amp., 1H), 4,08–3,94 (m, 2H), 3,02–2,92 (m, 1H), 2,91–2,84 (m, 1H), 2,80 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,77–2,62 (m, 4H), 1,93 (d amp., J = 9,7 Hz, 1H), 1,75–1,64 (m, 4H), 1,50–1,40 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Tabla 1. Los compuestos de la tabla 1 se prepararon por medio de métodos semejantes a aquellos descritos en el ejemplo 1. Todos los compuestos son racémicos a menos que se indique de otra manera.



Ej.	Nombre	R	Ion Obs (M+H)
6	6-{3-[(2-hidroxi-3-fenoxipropil)carbamoil]piperidin-1-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, isómero desconocido		452,2
7	6-{3-[(2-hidroxi-3-fenoxipropil)carbamoil]piperidin-1-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, isómero desconocido		452,3

(continuación)

Ej.	Nombre	R	Ion Obs (M+H)
8	N-metil-6-(3-((2-fenoxifenil)metil)carbamoil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida		484,0
9	6-(3-((3-(ciclohexiloxi)propil)carbamoil)piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida		442,2
10	6-(3-((3-hidroxi-3-fenilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica		436,3
11	6-(3-((1-bencil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida		457,9
12	6-(3-((2-(ciclopropilmetoxi)fenil)metil)carbamoil)piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida		462,3
13	6-(3-((3-(4-fluorofenoxi)propil)carbamoil)piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-Carboxamida		453,9
14	6-(3-((3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxi)propil)carbamoil)piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla Diastereomérica		472,0
15	N-metil-6-(3-((3-fenilciclohexil)carbamoil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica, se desconoce si es cis o trans		460,4
16	N-metil-6-(3-((3-fenilciclohexil)carbamoil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica, se desconoce si es cis o trans		460,4
17	N-metil-6-(3-((3-fenilbutil)carbamoil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica		434,4

Tabla 2. Los compuestos de la tabla 1 se prepararon por medio de métodos semejantes a aquellos descritos en el ejemplo 2. Todos los compuestos son mezclas diastereoméricas.

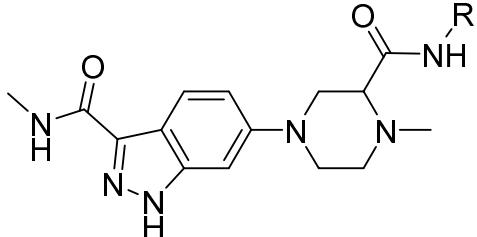
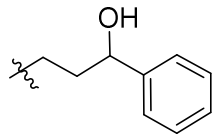
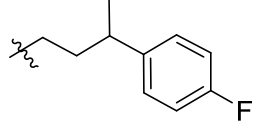
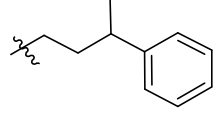
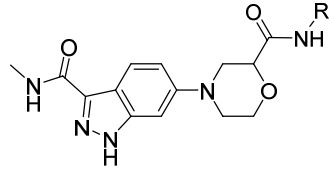
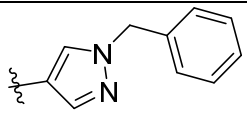
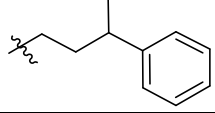
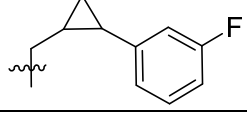
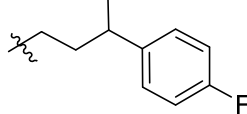
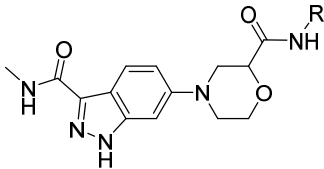
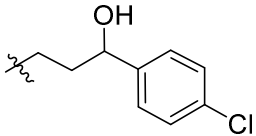
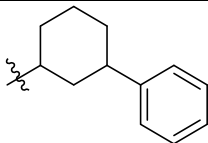
			
Ej.	Nombre	R	Obs (M+H)
18	6-{3-[(3-hidroxi-3-fenilpropil)carbamoil]-4-metilpiperazin-1-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida		451,3
19	6-{3-[(3-(4-fluorofenil)butil)carbamoil]-4-metilpiperazin-1-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida		467,1
20	N-metil-6-{4-metil-3-[(3-fenilbutil)carbamoil]piperazin-1-il}-1H-indazol-3-carboxamida		449,3

Tabla 3. Los compuestos de la tabla 1 se prepararon por medio de métodos semejantes a aquellos descritos en el ejemplo 3. Todos los compuestos son racémicos a menos que se indique de otra manera.

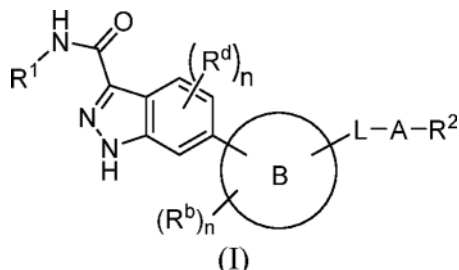
			
Ej.	Nombre	R	(M+H)
21	6-{2-[(1-bencil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]morfolin-4-il}-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida		460,2
22	N-metil-6-{2-[(3-fenilbutil)carbamoil]morfolin-4-il}-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica		436,2
23	6-[2-({[2-(3-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil) morfolin-4-il]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, TFA, mezcla diastereomérica		452,1
24	6-(2-{[3-(4-fluorofenil)butil]carbamoil}morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica		454,2

(continuación)

			
Ej.	Nombre	R	Ion Obs (M+H)
25	6-(2-([3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoil)morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica		472,0
26	N-metil-6-{2-[(3-fenilciclohexil)carbamoil]morfolin-4-il}-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica		462,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, en la que



el anillo B es piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

R¹ es alquilo C₁₋₃;

R^b es H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, deuteroalquilo C₁₋₃, deuteroalcoxi C₁₋₃, halo, NH₂ o CN;

R^d es independientemente H, halo o alquilo C₁₋₃;

L es C(O)NH;

A es A' o A'-L';

A' es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH, deuteroalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₀₋₃-, alquil C₀₋₃-cicloalquil C₃₋₆-, pirrolil-alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₃-pirrolil-, pirazolil-alquil C₁₋₃- o alquil C₁₋₃-pirazolil-;

L' es -O-;

R² es fenilo sustituido con 0-3 R^{2a};

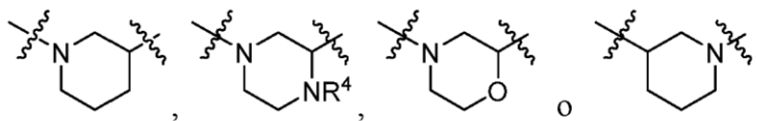
R^{2a} es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, deuteroalquilo C₁₋₆, deuteroalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halocicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₆-deuteroalcoxi C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₆-haloalcoxi C₁₋₃-, alcoxi C₁₋₆-alquil C₁₋₃-, cicloalcoxi C₃₋₆-alquil C₁₋₃-, alquil C₁₋₄-SO₂-, cicloalquil C₃₋₆-SO₂-, aril C₆₋₁₀-S-, NR^{2c}R^{2d}CO-, heterociclo-, heterociclo-O-, heterociclo-CH₂-, en donde cada heterociclo es independientemente un anillo de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N y O, y en donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

R^{2b}, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₃, halo, C = O o haloalquilo C₁₋₃;

R^{2c} y R^{2d} se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₃, deuteroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, o se toman junto con N al que están fijados para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y que está sustituido con 0-4 sustituyentes elegidos de deuterio o halo; y n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde

el anillo B es



cualquiera de los cuales está sustituido con 0-1 R^b; y

R⁴ es H o alquilo C₁₋₃.

3. Un compuesto de las reivindicaciones 1-2, o una sal del mismo, en donde A' es alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH o deuteroalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH.

4. Un compuesto de las reivindicaciones 1-3, o una sal del mismo, en donde R^{2a} es halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₃-.

5. Un compuesto de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en donde R^b es H, Cl, F, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

6. Un compuesto de las reivindicaciones 1-5, o una sal del mismo, en donde A es -CH₂-, CD₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CD₃)-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH(OH)- o -CH₂-ciclopropil-.

7. Un compuesto de las reivindicaciones 1-5, o una sal del mismo, en donde A es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH(OH)-, -CH₂CH(OH)CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂O-, -ciclohexil-, -pirrolidinil-CH₂- o -CH₂-ciclopropil-.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde el compuesto se selecciona de entre:

- 5 N-metil-6-[3-({[2-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)piperidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(3-({[2-metoxifenil]metil}carbamoil)-4-metilpiperazin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(2-({[3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoil}morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-metil-6-[3-({[3-fenilbutil]carbamoil}piperazin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-metil-6-[1-({[3-fenilbutil]carbamoil}piperidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida
 6-(3-({[2-hidroxi-3-fenoxipropil]carbamoil}piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(3-({[3-hidroxi-3-fenilpropil]carbamoil}piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 10 6-(3-({[1-bencil-1H-pirazol-4-il]carbamoil}piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(3-({[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]metil}carbamoil}piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(3-({[3-(4-fluorofenoxi)propil]carbamoil}piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(3-({[3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoil}piperidin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-metil-6-[3-({[3-fenilciclohexil]carbamoil}piperidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 15 N-metil-6-[3-({[3-fenilbutil]carbamoil}piperidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida, mezcla diastereomérica;
 6-(3-({[3-hidroxi-3-fenilpropil]carbamoil}-4-metilpiperazin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(3-({[3-(4-fluorofenil)butil]carbamoil}-4-metilpiperazin-1-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-metil-6-[4-metil-3-({[3-fenilbutil]carbamoil}piperazin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(2-({[1-bencil-1H-pirazol-4-il]carbamoil}morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 20 N-metil-6-[2-({[3-fenilbutil]carbamoil}morfolin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-[2-({[2-(3-fluorofenil)ciclopropil]metil}carbamoil}morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(2-({[3-(4-fluorofenil)butil]carbamoil}morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 6-(2-({[3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]carbamoil}morfolin-4-il)-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida; y
 N-metil-6-[2-({[3-fenilciclohexil]carbamoil}morfolin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.

25 9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, artritis reumatoide (AR) e insuficiencia cardíaca.