

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 932**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2015** **E 19191936 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3674298**

54 Título: **Indazoles sustituidos, procedimientos para su preparación, preparaciones farmacéuticas que los contienen, así como su uso para la preparación de medicamentos**

30 Prioridad:

26.11.2014 EP 14195032

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.08.2024

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BOTHE, ULRICH;
SIEBENEICHER, HOLGER;
SCHMIDT, NICOLE;
NUBBEMEYER, REINHARD;
BÖMER, ULF;
GÜNTHER, JUDITH;
STEUBER, HOLGER;
LANGE, MARTIN;
STEGMANN, CHRISTIAN;
SUTTER, ANDREAS;
RAUSCH, ALEXANDRA;
FRIEDRICH, CHRISTIAN y
HAUFF, PETER**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 976 932 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

Indazoles sustituidos, procedimientos para su preparación, preparaciones farmacéuticas que los contienen, así como su uso para la preparación de medicamentos

La presente solicitud se refiere a nuevos indazoles sustituidos, a procedimientos para su preparación, intermediarios para su uso en la preparación de los nuevos compuestos, al uso de los nuevos indazoles sustituidos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades proliferativas, de enfermedades autoinmunitarias, de enfermedades metabólicas y de enfermedades inflamatorias tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, espondiloartritis (en particular espondiloartritis psoriásica y enfermedad de Bechterew), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (en inglés, chronic obstructive pulmonary disease, abreviatura: COPD), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, gota, síndrome metabólico, hepatitis por hígado graso, resistencia a la insulina, endometriosis y dolor inducido por inflamación o dolor crónico, así como linfomas.

La presente invención se refiere a nuevos imidazoles sustituidos de la fórmula general (I), que inhiben la quinasa 4 asociada al receptor 1 de interleucina (IRAK4).

La IRAK4 humana (quinasa 4 asociada al receptor de interleucina 1) desempeña un papel clave durante la activación del sistema inmunitario. Por ello esta quinasa es una importante molécula terapéutica diana para el desarrollo de sustancias inhibitoras de la inflamación. La IRAK4 es expresada por una pluralidad de células y media la transducción de señales de receptores de tipo Toll (TLR), excepto TLR3, como también de receptores de la familia de la Interleucina (IL)-1 β consistente en IL-1R (receptor), IL-18R, IL-33R e IL-36R (Janeway y Medzhitov, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; Dinarello, *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; Flannery y Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2010).

Ni los ratones IRAK4 desactivados ni las células humanas de pacientes, cuya IRAK4 falta, reaccionan a la estimulación de los TLR (excepto TLR3) y de la familia IL-1 β (Suzuki, Suzuki, et al., *Nature*, 2002; Davidson, Currie, et al., *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bemuth, et al., *JEM*, 2007; Kim, Staschke, et al., *JEM*, 2007).

La unión de los ligandos de TLR o de los ligandos de la familia IL-1 β al receptor respectivo conduce al reclutamiento y unión de MyD88 [Myeloid differentiation primary response gene (88)] al receptor. Por ello el MyD88 interactúa con IRAK4 y se llega a la formación de un complejo activo, que interactúa con las quinasas IRAK1 o IRAK2 y activa las mismas (Kollewe, Mackensen, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious et al., *J. Biol. Chem.*, 2009). Debido a ello la vía de señalización NF (nuclear factor)- κ B y la vía de señalización MAPK (Mitogen-activated protein kinase) se activan (Wang, Deng, et al., *Nature*, 2001). La activación de la vía de señalización NF- κ B como también de la vía de señalización MAPK conduce a procesos que están asociados a diversos inmunoprocursos. Así, se llega por ejemplo a una expresión más elevada de diversas moléculas de señales y de enzimas inflamatorias, como por ejemplo citocinas, quimioquinas y COX-2 (ciclooxigenasa-2), y a una estabilidad aumentada de genes asociados a la inflamación tales como por ejemplo COX-2, IL-6 (Interleucina-6), IL-8 (Holtmann, Enninga, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny, et al., *The Journal of Immunology*, 2004). Por otra parte, estos procesos pueden ser concomitantes con la proliferación y diferenciación de determinados tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas, células T y células B (Wan, Chi, et al., *Nat Immunol*, 2006; McGettrick and J. CTNeill, *British Journal of Haematology*, 2007).

El papel central de IRAK4 en la patología de diversas enfermedades inflamatorias ya pudo demostrarse mediante la comparación directa de ratones de tipo salvaje (WT) con animales genéticamente modificados con una forma inactiva de quinasa de la IRAK4 (IRAK4 KDKI). Los animales IRAK4 KDKI presentan un cuadro de enfermedad mejorado en el modelo animal para la esclerosis múltiple, aterosclerosis, infarto cardíaco y Alzheimer (Rekhter, Staschke, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008; Maekawa, Mizue, et al., *Circulation*, 2009; Staschke, Dong, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Kim, Febbraio, et al., *The Journal of Immunology*, 2011; Cameron, Tse, et al., *The Journal of Neuroscience*, 2012). Además, se comprobó que la delección de IRAK4 en el modelo animal antes de una miocarditis inducida por virus, debido una mejor reacción antiviral, ofrece una protección junto con una menor inflamación sistémica (Valaperti, Nishii, et al., *Circulation*, 2013). Además se comprobó que la expresión de IRAK4 está correlacionada con la extensión del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (Sun, Yang, et al., *PLoS ONE*, 2014). Además, pudo demostrarse la elevada relevancia de IRAK4 para la producción del INF α (interferón-alfa) mediada por el inmunocomplejo por células dendríticas plasmacitoides, un procesos clave en la patogenia del lupus eritematoso sistémico (SLE) (Chiang et al., *The Journal of Immunology*, 2010). Por otra parte, la vía de señales está asociada con la obesidad (adiposidad) (Ahmad, R., P. Shihab, et al., *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2015).

Además del papel esencial de IRAK4 en el caso de la inmunidad congénita también hay indicios de que IRAK4 influye sobre la diferenciación de las denominadas células Th17 T, que son componentes de la inmunidad adaptativa. En ausencia de la actividad de quinasa IRAK4 se genera una menor cantidad de células productoras de IL-17 (Células Th17 T) en comparación con los ratones WT. Debido a la inhibición de IRAK4, es posible la profilaxis y tratamiento de la aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, espondiloartritis (en particular, espondiloartritis psoriásica y enfermedad de Bechterew), Lupus eritematoso, psoriasis, vitiligo, arteritis de células gigantes, enfermedad de la inflamación intestinal crónica y enfermedades víricas, como por ejemplo el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), hepatitis vírica (Staschke, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Márquez, et al., *Ann Rheum Dis*, 2014; Zambrano-

Zaragoza, et al., *International Journal of Inflammation*, 2014; Wang, et al., *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015; Ciccica, et al., *Rheumatology*, 2015).

Gracias al papel central de IRAK4 en la cascada de señalización mediada por MyD88 de TLR (excepto TLR3) y la familia de receptores de IL-1 es posible utilizar la inhibición por IRAK4 para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores mencionados. Los TLR como también los componentes de la familia de receptores IL-1 intervienen en la patogenia de la artritis reumatoide, artritis psoriásica, miastenia grave, vasculitis como por ejemplo enfermedad de Behçet, granulomatosis con poliangiitis y arteritis de células gigantes, pancreatitis, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis y polimiositis, del síndrome metabólico, inclusive, por ejemplo la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipoproteinemia y adiposidad, diabetes mellitus (de tipo 1 y de tipo 2), nefropatía diabética, osteoartritis, síndrome de Sjögren, y septicemia (Yang, Tuzun, et al., *J Immunol*, 2005; Candia, Marquez et al., *The Journal of Rheumatology*, 2007; Scanzello, Plaas, et al. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Deng, Ma-Krupa, et al., *Circ Res*, 2009; Roger, Froidevaux, et al., *PNAS*, 2009; Devaraj, Tobias, et al., *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2011; Kim, Cho, et al., *Clin Rheumatol*, 2010; Carrasco et al., *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011; Gambuzza, Licata, et al., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin and Koch, *J Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh and Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez, et al., *Clinical Science*, 2012; Ouziel, Gustot, et al., *Am J Patho*, 2012; Ramirez and Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Okiyama et al., *Arthritis Rheum*, 2012; Chen et al., *Arthritis Research & Therapy*, 2013; Holle, Windmoller, et al., *Rheumatology (Oxford)*, 2013; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Caso, Costa, et al., *Mediators of Inflammation*, 2014; Cordiglieri, Marolda, et al., *J Autoimmun*, 2014; Jialal, Major, et al., *J Diabetes Complications*, 2014; Kaplan, Yazgan, et al., *Scand J Gastroenterol*, 2014; Talabot-Aye, et al., *Cytokine*, 2014; Zong, Dorph, et al., *Ann Rheum Di*, 2014; Ballak, Stienstra, et al., *Cytokine*, 2015; Timper, Seelig, et al., *J Diabetes Complications*, 2015). Las enfermedades de la piel como psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Kindler, penfigoide ampolloso, dermatitis de contacto alérgica, Alopecia areata, acné inversa y acné vulgar están asociadas con la vía de señalización de TLR mediada por IRAK4 o la familia de IL-1R (Schmidt, Mitnacht, et al., *J Dermatol Sci*, 1996; Hoffmann, *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999; Gilliet, Conrad, et al., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali, et al., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Viguier, Guigue, et al., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab, et al., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch, et al. *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag, et al., *The Journal of Immunology*, 2014).

También en el caso de enfermedades pulmonares tales como fibrosis pulmonar, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, lesión aguda pulmonar (LAP), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), sarcoidosis e hipertensión pulmonar, se presenta una asociación con diferentes vías de señalización mediadas por TLR. Por lo tanto, en el caso de la patogenia de las enfermedades pulmonares puede tratarse tanto de procesos mediados por infecciones como también de procesos no mediados por infecciones (Ramírez Cruz, Maldonado Bernal, et al., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka, et al., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, et al., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, et al., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, et al., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, et al., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, et al., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). Los TLR como también los miembros de la familia IL-1R también intervienen en la patogenia de otras enfermedades inflamatorias tales como alergia, enfermedad de Behçet, gota, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still en adultos, pericarditis y enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, como la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes y reacción de injerto contra huésped, de manera tal que en este caso la inhibición de IRAK4 es un adecuado enfoque profiláctico y/o terapéutico (Liu-Bryan, Scott, et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Piggott, Eisenbarth, et al., *J Clin Inves*, 2005; Christensen, Shupe, et al., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen, et al., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., *PLoS ONE*, 2007; Heimesaat, Nogai, et al., *Gut*, 2010; Kabori, Yagi, et al., *J Gastroenterol*, 2010; Schmidt, Raghavan, et al., *Nat Immunol*, 2010; Shi, Mucsi, et al., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin, et al., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu, et al., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy, et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang, et al., *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai, *Nephrology*, 2013; Vennegaard, Dyring-Andersen, et al., *Contact Dermatitis*, 2014; D'Elia, Brucato, et al., *Clin Exp Rheumatol*, 2015; Jain, Thongprayoon, et al., *Am J Cardiol*, 2015; Li, Zhang, et al., *Oncol Rep*, 2015).

En cuanto a TLR y a las enfermedades ginecológicas mediadas por la familia IL-1R tales como la adenomiosis, dismenorrea, dispareunia y endometriosis, en particular los dolores asociados con endometriosis y otros síntomas asociados con endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquécia, es también posible influir de manera positiva mediante la utilización profiláctica y/o terapéutica de inhibidores de IRAK4 (Akoum, Lawson, et al., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing, et al., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier, et al., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., *American Journal of Reproductive*

Immunology, 2012; Khan, Kitajima, et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013; Santulli, Borghese, et al., Human Reproduction, 2013). El uso preventivo y/o terapéutico de inhibidores de IRAK4 puede influir positivamente sobre la aterosclerosis (Seneviratne, Sivagurunathan, et al., Clinica Chimica Acta, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., International Journal of Molecular Sciences, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013).

Además de las enfermedades ya señaladas, se describen procesos de TLR mediados por IRAK4 en la patogenia de enfermedades oculares tales como isquemia retiniana, queratitis, conjuntivitis originada por alergias, queratoconjuntivitis seca, degeneración macular y uveítis (Kaamiranta and Salminen, J Mol Med (Berl), 2009; Sun and Pearlman, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009; Redfern and McDermott, Experimental Eye Research, 2010; Kezic, Taylor, et al., J Leukoc Biol, 2011; Chang, McCluskey, et al., Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012; Guo, Gao, et al., Immunol Cell Biol, 2012; Lee, Hattori, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2012; Qi, Zhao, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014).

La inhibición de IRAK4 es además un enfoque terapéutico adecuado para las enfermedades fibróticas como por ejemplo fibrosis hepática, miocarditis, cirrosis biliar primaria, fibrosis quística (Zhao, Zhao, et al., Scand J Gastroenterol, 2011; Benias, Gopal, et al., Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012; Yang, L. and E. Seki, Front Physiol, 2012; Liu, Hu, et al., Biochim Biophys Acta., 2015).

Debido a la posición clave que tiene el IRAK4 en las enfermedades mediadas por TLR y por la familia IL-1R, es posible tratar enfermedades hepáticas crónicas tales como por ejemplo la hepatitis de hígado graso y en particular la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease) y/o la esteatohepatitis no alcohólica (NASH - non-alcoholic steatohepatitis), hepatitis tóxica alcohólica (ASH - esteatohepatitis alcohólica) a título preventivo y/o terapéutico, con inhibidores de IRAK4 (Nozaki, Saibara, et al., Alcohol Clin Exp Res, 2004; Csak, T., A. Velayudham, et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011; Miura, Kodama, et al., Gastroenterology, 2010; Kamari, Shaish, et al., J Hepatol, 2011; Ye, Li, et al., Gut, 2012; Roh, Seki, J Gastroenterol Hepatol, 2013; Ceccarelli, S., V. Nobili, et al., World J Gastroenterol, 2014; Miura, Ohnishi, World J Gastroenterol, 2014; Stojasavljevic, Palcic, et al., World J Gastroenterol, 2014). Debido al papel central de IRAK4 en los procesos mediados por el TLR, por medio de la inhibición de IRAK4, es también posible el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares y neurológicas tales como por ejemplo de los daños ocasionados por la reperusión en el miocardio, infarto de miocardio, hipertensión, elevada tensión sanguínea (Oyama, Blais, et al., Circulation, 2004; Timmers, Sluiter, et al., Circulation Research, 2008; Fang and Hu, Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., Clin Sei (Lond), 2012; Christia and Frangogiannis, European Journal of Clinical Investigation, 2013; Thompson and Webb, Clin Sei (Lond), 2013; Hernanz, Martínez-Revelles, et al., British Journal of Pharmacology, 2015; Frangogiannis, Curr Opin Cardiol, 2015; Bomfim, Echem, et al., Life Sciences, 2015), así como Alzheimer, apoplejía, ACV, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y Parkinson (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013; Xiang, Chao, et al., Rev Neurosci, 2015; Lee, Lee, et al., J Neuroinflammation, 2015).

Debido a la participación de las señales mediadas por TLR y de las señales mediadas por la familia de receptores IL-1 por medio de IRAK4 en el caso de picazón y dolor inclusive dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, puede suponerse una acción terapéutica en las indicaciones mencionadas por medio de la inhibición del IRAK4. En cuanto al dolor cabe mencionar por ejemplo la hiperalgesia, alodinia, dolores premenstruales, dolores asociados con endometriosis, dolor postoperatorio, cistitis intersticial, CRPS (komplexes regionales Schmerzsyndrom, síndrome de dolor regional complejo), neuralgia del trigémino, prostatitis, dolor causado por lesiones en la médula espinal, dolor inducido por inflamaciones, dolores lumbares, dolores causados por cáncer, dolor asociado con quimioterapia, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, dolores inducidos por quemaduras y dolor crónico (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Chopra and Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Rathnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Liu and Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, et al., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013; Liu, Zhang, et al., Cell Research, 2014; Park, Stokes, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2014; Van der Watt, Wilkinson, et al., BMC Infect Dis, 2014; Won, K. A., M. J. Kim, et al., J Pain, 2014; Min, Ahmad, et al., Photochem Photobiol., 2015; Schrepf, Bradley, et al., Brain Behav Immun, 2015; Wong, L., J. D. Done, et al., Prostate, 2015).

Esto rige también para algunas enfermedades oncológicas. Determinados linfomas, tales como por ejemplo el ABC-DLBCL (linfoma de las células B grandes difusas de células B activadas), linfoma de las células del manto y enfermedad de Waldenström como también la leucemia linfática crónica, melanoma, tumor de páncreas y carcinoma de células hepáticas, se caracterizan por mutaciones en el MyD88 o por modificaciones en la actividad del MyD88, que pueden ser tratadas mediante un inhibidor del IRAK4 (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Ochi, Nguyen, et al., J Exp Med, 2012; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, et al., Clinical Cancer Research, 2013). Por otra parte, MyD88 desempeña un papel importante en los tumores dependientes de Ras,

por lo que los inhibidores de IRAK4 también son adecuados para su tratamiento (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013). También cabe suponer una acción terapéutica en el cáncer de mama, carcinoma de ovario, carcinoma colorrectal, carcinoma de cuello y cabeza, cáncer pulmonar, cáncer de próstata, mediante la inhibición de IRAK4, ya que las indicaciones mencionadas están asociados con la vía de señalización (Szczepanski, Czystowska, et al., Cancer Res, 2009; Zhang, He, et al., Mol Biol Rep, 2009; Wang, Qian, et al., Br J Cancer Kim, 2010; Jo, et al., World J Surg Oncol, 2012; Zhao, Zhang, et al.; Front Immunol, 2014; Chen, Zhao, et al., Int J Clin Exp Pathol, 2015).

Las enfermedades inflamatorias tales como el CAPS (síndrome periódico asociado con la criopirina), lo que incluye el FCAS (criourticaria familiar), MWS (Síndrome de Muckle-Wells), NOMID (enfermedad inflamatoria multisistémica de presentación neonatal) y el síndrome de CONCA (crónico infantil, neurológico, cutáneo y articular), FMF (fiebre familiar del Mediterráneo), HIDS (síndrome de Hiper-IgD), TRAPS (síndrome periódico asociado con el receptor 1 del factor de necrosis tumoral), artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still en adultos, enfermedad de Adamantiades-Behçet, artritis reumatoide, osteoartritis, queratoconjuntivitis seca, síndrome de PAPA (artritis pirógena, Pyoderma gangraenosum y acné), síndrome de Schnitzler y síndrome de Sjögren son tratados mediante el bloqueo de la vía de señalización de IL-1, por lo que también en este caso es adecuado un inhibidor del IRAK4 para el tratamiento de las enfermedades mencionadas (Narayanan, Corrales, et al., Cornea, 2008; Brenner, Ruzicka, et al., British Journal of Dermatology, 2009; Henderson and Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of Medicine, 2012; Pettersson, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013; de Koning, Clin Transl Allergy, 2014). El ligando de IL-33R, IL-33, interviene en particular en la patogenia de la insuficiencia renal aguda, por lo que la inhibición de IRAK4 para la prevención y/o tratamiento es un enfoque terapéutico adecuado (Akçay, Nguyen, et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). Los componentes de la familia de receptores de IL-1 están asociados con infarto de miocardio, diversas enfermedades pulmonares tales como asma, EPOC, pulmonía intersticial idiopática, rinitis alérgica, fibrosis pulmonar y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARSD), por lo que cabe prever una acción profiláctica y/o terapéutica en las indicaciones mencionadas por medio de la inhibición del IRAK4 (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Haenueken, Matsushita, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., The American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martínez-González, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014; Lugrin, Parapanov, et al., The Journal of Immunology, 2015).

Del estado de la técnica, se conocen una pluralidad de inhibidores de IRAK4 (ver, por ejemplo, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 - 133).

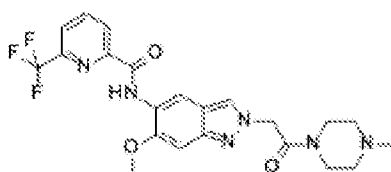
Los documentos US8293923 y US20130274241 divulgan inhibidores de IRAK4 con una estructura de indazol sustituido en la posición 3. Los 2-indazoles sustituidos no se describen.

BUCKLEY G M ET AL: "IRAK-4 inhibitors. Part II: A structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, Bd. 18, Nr. 11, Juni 2008 (2008-06), páginas 3291-3295, describe predominantemente bencimidazoles. Sólo se muestra un ejemplo de indazol, que tiene una eficacia menor sobre IRAK4 en comparación con los benzimidazoles descritos.

En los documentos WO2013106254 y WO2011153588, se divulgan derivados de indazol 2,3-disustituidos.

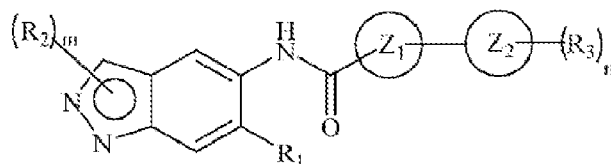
En el documento WO2007091107, se describen derivados de indazol 2-sustituidos para el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne. Los compuestos divulgados no presentan una sustitución de 6-hidroxialquilo.

El documento WO2015091426 describe indazoles como en el Ejemplo 64, que están sustituidos en la posición 2 con una cadena lateral de carboxamida.



Ejemplo 64

En el documento WO2015104662, se divulgan 2-indazoles sustituidos de la siguiente fórmula general:

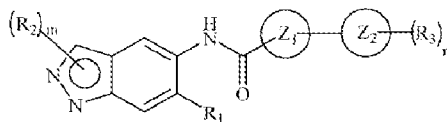


5 en donde R_2 es un grupo alquilo o cicloalquilo. Explícitamente se describen 2-indazoles sustituidos con un grupo metilo, 2-metoxietilo y ciclopentilo en la posición 2 (ejemplos 1, 4 y 76). Además, se describe con el Ejemplo 117 un derivado de indazol con un sustituyente de hidroxietilo en la posición 1. Sin embargo, no se describen derivados de indazol con un sustituyente de 3-hidroxi-3-metilbutilo en la posición 1 o la posición 2.

10 Los indazoles, que presentan en la posición 2 un grupo alquilo sustituido con hidroxilo, están comprendidos genéricamente en la fórmula general, pero no se divulgan explícitamente en el documento WO2015104662. Los indazoles con un grupo alquilo en la posición 2, en donde el grupo alquilo está sustituido adicionalmente con un grupo metilsulfonilo, no están comprendidos en la fórmula general y las definiciones para los sustituyentes R_2 en el documento WO2015104662.

15 Adicionalmente al modelo de sustitución descrito anteriormente en el indazol en la posición 1 y 2, se describen en el documento WO2015104662 indazoles con una sustitución en la posición 6, para los que R_1 tiene el siguiente significado: alquilo, ciano, $-NR_aR_b$ o grupos opcionalmente sustituidos seleccionados de cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en donde los sustituyentes son, de modo independiente entre sí, alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, nitro, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, $-OCOCH_2-O$ -alquilo, $-OP(O)(O$ -alquilo) $_2$ o $-CH_2-OP(O)(O$ -alquilo) $_2$. Para compuestos de indazol, en los que R_1 es un grupo alquilo, la fecha de solicitud efectiva es el 7 de enero de 2015 (fecha de solicitud internacional del documento WO2015104662). Las solicitudes de la India reivindicadas en la prioridad 146/CHE/2014 y 3018/CHE/2014 no manifiestan compuestos de indazol, para los que R_1 es un grupo alquilo.

Así, los compuestos de indazol de la fórmula general siguiente



25 en los que R_1 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, se describieron por primera vez el 7 de enero de 2015 y con ello, después de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

30 Como ejemplos de los sustituyentes en la posición 6, se describen en el documento WO2015104662 para R_1 ciclopropilo, ciclohexilo, ciano, 3-fluorofenilo y sustituyentes heterocíclicos saturados. Los indazoles con un grupo alquilo sustituido con hidroxilo en la posición 6 no se describen explícitamente en el documento WO2015104662.

El objetivo de la presente invención consiste en poner a disposición nuevos compuestos que actúan como inhibidores de quinasa-4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK4).

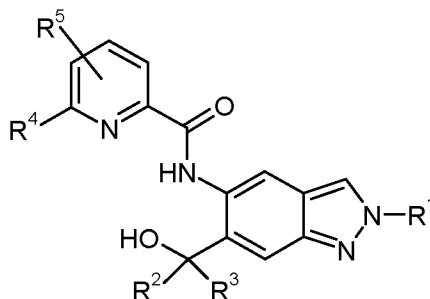
35 Los nuevos inhibidores de IRAK4 son en particular adecuados para el tratamiento y para la prevención de enfermedades proliferativas, metabólicas e inflamatorias, que se caracterizan por un sistema inmunitario que hiperreacciona. Al respecto, en este caso cabe mencionar especialmente enfermedades de la piel, enfermedades del sistema cardiovascular, enfermedades pulmonares, enfermedades oculares, enfermedades neurológicas, enfermedades dolorosas y enfermedades cancerosas.

Además, los nuevos inhibidores de IRAK4 son adecuados para el tratamiento y prevención:

- 40 • de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, en particular artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilartitis y gota;
- de enfermedades metabólicas, en particular de enfermedades hepáticas tales como hígado graso, como también:

- de enfermedades ginecológicas, en particular de endometriosis como también de los dolores asociados con endometriosis y de otros síntomas asociados con endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquemia.

Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I)



(I)

en la que:

R¹ representa alquilo C₁-C₆, en donde el resto alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxilo, un cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno, un resto R⁶, R⁷SO₂, R⁷SO o R⁸O o representa un grupo seleccionado de:



en donde * representa un sitio de unión del grupo con el resto de la molécula;

R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ representa halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ no sustituido o mono- o polisustituido, igual o diferente entre sí o cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido o mono- o polisustituido, igual o diferente entre sí, y los sustituyentes se seleccionan del grupo de halógeno e hidroxilo;

R⁵ representa hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁-C₆ no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno;

R⁶ representa un heterociclo saturado monocíclico no sustituido o mono- o disustituido con metilo con 4 a 6 átomos de anillo, que contiene un heteroátomo o un heterogrupa de la serie O, S, SO y SO₂;

R⁷ representa alquilo C₁-C₆, en donde el resto alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁷ representa cicloalquilo C₃-C₆;

R⁸ representa alquilo C₁-C₆, en donde el resto alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente, con halógeno;

y sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Cuando en el caso de los intermediarios de síntesis y ejemplos de realización de la invención descritos más abajo se enumera un compuesto en la forma de una sal de la correspondiente base o ácido, por lo general, no se conoce así la composición estequiométrica exacta de dicha sal, tal como se obtuvo según el correspondiente procedimiento de preparación y/o purificación. Siempre que no se especifique más precisamente, los adicionales de los nombres y fórmulas estructurales como, por ejemplo, "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺" en tales sales no se han de comprender de modo estequiométrico, sino que tienen un carácter descriptivo con respecto a los componentes contenidos formadores de sales.

Análogamente, lo mismo rige para el caso en que los intermediarios de síntesis o ejemplos de realización o sus sales se obtuvieron según los procedimientos de preparación y/o purificación descritos en forma de solvatos como, por

ejemplo, hidratos, cuya composición estequiométrica (siempre que sea tipo definido) no es conocida.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas más abajo y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I), a continuación mencionados como

ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos por la fórmula (I), mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Pero están comprendidas también las sales que en sí no son apropiadas por aplicaciones farmacéuticas, pero, por ejemplo, que se usan por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de

acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido de cloruro de hidrógeno, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases usuales tales como, por ejemplo, y con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C tales como, por ejemplo, y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se denominan, en el marco de la invención, aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que en estado sólido o líquido forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en función de su estructura en diversas formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en caso de atropisómeros). La presente invención comprende, por ello, los enantiómeros y diastereómeros y sus correspondientes mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, se pueden aislar los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida; con preferencia, para ello se usan procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

La presente divulgación comprende también todas las variantes isotópicas apropiadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en este caso un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se intercambia por otro átomo del mismo número atómico, pero con otra masa atómica que la masa atómica usual o presente preponderantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Variantes isotópicas determinadas de un compuesto de acuerdo con la invención, como en particular aquellas en las que se incorporan uno o varios isótopos radiactivo, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de los principios activos en el organismo; en virtud de la factibilidad de preparación y detección relativamente sencilla, son apropiados para ello en particular compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Además, la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede producir determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una estabilidad metabólica mayor del compuesto como, por ejemplo, una prolongación del tiempo de vida media en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; estas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención eventualmente también pueden presentar, por ello, una forma de realización preferida de la presente divulgación. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la técnica, así, por ejemplo, según los procedimientos descritos más abajo y las disposiciones reproducidas en los ejemplos de realización, al usar las correspondientes modificaciones isotópicas de los distintos reactivos y/o compuestos de partida.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, siempre y cuando no se especifique otra cosa, tienen los siguientes significados:

Alquilo representa, en el marco de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con el número de átomos de carbono indicada en cada caso. A modo de ejemplo, se han de mencionar metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 2-

etilbutilo. Se prefieren metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo y 2,2-dimetilpropilo.

Cicloalquilo representa, en el marco de la invención, un resto alquilo saturado monocíclico con el número de átomos de carbono indicada en cada caso. A modo de ejemplo y con preferencia, se ha de mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Alcoxi representa, en el marco de la invención, un resto alcoxi lineal o ramificado con el número de átomos de carbono indicada en cada caso. Se prefieren 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo se han de mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, 1-etilpropoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi y n-hexoxi. Se prefiere en particular un resto alcoxi lineal o
10 ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y con preferencia, se han de mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi e iso-butoxi.

Halógeno representa, en el marco de la invención, flúor, cloro y bromo. Se prefiere flúor.

Hidroxi representa, en el marco de la invención, OH.

15 Un heterociclo saturado monocíclico representa un heterociclo saturado monocíclico con 4 a 6 átomos de anillo, que contiene un heteroátomo o un heterogrupa de la serie O, S, SO y SO₂. Se prefiere un heterociclo con un heteroátomo o un heterogrupa de la serie O, SO y SO₂. A modo de ejemplo, se han de mencionar: oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-2-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-2-ilo, 1,1-dioxidotietan-2-ilo o 1,1-dioxidotietan-3-ilo. En este caso, se prefieren con preferencia especial oxetano y tetrahidrofurano. Se prefiere muy especialmente oxetan-3-ilo.

20 Un símbolo * en un enlace significa el sitio de unión en la molécula.

Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden ser mono- o polisustituidos, siempre que no se especifique otra cosa. En el marco de la presente invención rige que, para todos los restos que aparecen varias veces, su definición es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes.

25 Una forma de realización preferida de R¹ es un resto alquilo C₂-C₆ sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se prefieren especialmente 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-trifluorobutilo. Se prefiere muy especialmente un resto 4,4,4-trifluorobutilo.

Otra forma de realización preferida de R¹ es un resto alquilo C₂-C₆, que está sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o un alcoxi C₁-C₃ o un alcoxi C₁-C₃ trisustituido con flúor. Se prefiere especialmente un resto alquilo C₂-C₅, que está
30 sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁-C₃ o con trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren muy especialmente 3-hidroxilo-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo o 2-hidroxietilo. En particular se prefiere en resto 3-hidroxilo-3-metilbutilo.

Con mayor preferencia, R¹ representa un resto alquilo C₂-C₆ sustituido con un grupo alquil C₁-C₆-SO₂. Un resto alquilo C₂-C₄ sustituido con metil-SO₂ se prefiere especialmente. En particular se prefieren para R¹ 2-(metilsulfonil)etilo o 3-(metilsulfonil)propilo. Del último grupo mencionado, se prefiere especialmente 2-(metilsulfonil)etilo.

Con mayor preferencia, R¹ representa un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-2-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-2-ilo, 1,1-dioxidotietan-2-ilo o 1,1-dioxidotietan-3-ilo. Se prefiere especialmente un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo oxetano. En particular se
40 prefiere un grupo oxetan-3-ilmetilo para R¹.

Para R² y R³, que siempre tienen el mismo significado, se prefieren hidrógeno o metilo. En este caso, se prefiere en particular metilo.

En el caso de R⁴ se prefiere un resto alquilo C₁-C₃ no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno o un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo hidroxilo o un resto alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo hidroxilo y tres átomos de
45 flúor.

Se prefieren especialmente para R⁴ los siguientes restos: metilo, etilo, trifluoroalquilo C₁-C₃, difluoroalquilo C₁-C₃, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo y 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo. Se prefieren especialmente para R⁴ los restos metilo, trifluorometilo y difluorometilo. En este caso, se prefiere especialmente un resto trifluorometilo.

Una forma de realización de realización preferida de R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁-C₃. Se prefiere especialmente que R⁵ sea hidrógeno, flúor o metilo. Con preferencia muy especial, R⁵ es hidrógeno o flúor.

Además, se prefieren especialmente los compuestos cuyo R⁴ significa metilo o trifluorometilo y R⁵ significa flúor. Se prefieren muy especialmente los compuestos en los que R⁴ representa metilo y R⁵ representa flúor, en donde R⁵ se encuentra en posición orto con respecto a R⁴.

Para R⁶ se han de mencionar como formas de realización preferidas oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-2-ilo, 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-ilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiofen-2-ilo, 1,1-dioxidotietan-2-ilo o 1,1-dioxidotietan-3-ilo. Se prefieren aquí especialmente el oxetanilo. Se prefiere muy especialmente el oxetan-3-ilo.

5 R⁷ representa exclusivamente en relación con los grupos funcionales -SO₂- y -SO-, es decir, un grupo -SO₂- o SO sustituido con R⁷. En este contexto, se prefiere para R⁷ alquilo C₁-C₄, en donde el resto alquilo C₁-C₄ no está sustituido o está monosustituido con hidroxilo o con ciclopropilo o con tres átomos de flúor. Además, para R⁷ se prefiere un resto ciclopropilo. Se prefieren especialmente para R⁷ metilo, etilo o hidroxietilo. Se prefiere muy especialmente metilo para R⁷.

10 Esto significa que, en el caso de un resto alquilo C₁-C₆ sustituido con R⁷SO₂ o R⁷SO en el sentido de R¹, se prefiere un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alquil C₁-C₆-SO₂ o un alquil C₁-C₆-SO. En este caso, para R¹ se prefieren en particular metilsulfonietilo y metilsulfonilpropilo. En este caso, se prefiere muy especialmente metilsulfonietilo.

Para R⁸ se prefiere un resto alquilo C₁-C₄ no sustituido o un resto alquilo C₁-C₄ trisustituido con flúor. Se prefiere especialmente metilo, etilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren muy especialmente metilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

15

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en la que

R¹ representa alquilo C₁-C₆, en donde el resto alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente, con flúor, hidroxilo, un resto R⁶, R⁷SO₂, R⁷SO o R⁸O;

R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

20 R⁴ representa halógeno, ciano o alquilo C₁-C₃, en donde el resto alquilo C₁-C₃ no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno o hidroxilo;

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁-C₃;

R⁶ representa oxetanilo o tetrahidrofurano;

25 R⁷ representa alquilo C₁-C₄, en donde el resto alquilo C₁-C₄ no está sustituido o está monosustituido con hidroxilo o con ciclopropilo o con tres átomos de flúor;

R⁸ representa alquilo C₁-C₄ no sustituido o alquilo C₁-C₄ trisustituido con flúor;

así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

También se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en la que

30 R¹ representa alquilo C₂-C₆, en donde alquilo C₂-C₆ no está sustituido, o alquilo C₂-C₆ está mono-, di- o trisustituido con flúor o alquilo C₂-C₆ está monosustituido con hidroxilo, R⁶, R⁷SO₂, o R⁸O o en la que R¹ representa alquilo C₁-C₃ sustituido con oxetanilo;

R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;

35 R⁴ representa un resto alquilo C₁-C₃ no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno o un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo hidroxilo o un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo hidroxilo y tres átomos de flúor;

R⁵ representa hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₃;

R⁷ representa alquilo C₁-C₃;

R⁸ representa alquilo C₁-C₄, en donde el resto alquilo C₁-C₄ no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con flúor;

40 así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Además, se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula general (I), en la que

R¹ representa un resto alquilo C₂-C₅, que está sustituido con hidroxilo o alcoxi C₁-C₃ o trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi o trifluorometilo o representa un resto alquilo C₂-C₄ sustituido con metil-SO₂ o representa un resto alquilo C₁-C₂ sustituido con oxetan-3-ilo;

45 R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;

R⁴ representa metilo, etilo, trifluoroalquilo C₁-C₃, difluoroalquilo C₁-C₃, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-

hidroxipropan-2-ilo y 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo y

R⁵ representa hidrógeno, flúor o metilo;

así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Se prefiere muy especialmente los compuestos, en los que

5 R¹ representa 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxibutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonil)etilo o 3-(metilsulfonil)propilo;

R² y R³ al mismo tiempo representan metilo o hidrógeno y

R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo y

10 R⁵ representan hidrógeno o flúor;

así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Además, se prefieren muy especialmente los compuestos, en los que

R¹ representa 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-(metilsulfonil)propilo o 2-(metilsulfonil)etilo;

15 R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;

R⁴ representa difluorometilo o trifluorometilo; y

R⁵ representa hidrógeno;

así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

También se prefieren especialmente los compuestos en los que

20 R¹ representa 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-(metilsulfonil)propilo o 2-(metilsulfonil)etilo;

R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;

R⁴ representa metilo y

R⁵ representa flúor, en donde R⁵ se encuentra en posición orto con respecto a R⁴;

25 así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Son objeto de la presente invención en particular los siguientes compuestos:

1) N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

2) N-[6-(hidroximetil)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

3) N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

30 4) N-[6-(hidroximetil)-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

5) N-[2-(2-hidroxietil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

6) N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(3-hidroxipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

7) N-[2-(2-hidroxietil)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

8) N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

35 9) N-[6-(hidroximetil)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

10) N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-[3-(metilsulfonil)propil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

11) N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

12) N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

13) 6-(difluorometil)-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida

14) 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida

15) 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-hidroxiopropil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida

16) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

5 17) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(trifluorometoxi)propil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

18) N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

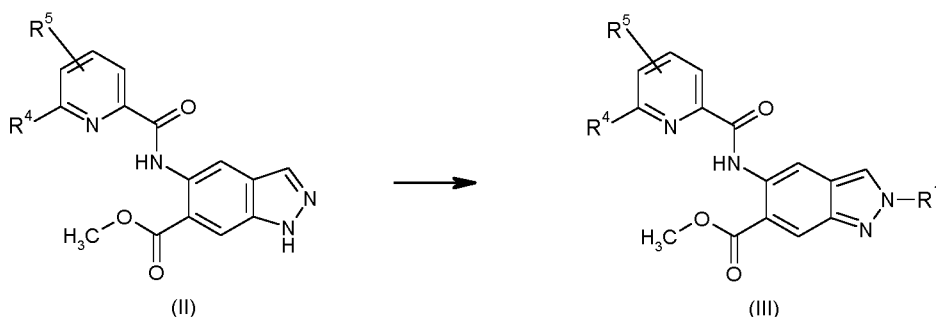
19) 5-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida

20) N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida

10 21) 6-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida

22) N-[2-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (III) a partir de los compuestos de la fórmula general (II)



en donde

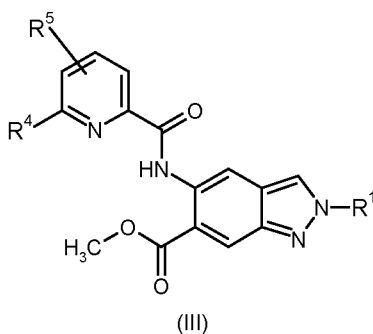
R¹ representa 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonyl)etilo, 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y

R⁵ representan hidrógeno o flúor;

por medio de la reacción de (II) con haluros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo correspondientemente sustituidos en presencia de carbonato de potasio.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula general (III),



en donde

R¹ representa 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 2-(metilsulfonyl)etilo, 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

5 R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y

R⁵ representan hidrógeno o flúor,

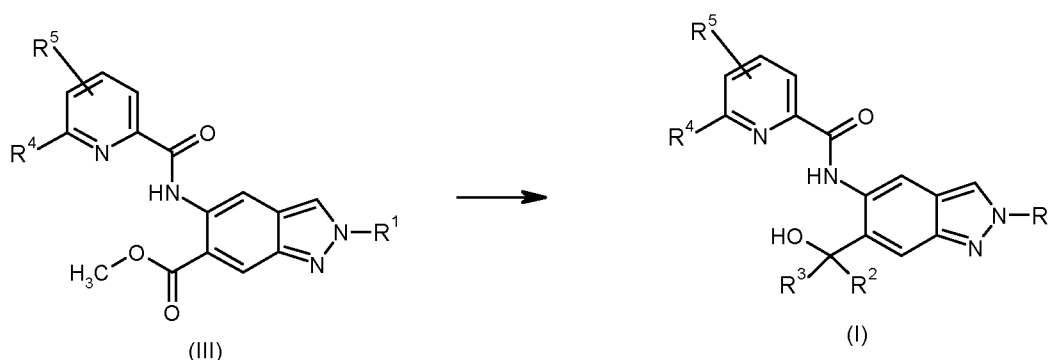
así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Se prefieren especialmente los siguientes compuestos de la fórmula general (III), en concreto, 5-[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbonil]amino)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo y 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo.

Los compuestos de la fórmula general (III) son apropiados para la preparación de una cantidad parcial de los compuestos de la fórmula general (I).

Además, los compuestos de la fórmula general (III) son inhibidores de la quinasa 4 asociada con el receptor de interleucina 1 (IRAK4).

15 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) a partir de los compuestos de la fórmula (III)



en donde

20 R¹ es 4,4,4-trifluorobutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxi-3-metilbutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2-metoxietilo, 2-hidroxietilo, 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

R² y R³ representan metilo;

R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y

25 R⁵ representan hidrógeno o flúor.

por medio de una reacción de Grignard con bromuro de metilmagnesio.

Los compuestos de acuerdo con la mención actúan como inhibidores de la IRAK4 quinasa, y presentan un espectro farmacológico útil, no previsible.

30 Por lo tanto, además del objeto mencionado más anteriormente, es otro objeto de la presente invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales:

Se prefiere especialmente el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas, enfermedades inflamatorias de la piel, enfermedades circulatorias, enfermedades pulmonares, enfermedades oculares, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades dolorosas, enfermedades metabólicas, gota, enfermedades hepáticas, síndromes metabólicos, resistencia a la insulina y enfermedades hepáticas, con los inhibidores de IRAK de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de diversas enfermedades y condiciones impuestas por enfermedad, en particular de enfermedades mediadas por TLR (excepto

TLR3) y/o mediadas por la familia de receptores de IL-1, o bien de enfermedades cuya patología está directamente mediada por IRAK4. Como enfermedades asociadas con IRAK4 cabe mencionar la esclerosis múltiple, aterosclerosis, infarto cardíaco, Alzheimer, miocarditis inducida por virus, gota, síndrome de Vogt-Koianagi, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, espondiloartritis y artritis.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse también para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por MyD88 y TLR (excepto TLR3). Esto comprende la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, espondiloartritis (en particular espondiloartritis psoriásica y enfermedad de Bechterew), síndromes metabólicos que incluyen la resistencia insulínica, diabetes mellitus, osteoartritis, síndrome de Sjögren, arteritis relacionada con células gigantes, septicemia, poli- y dermatomiositis, enfermedades de la piel tal como psoriasis, dermatitis atópica, alopecia areata, acné inverso y acné vulgar, enfermedades pulmonares tales como fibrosis pulmonar, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), lesión aguda pulmonar (ALI), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), sarcoidosis e hipertonía pulmonar.

- 10 Debido al mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención, ellos son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades mediadas por TLR tales como la enfermedad de Behçet, gota, endometriosis como también los dolores asociados con endometriosis y otros síntomas asociados con la endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquécia. Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento en caso de rechazo de implantes, de lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still en adultos y enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

- 15 Además de las enfermedades anteriormente mencionadas, es adecuado el uso de los compuestos de acuerdo con la invención también para el tratamiento y/o la prevención de las siguientes enfermedades: enfermedades oculares tales como la queratitis, conjuntivitis originada por alergias, queratoconjuntivitis seca, degeneración macular y uveítis; enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, daños por reperfusión en el miocardio, infarto de miocardio, hipertonía y enfermedades neurológicas tales como Alzheimer, ataque apopléjico y Parkinson.

- 20 El mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención permite además la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades hepáticas mediadas por TLR y la familia de receptores de IL-1, en particular de NAFLD, NASH, ASH, fibrosis hepática y cirrosis hepática.

Además está dada la profilaxis y/o el tratamiento de picazón y dolor, en particular de dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, por medio de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 30 Debido al mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención los mismos son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades oncológicas tales como linfomas, leucemia linfática crónica, melanoma y carcinoma de células hepáticas, cáncer de mama, cáncer de próstata, y tumores dependientes de Ras.

- Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades mediadas por la familia de receptores de IL-1. Estas enfermedades abarcan CAPS (síndrome periódico asociado con criopirina) lo que incluye FCAS (criourticaria familiar), MWS (síndrome de Muckle-Well, NOMID (enfermedad inflamatoria multisistémica de presentación neonatal) y CONCA (síndrome infantil crónica, neurológica, cutánea y articular), FMF (fiebre familiar del Mediterráneo), HIDS (síndrome hiper-IgD), TRAPS (síndrome periódico asociado con el receptor 1 del factor de la necrosis tumoral), artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still en adultos, enfermedad de Adamantiades-Behçet, artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de Bechterew, osteoartritis, queratoconjuntivitis seca y síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, alopecia areata, diabetes mellitus de Tipo 1, diabetes mellitus de Tipo 2 y las secuelas de un infarto de miocardio. Las enfermedades pulmonares tales como asma, EPOC, pulmonía intersticial idiopática y ARDS, las enfermedades ginecológicas tales como endometriosis como también los dolores asociados con endometriosis y otros síntomas asociados con endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquécia, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como el Mal de Crohn y la colitis ulcerosa están asociadas con una desregulación de la familia de receptores de IL-1 y son adecuadas para la utilización terapéutica y/o profiláctica de los compuestos de acuerdo con la invención.

- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden además utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurológicas mediadas por la familia de receptores de IL-1 tales como accidente cerebrovascular, Alzheimer, ataque apopléjico, traumas de cráneo y cerebro y enfermedades dermatológicas tales como psoriasis, dermatitis atópica, acné inverso, alopecia areata y dermatitis alérgica de contacto.

- Por otra parte, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades dolorosas, en particular de dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático. En este caso cabe mencionar preferentemente la hiperalgesia, alodinia, dolor por artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartritis), dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor posoperatorio, dolor asociado con cistitis intersticial, CRPS (síndrome de dolor regional complejo), neuralgia del trigémino, dolor por prostatitis, dolor causado por lesiones de la médula espinal, dolor inducido por inflamación, dolores lumbares, dolores por cáncer, dolor asociado con quimioterapia, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, dolor inducido por quemaduras y dolor crónico.

Además, es objeto de la presente divulgación también un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades anteriormente mencionadas, con el uso de una cantidad efectiva de por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

5 En el sentido de la presente invención, mediante los términos “tratamiento” o “tratar” se da entender una inhibición, retardo, suspensión, mejoría, debilitamiento, restricción, supresión o curación de una enfermedad, un padecimiento, una enfermedad, una lesión, un trastorno relacionado con la salud, la presentación, desarrollo o continuación de tales estados y/o de los síntomas de tales estados. En este aspecto, el término “terapia” se utiliza como sinónimo del término “tratamiento”.

10 Los términos “prevención” o “profilaxis”, tal como se utilizan dentro de los alcances de la presente invención, se utilizan como sinónimos y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer una enfermedad, un padecimiento, una lesión o un trastorno de la salud, una presentación o una continuación de tales estados y/o de los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de un padecimiento, de una lesión o de un trastorno de la salud, pueden efectuarse de manera completa o parcial.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse solos, o en caso de necesidad en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas. Como combinaciones adecuadas de principios activos se mencionan a título de ejemplo y de manera preferencial:

20 En general se han de mencionar principios activos tales como sustancias antibacterianas (por ejemplo, penicilina, vancomicina, ciprofloxacina), antivirales (por ejemplo, aciclovir, oseltamivir) y antimicóticas (por ejemplo, naftifina, nistatina) y gammaglobulinas, compuestos inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, Metotrexat®, antagonistas de TNF (por ejemplo, Humira®, Etanercept, infliximab), inhibidores de IL-1 (por ejemplo, anakinra, canakinumab, rilonacept), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, apremilast), inhibidores de Jak/STAT (por ejemplo, tofacitinib, baricitinib, GLPG0634), leflunomida, ciclofosfamida, rituximab, belimumab, 25 tacrolimus, rapamicina, micofenolato, mofetilo, interferonas, corticosteroides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona), ciclofofamidas, azatioprinas y sulfasalazinas; paracetamol, sustancias antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs) (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac, celecoxib, colchicina).

30 Para la terapia tumoral, se han de mencionar: inmunoterapia (por ejemplo, aldesleucina, alemtuzumab, basiliximab, catumaxomab, celmoleucina, denileucina-diftitox, eculizumab, edrecolomab, gemtuzumab, ibritumomab-tiuxetano, imiquimod, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, lenalidomida, lenograstim, mifamurtida, ofatumumab, oprelvequina, picibanilo, plerixafor, polisacárido K, sargramostim, sipuleucel-T, tasonermina, teceleucina, tocilizumab), sustancias antiproliferativas tales como, por ejemplo, pero no exclusivamente, amsacrina, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, bleomicina, busulfano, dactinomicina, docetaxel, epirubicina, peplomicina, 35 trastuzumab, rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, tositumomab, inhibidores de aromataza (por ejemplo, exemestano, fadrozol, formestano, letrozol, anastrozol, vorozol), antiestrógenos (por ejemplo, cloromadinona, fulvestrant, mepitiostano, tamoxifeno, toremifeno), estrógenos (por ejemplo, estradiol, fosfato de poliestradiol, raloxifeno), gestágenos (por ejemplo, medroxiprogesterona, megestrol), inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecano, topotecano), inhibidores de las topoisomerasas II (por ejemplo, amrubicina, daunorrubicina, 40 acetato de eliptinio, etopósido, idarrubicina, mitoxantrona, tenipósido), principios activos de microtúbulos (por ejemplo, cabazitaxel, eribulina, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, imetelstat), sustancias alquilantes e inhibidores de histona-desacetilasas (por ejemplo, bendamustina, carmustina, clorometina, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, lomustina, mitobronitol, mitolactol, nimustina, prednimustina, procarbazona, ranimustina, estreptozotocina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, trofosfamida, 45 vorinostat, romidepsina, panobinostat); sustancias que influyen sobre los procesos de la diferenciación celular tales como abarelix, aminoglutetimida, bexaroteno, inhibidores de MMP (peptidomiméticos, no peptidomiméticos y tetraciclinas tales como, por ejemplo, marimastat, BAY 12-9566, BMS-275291, clodronato, prinomastat, doxiciclina), inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus, zotarolimus), antimetabolitos (por ejemplo, clofarabina, doxifluridina, metotrexato, 5-fluoruracilo, cladribina, citarabina, fludarabina, mercaptopurina, metotrexat, 50 pemetrexed, raltitrexed, tegafur, tioguanina), compuestos de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, cisplatino, eptaplatino, lobaplatino, miriplatino, nedaplatino, oxaliplatino); compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab), compuestos antiandrogénicos (por ejemplo, bevacizumab, enzalutamida, flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona, acetato de ciproterona), inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, oprozomib, ONYX0914), agonistas y antagonistas de gonadoliberina (por ejemplo, abarelix, buserelina, desloreline, 55 ganirelix, goserelina, histrelina, triptorelina, degarelix, leuprorelina), inhibidores de la metionina aminopeptidasa (por ejemplo, derivados de bengamida, TNP-470, PPI-2458), inhibidores de heparanasa (por ejemplo, SST0001, PI-88); inhibidores contra proteína Ras genéticamente modificada (por ejemplo, inhibidores de la farnesil-transferasa como lonafarnib, tipifarnib), inhibidores de HSP90 (por ejemplo, derivados de geldamicina como 17-alilaminogeldanamicina, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), 17-DMAG, clorhidrato de retaspimicina, IPI-493, AUY922, BIIB028, STA-9090, 60 KW-2478), inhibidores de la proteína del husillo de quinesina (por ejemplo, SB715992, SB743921, pentamidina/cloropromazina), inhibidores de MEK (proteína quina quinasa activada por mitógeno) (por ejemplo,

Trametinib, BAY 86-9766 (Refametinib), AZD6244), inhibidores de quinasa (por ejemplo: sorafenib, regorafenib, lapatinib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib), inhibidores de la señal Hedgehog (por ejemplo, ciclopamina, vismodegib), inhibidor de BTK (tirosina quinasa de Bruton) (por ejemplo, ibrutinib), inhibidor de JAK/pan-JAK (Janus quinasa) (por ejemplo, SB-1578, baricitinib, tofacitinib, pacritinib, momelotinib, ruxolitinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348), inhibidor de PI3K (por ejemplo, BAY 1082439, BAY 80-6946 (copanlisib), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, idelalisib), inhibidor de SYK (tirosina quinasa del bazo) (por ejemplo, fostamatinib, excellair, PRT-062607), terapia génica con p53, bisfosfonatos (por ejemplo, etridronato, clodronato, tiludronato, pamidronato, ácido alendróico, ibandronato, risedronato, zoledronato). Para la combinación, también se han de mencionar como ilustrativos, pero no exclusivos, los siguientes principios activos: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, doxorubicina en combinación con estrona, vancristina, cloroambucilo, fludarabina, dexametasona, cladribina, prednisona, 131I-chTNT, abiraterona, aclarrubicina, alitretinoína, bisantreno, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carmofur, ácido clodróico, romiplostim, crisantaspasa, darbepoyetina-alfa, decitabina, denosumab, cloruro de dibrospidio, eltrombopag, endostatina, epitiostanol, epoyetina-alfa, filgrastim, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, glutoxim, diclorhidrato de histamina, hidroxycarbamida, Improsulfano, ixabepilona, lanreotido, lentinano, levamisol, lisurida, lonidamina, masoprocol, metiltestosterona, metoxsaleno, metilaminolevulinato, miltefosina, mitoguazona, mitomicina, mitotano, nelarabina, nimotuzumab, nitracrina, omeprazol, palifermina, panitumumab, pegaspargasa, PEG-epoyetina-beta (metoxi-PEG-epoyetina-beta), pegfilgrastim, Peg-interferón-alfa-2b, pentazocina, pentostatina, perfosfamida, pirarrubicina, plicamicina, poliglusam, porfímero sodio, pralatrexato, quinagolida, razoxano, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol de sodio, tamibaroteno, la combinación de tegafur y gimeracilo y oteracilo, testosterona, tetrofosmina, talidomida, timalfasina, trabectedina, tretinoína, trilostano, triptófano, ubenimex, vaporetida, microesferas de vidrio de itrio 90, zinostatina, estimalámero de zinostatina.

Para la terapia tumoral es también adecuada una combinación de una terapia no medicamentosa tal como la quimioterapia (por ejemplo, azacitidina, belotecano, enocitabina, melfalano, valrubicina, vinflunina, zorubicina), la radioterapia (por ejemplo, semillas de I-125, semillas de paladio 103, cloruro de radio 223) o la fototerapia (por ejemplo, temoporfin, talaporfin), que son acompañadas por un tratamiento medicamentoso con los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la invención o que después de la terminación de la terapia antitumoral medicamentosa tal como quimioterapia, radioterapia o fototerapia son completadas con los inhibidores de IRAK4 de acuerdo con la invención. Además de los principios activos mencionados, los inhibidores de IRAK4 también pueden combinarse con los siguientes principios activos:

principios activos para la terapia de Alzheimer como por ejemplo los inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina), NMDA (antagonistas de N-metil-D-aspartato) (por ejemplo, memantina); L-DOPA/carbidopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), inhibidores de COMT (catecol-O-metiltransferasa) (por ejemplo, entacapona), agonistas de dopamina (por ejemplo, ropinrol, pramipexol, bromocriptina), inhibidores de MAO-B (monoaminooxidasa-B) (por ejemplo, selegilina), anticolinérgicos (por ejemplo, trihexifenidilo) y antagonistas de NMDA (por ejemplo, amantadina) para el tratamiento del Parkinson; Beta-interferón (IFN-beta) (por ejemplo, IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® y Betaferon®), acetato de glatirámico, inmundoglobulina, nNatalizumab, fingolimod e inmunosupresores tales como mitoxantrona, azatioprina y ciclofosfamida para el tratamiento de la esclerosis múltiple, sustancias para el tratamiento de enfermedades pulmonares como por ejemplo Beta-2-Simpatomiméticos (por ejemplo, Salbutamol), anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirronio), metilxantina (por ejemplo, teofilina), antagonistas del receptor de leucotrieno (por ejemplo, Montelukast), inhibidores de PDE-4 (fosfodiesterasa Tipo 4) (por ejemplo, roflumilast), metotrexato, anticuerpos de IgE, azatioprina y ciclofosfamida, preparaciones que contienen cortisol, sustancias para el tratamiento de la osteoartritis tales como sustancias antiinflamatorias no esteroideas (NSAID). Además del metotrexato para las enfermedades reumatoideas como por ejemplo la artritis reumatoide, espondilartitis y artritis idiopática juvenil cabe mencionar fármacos para la terapia de células T (por ejemplo, rituximab, abatacept), las sustancias neutrótrofos tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo), los inhibidores de MAO (monoaminooxidasa), (por ejemplo, selegilina), interferones y agentes anticonvulsivos (por ejemplo, gabapentina); principios activos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como los beta-bloqueadores (por ejemplo, metoprolol), inhibidores de ACE (por ejemplo, benazeprilo), bloqueadores del receptor de angiotensina (por ejemplo, losartano, valsartano), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), bloqueadores de los canales de potasio (por ejemplo, nifedipina), estatinas (por ejemplo, simvastatina, fluvastatina); antidiabéticos como por ejemplo, metformina, glinidas (por ejemplo, nateglinida), inhibidores de DPP-4 (dipeptidil-peptidasa-4) (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina), inhibidores de SGLT2 (cotransportador 2 de sodio/glucosa)/gliflozina (por ejemplo, dapagliflozina, empagliflozina), incretínmiméticos (péptido insulínico independiente de hormona glucosa (GIP)- y péptido 1 similar a glucagón (GLP-1)-análogos/agonistas (por ejemplo, exenatida, liraglutida, lixisenatida), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbose, miglitol, voglibiosa) y sulfonilureas (por ejemplo, glibenclámda, tolbutamida), sensibilizadores a la insulina (por ejemplo, pioglitazona) e insulino terapia (por ejemplo, NPH-insulina, insulina lispro), sustancias para el tratamiento de una hipoglicemia para el tratamiento de diabetes y del síndrome metabólico, reductores de lípidos como por ejemplo los fibratos (por ejemplo, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, fenfibrozilo), derivados de ácido nicotínico (por ejemplo, ácido nicotínico/laropirant), ezetimib, estatinas (por ejemplo, simvastatina, fluvastatina), intercambiadores de aniones (por ejemplo, colestiramina, colestipol, colesvelam); principios activos como mesalazina, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato, bacterias probióticas (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, bifidobacterium longum, Escherichia

- coli nissle 1917), antibióticos como por ejemplo ciprofloxacina y metronidazol, antidiarreicos como por ejemplo loperamida o laxantes (bisacodilo) para el tratamiento de enfermedades intestinales crónicas e inflamatorias, inmunosupresores tales como glucocorticoides y sustancias antiinflamatorias no esteroideas y no esteroideas (NSAIDs), cortisona, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, belimumab, rituximab, ciclofosfamida para el tratamiento de lupus
- 5 eritematoso sistémico. Como ejemplo, pero sin limitación, los inhibidores de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus y ciclosporina), inhibidores de la división celular (por ejemplo, azatioprina, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, everolimus o sirolimus), rapamicina, basiliximab, daclizumab, anticuerpos anti-CD3, linfocitoglobulina anti T/globulina anti-linfocitos en caso de trasplante de órganos; análogos de vitamina D3 como por ejemplo calcipotriol, tacalcitol o calcitriol; ácido salicílico, urea, ciclosporina, metotrexato, efalizumab para enfermedades dermatológicas.
- 10 Además, deben mencionarse medicamentos que contienen por lo menos uno de los principios activos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos, en particular inhibidores de EP4 (inhibidores del receptor 4 de la prostaglandina E2), inhibidores de P2X3 (P2X Purinoceptor 3), inhibidores de PTGES (inhibidores de la prostaglandina E sintasa) o inhibidores de AKR1C₃ (inhibidores C₃ de la familia 1 de aldo-ceto reductasas), para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas.
- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o local. Para ello, se pueden aplicar de manera apropiada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.
- Para estas vías de aplicación, se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de aplicación apropiadas.
- 20 Para la aplicación oral, son apropiadas según el estado de la técnica las formas de aplicación que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de función rápida y/o modificados, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos y recubiertos, por ejemplo, con cubiertas resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insoluble, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se desintegran
- 25 rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- La aplicación parenteral puede ocurrir pasando por alto una etapa de resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incorporando una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral, son apropiadas como formas de aplicación,
- 30 por ejemplo, preparaciones inyectables y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.
- Para las demás vías de aplicación, son apropiadas, por ejemplo, las formas farmacéuticas inhalativas (por ejemplo, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales, sprays nasales; comprimidos de aplicación lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas
- 35 vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o stents.
- Se prefiere la aplicación oral o parenteral, en particular la aplicación oral.
- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de aplicación explicadas. Esto se puede realizar de una manera en sí conocida mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente
- 40 apropiados. Entre estos excipientes se cuentan, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o reticulantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido
- 45 ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.
- Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, con preferencia junto con uno o varios excipientes no tóxicos inertes farmacéuticamente apropiados, así como su uso con los fines antes mencionados.
- 50 En general, se mostró ventajoso administrar, en el caso de una aplicación parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, con preferencia, aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de la aplicación oral, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, con preferencia, de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con preferencia muy especial, 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.
- A pesar de que puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, para ser precisos, en
- 55 función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual con respecto al principio activo, el tipo de preparación y el momento o el intervalo en el que se produce la aplicación. Así, puede ser suficiente en algunos casos arreglarse con menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que, en otros casos, el límite superior

mencionado se debe superar. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable dividir las en varias dosis individuales durante el día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención.

- 5 Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son, siempre que no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de diluyentes y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se aclara por medio de los siguientes esquemas de síntesis.

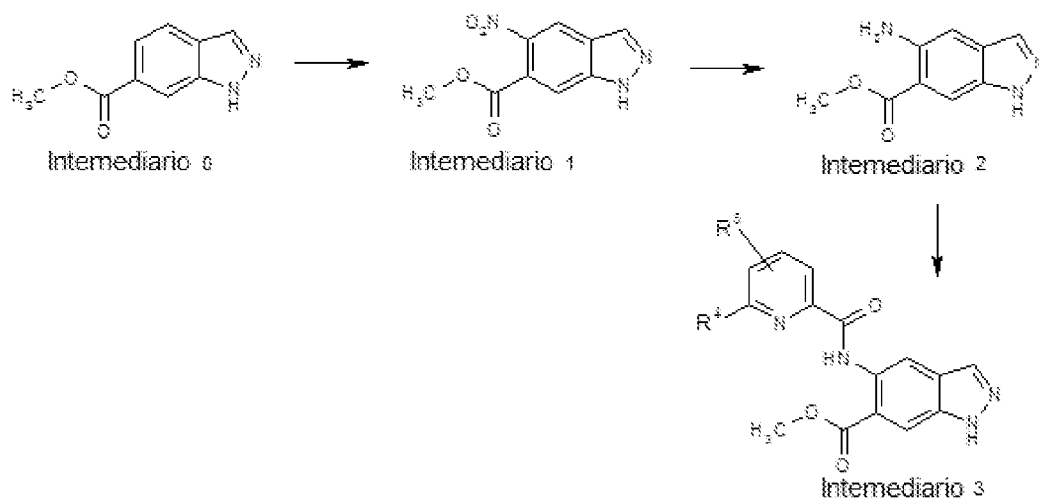
- 10 Como material de partida para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se usan ácidos carboxílicos (intermediario V3), que se pueden adquirir en comercios o que se pueden preparar por vías conocidas en la literatura o análogamente a vías conocidas en la literatura (ver, por ejemplo, European Journal of Organic Chemistry 2003, 8, 1559 - 1568, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38, 9, 2446 - 2458, Synthetic Communications 2012, 42, 658 - 666, Tetrahedron, 2004, 60, 51, 11869 - 11874) (ver, por ejemplo, Esquema de síntesis 1). Algunos ácidos
- 15 carboxílicos V3 se pueden preparar a partir de ésteres de ácidos carboxílicos (intermediario V2) por saponificación (comparar, por ejemplo, la reacción de 6-(hidroximetil)piridin-2-carboxilato de etilo con solución acuosa de hidróxido de sodio en metanol, documento WO 200411328) o -en el caso de que se trate de un éster *terc*-butilico- por reacción con un ácido como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético (comparar, por ejemplo, Dalton Transactions, 2014, 43, 19, 7176 - 7190). Los ácidos carboxílicos V3 también se pueden usar en forma de sus sales
- 20 de metal alcalino. La preparación de los intermediarios V2 eventualmente se puede producir a partir de los intermediarios V1, que como sustituyente X¹ llevan un cloro, bromo o yodo, por reacción en una atmósfera de monóxido de carbono eventualmente bajo sobrepresión en presencia de un ligando de fosfina como, por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, un compuesto de paladio como, por ejemplo, acetato de paladio (II) y una base como, por ejemplo, trietilamina con adición de etanol o metanol en un disolvente como, por ejemplo, dimetilsulfóxido (para
- 25 procedimientos de preparación, comparar, por ejemplo, los documentos WO 2012112743, WO 2005082866, Chemical Communications (Cambridge, Inglaterra), 2003, 15, 1948 - 1949, documento WO 200661715). Los intermediarios V1 se pueden obtener en comercios o se pueden preparar por vías conocidas en la literatura. Los procedimientos de preparación de ejemplo se enumeran en el documento WO 2012061926, European Journal of Organic Chemistry, 2002, 2, 327 - 330, Synthesis, 2004, 10, 1619 - 1624, Journal of the American Chemical
- 30 Society, 2013, 135, 32, 12122 - 12134, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 16, 4039 - 4043, US 2007185058, WO 2009117421.

X¹ es cloro, bromo o yodo.

R^d es metilo, etilo, bencilo o *terc*-butilo.

R⁴, R⁵ tienen las definiciones descritas en la fórmula general (I).

- 35 El 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 2) se puede obtener a partir de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 0) de acuerdo con el Esquema de síntesis 2 por nitración y reducción del grupo nitro del intermediario 1 por hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón análogamente al documento WO 2008/001883. Para la preparación de los intermediarios 3 a partir del intermediario 2, se pueden usar distintos reactivos de
- 40 acoplamiento conocidos en la literatura (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.3 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, capítulo 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). A modo de ejemplo, se pueden usar clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en combinación con hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt, documento WO 2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093), tetrafluoroborato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)-N,N-dimetilmetaniminio (TBTU, CAS 125700-67-6), hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio (HATU, CAS 148893-10-1), anhídrido de ácido propanfosfónico (como solución en acetato de etilo o DMF, CAS68957-94-8) o di-1H-imidazol-1-ilmetanona (CDI) como reactivos de acoplamiento, en donde en cada caso a la mezcla de reacción se añade otra base como trietilamina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. Se prefiere el uso
- 45 de TBTU y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en THF.



Esquema de síntesis 2

Los sustituyentes R^4 , R^5 tienen las definiciones indicadas en la fórmula general (I).

- 5 A partir de los intermediarios 3, se pueden preparar derivados de indazol 2-sustituidos (intermediarios 4) (ver el Esquema de síntesis 3). Para ello, se tienen en cuenta reacciones con cloruros de alquilo, bromuros de alquilo, yoduros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo opcionalmente sustituidos. Los haluros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo utilizados se pueden obtener en comercios o se pueden preparar análogamente a las vías conocidas en la literatura (para la preparación de 4-metilbencensulfonatos de alquilo se ha de mencionar, por ejemplo, la reacción de un correspondiente alcohol con cloruro de 4-metilbencensulfonilo en presencia de trietilamina o piridina, ver, por ejemplo, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 12 4277 - 4294). Opcionalmente, al usar cloruros de alquilo o bromuros de alquilo, se puede añadir otro yoduro de metal alcalino como yoduro de potasio o yoduro de sodio. Como bases se pueden usar, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio. En caso de haluros de alquilo reactivos, también se puede usar en algunos casos N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina. Como disolventes se tienen en cuenta, por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ona, DMF, DMSO o THF. Opcionalmente, los haluros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo utilizados pueden presentar grupos funcionales que, con anterioridad, fueron protegidos opcionalmente con un grupo protector (comparar también P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541). Si, por ejemplo, se usan haluros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo que presentan uno o varios grupos hidroxilo, estos grupos hidroxilo pueden estar protegidos opcionalmente por un grupo *tert*-butil(dimetil)sililo o un grupo protector con contenido de silicio similar habitual para el experto. Alternativamente, los grupos hidroxilo también pueden estar protegidos con el grupo tetrahidro-2H-pirano (grupo THP) o con el grupo acetilo o benzoílo. Los grupos protectores tales se pueden separar luego después de la síntesis del intermediario 4, pero también después de la síntesis de (I). Si, por ejemplo, se usa un grupo *tert*-butil(dimetil)sililo como grupo protector, así se puede separar usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, THF. Un grupo protector de THP se puede separar, por ejemplo, usando ácido 4-metilbencensulfónico (eventualmente como monohidrato). Los grupos acetilo o grupos benzoílo se pueden separar por tratamiento con lejía de sosa acuosa.
- 10
- 15
- 20
- 25

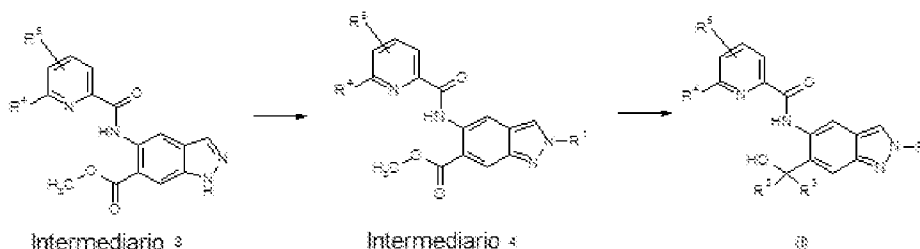
Opcionalmente, los haluros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo utilizados pueden contener grupos funcionales que se pueden hacer reaccionar por medio de reacciones de oxidación o reducción conocidas por el experto (comparar, por ejemplo, *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag). Si, por ejemplo, se trata en el caso del grupo funcional de un grupo sulfuro, entonces se puede oxidar por medio de procedimientos conocidos en la literatura en un grupo sulfóxido o sulfona. Si se trata de un grupo sulfóxido, asimismo se puede oxidar en un grupo sulfona. A modo de ejemplo, se puede usar para estas etapas de oxidación ácido 3-cloroperbenzoico (CAS 937-14-4) (comparar para ello, por ejemplo, también el documento US201094000 para la oxidación de un derivado de 2-(metilsulfonil)etil-1H-pirazol en un derivado de 2-(metilsulfonil)etil-1H-pirazol y la oxidación de otro derivado de 2-(metilsulfonil)etil-1H-pirazol en un derivado de 2-(metilsulfonil)etil-1H-pirazol). Si los haluros o tosيلات de alquilo contienen un grupo cero, entonces se pueden reducir por procedimientos de reducción conocidos por el experto en la técnica (comparar, por ejemplo, *Chemische Berichte*, 1980, 113, 1907 - 1920 para el uso de borhidruro de sodio). Estas etapas de oxidación o reducción se pueden producir después de la síntesis del intermediario 4, pero también después de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I). Alternativamente, la preparación del intermediario 4 se puede llevar a cabo por reacción de Mitsunobu (ver, por ejemplo, K. C. K. Swami et. al. *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551 - 2651) del intermediario 3 con opcionalmente alcoholes de alquilo sustituidos. Se pueden usar distintas fosfinas tales como trifenilfosfina, tributilfosfina o 1,2-difenilfosfinoetano en combinación con éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (CAS 2446-83-5) u otros derivados de diazeno conocidos de la literatura (K. C. K. Swami et. al. *Chem.*

30

35

40

Rev. 2009, 109, 2551 - 2651). Se prefiere el uso de trifenilfosfina y éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico. Si el alcohol de alquilo lleva un grupo funcional, entonces se pueden usar conocidas estrategias de grupos protectores - como en las reacciones antes mencionadas con haluros de alquilo- (otras indicaciones se han de extraer de P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, ISBN: 9780471697541) así como -tal como en las reacciones antes mencionadas con haluros de alquilo- etapas de oxidación o reducción según la síntesis del intermediario 4, pero también después de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I). A partir de intermediario 4 se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (I) siguiente con el significado de R^2 y R^3 = alquilo C_1-C_6 (en donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado), mediante una reacción de Grignard (comparar, por ejemplo, la reacción de un derivado de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo con bromuro de metilmagnesio en el documento EP 2489663). Para la reacción de Grignard, se pueden usar haluros de alquilmagnesio. Se prefieren especialmente cloruro de metilmagnesio o bromuro de metilmagnesio en THF o éter dietílico o también en mezclas de THF y éter dietílico. Alternativamente, a partir del intermediario 4 se pueden obtener compuestos de la fórmula general (I) según la invención con el significado de R^2 y R^3 = alquilo C_1-C_6 (en donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado), mediante una reacción con un reactivo de alquil-litio (comparar, por ejemplo, la reacción de un derivado de 2-amino-4-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-7-carboxilato de metilo con isopropil-litio o terc-butil-litio, documento WO2006116412). A partir del intermediario 4 se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (I) siguiente con el significado de R^2 = H y R^3 = H por reducción con anhídrido de litio y aluminio en THF, borhidruro de litio en THF o borhidruro de sodio en THF opcionalmente con adición de metanol o mezclas de borhidruro de litio y borhidruro de sodio.



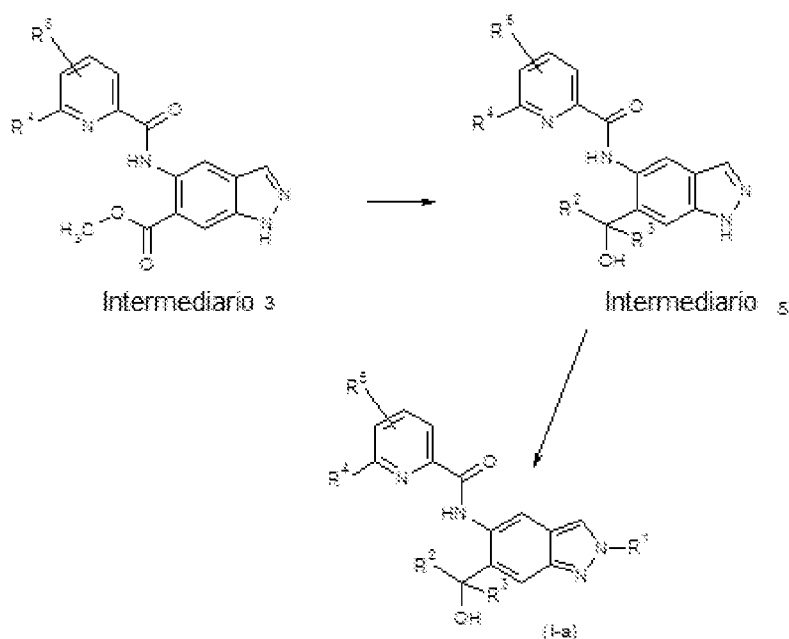
Esquema de síntesis 3

Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 tienen las definiciones indicadas en la fórmula general (I).

A partir del intermediario 3 se puede obtener el intermediario 5 con el significado de R^2 y R^3 = alquilo C_1-C_6 (en donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado) por medio de una reacción de Grignard (ver el Esquema de síntesis 4). Para ello se pueden usar haluros de alquilmagnesio apropiados tales como, por ejemplo, cloruro de metilmagnesio o bromuro de metilmagnesio en THF o en éter dietílico o también en mezclas de THF y éter dietílico.

A partir del intermediario 5 se puede preparar luego una cantidad parcial (I-a) con el significado R^2 y R^3 = alquilo C_1-C_6 (en donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado) de los compuestos de acuerdo con la invención (I). Para ello se tienen en cuenta análogamente al Esquema de síntesis 3 (preparación del intermediario 3) reacciones del intermediario 5 con cloruros de alquilo, bromuros de alquilo, yoduros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo opcionalmente sustituidos. Se pueden usar estrategias de grupos protectores análogamente a las descritas en el Esquema de síntesis 3. Alternativamente se puede usar para la preparación de una cantidad parcial (I-a) con el significado R^2 y R^3 = alquilo C_1-C_6 (en donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado) de los compuestos de acuerdo con la invención (I) la reacción de Mitsunobu del intermediario 5 con alcoholes de alquilo opcionalmente sustituidos (análogamente al Esquema de síntesis 3).

Si R^1 de los compuestos de la fórmula (I-a) contiene un grupo funcional apropiado, entonces se pueden usar luego opcionalmente por analogía al Esquema de síntesis 3 reacciones de oxidación o reducción para la preparación de otros compuestos de acuerdo con la invención.



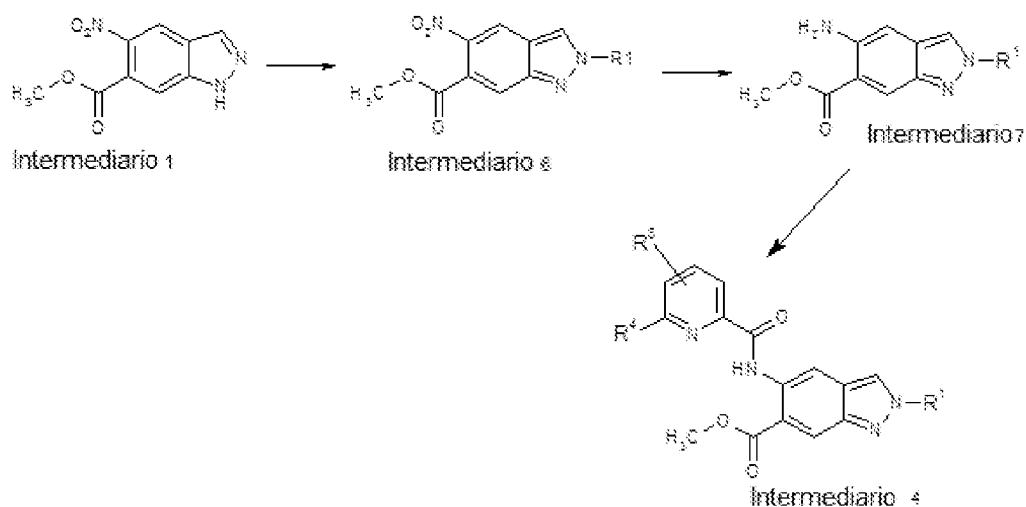
Esquema de síntesis 4

Los sustituyentes R^1 , R^4 , R^5 tienen las definiciones indicadas en la fórmula general (I). R^2 y R^3 tienen siempre el mismo significado y representan al mismo tiempo alquilo C_1-C_6 .

A partir del intermediario 1 se puede preparar el intermediario 4 de modo alternativo (ver el Esquema de síntesis 5). Primero se hace reaccionar el intermediario 1 con procedimientos descritos como en el Esquema de síntesis 3 (preparación del intermediario 4 a partir del intermediario 3) en el intermediario 6.

El intermediario 6 se puede hacer reaccionar luego por reducción del grupo nitro en el intermediario 7. A modo de ejemplo, el grupo nitro se puede reducir con paladio sobre carbón bajo una atmósfera de hidrógeno (comparar, por ejemplo, el documento WO2013174744 para la reducción de 6-isopropoxi-5-nitro-1H-indazol en 6-isopropoxi-1H-indazol-5-amina) o usando hierro y cloruro de amonio en agua y etanol (ver, por ejemplo, también el Journal of the Chemical Society, 1955, 2412 -2419), o por uso de cloruro de estaño (II) (CAS 7772-99-8). El uso de hierro y cloruro de amonio en agua y etanol se prefiere. La preparación del intermediario 4 a partir del intermediario 7 se puede realizar análogamente al Esquema de síntesis 2 (preparación del intermediario 3 a partir del intermediario 2).

Como se describe en el Esquema de síntesis 3, se pueden usar opcionalmente también en el Esquema de síntesis 5 estrategias de grupos protectores. Opcionalmente se pueden realizar de forma adicional a partir del intermediario 6 o bien del intermediario 7 como se describe en el Esquema de síntesis 3 reacciones de oxidación o reducción conocidas por el experto (comparar, por ejemplo, *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag).



Esquema de síntesis 5

Los sustituyentes R^1 , R^4 , R^5 tienen las definiciones indicadas en la fórmula general (I).

5 Síntesis de los compuestos de ejemplo

Abreviaturas y explicaciones

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
TA	temperatura ambiente
d. t.	de la teoría
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
h	hora(s)
HCOOH	ácido fórmico
MeCN	acetonitrilo
min	minuto(s)
UPLC	cromatografía líquida de ultraalta resolución
DAD	detector de disposición de diodos
ELSD	detector de dispersión de luz de evaporación
ESI	ionización por pulverización de electrones
SQD	detector simple cuadrupolar
KPG	equipo de vidrio de precisión nuclear
NH ₃	amoníaco

El término *solución de cloruro de sodio* significa una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

La denominación química de los intermediarios y ejemplos se preparó usando el software de ACD / LABS (Batch Version 12.01.).

Métodos

En algunos casos, se analizaron los compuestos de acuerdo con la invención, así como sus precursores y/o intermediarios mediante LC-MS:

Método A1: UPLC (MeCN-HCOOH):

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,1% en vol. de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C.; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z; ELSD.

Método A2: UPLC (MeCN-NH₃):

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,2% en vol. de amoníaco (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z; ELSD.

Método A3: (LC-MS)

Instrumento: Agilent 1290 Infinity LC; columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,05% en vol. de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en vol. de ácido fórmico; gradiente: 0-1,7 min 2-90% de B, 1,7-2,0 min 90% de B; flujo 1,2 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 190-390 nm; MS: Agilent TOF 6230.

Método A4: (LC-MS)

Instrumento: Waters Acquity; columna: Kinetex (fenomenex), 50x2 mm; eluyente A: agua + 0,05% en vol. de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05% en vol. de ácido fórmico; gradiente: 0-1,9 min 1-99% de B, 1,9-2,1 min 99% de B; flujo 1,5 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 0,5 µl; barrido DAD: 200 -400 nm.

En algunos casos, se purificaron los compuestos de acuerdo con la invención así como sus precursores y/o intermediarios con los siguientes procedimientos de HPLC preparativa ilustrativos:

Método P1: Sistema: sistema de autopurificación Waters: bomba 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; columna: XBrigde C₁₈ 5µm 100x30 mm; eluyente: A: agua + 0,1% en vol. de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-8 min 10-100% de B, 8-10 min 100% de B; flujo: 50 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; solución: Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml DMSO o. DMF; inyección: 1 x 2,5 ml; detección: intervalo de barrido DAD 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z.

Método P2: Sistema: sistema de autopurificación Waters: bomba 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100; columna: XBrigde C₁₈ 5µm 100x30 mm; eluyente: A: agua + 0,2% en vol. de amoníaco (32%), eluyente B: metanol; gradiente: 0-8 min 30-70% de B; flujo: 50 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; detección: intervalo de barrido DAD 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z; ELSD.

Método P3: Sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, recolector de fracciones: LABOCOL Vario-4000, detector UV: Knauer UVD 2,1S; columna: XBrigde C₁₈ 5µm 100x30 mm; eluyente A: agua + 0,2% en vol. de amoníaco (25%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1 min 15% de B, 1-6,3 min 15-55% de B, 6,3-6,4min 55-100% de B, 6,4-7,4min 100% de B; flujo: 60 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; solución: Máx. 250 mg / 2 ml de DMSO; inyección: 2 x 2mL; detección: UV 218 nm; Software: SCPA PrepCon5.

Método P4: Sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, recolector de fracciones: LABOCOL Vario-4000, detector UV: Knauer UVD 2,1S; columna: Chromatorex RP C₁₈ 10µm 125x30 mm, eluyente: A: agua + 0,1% en vol. de ácido fórmico, eluyente B: Acetonitrilo; gradiente: 0 - 15 min 65 - 100% de B; flujo: 60 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; solución: Máx. 250 mg / 2 ml de DMSO; inyección: 2 x 2mL; detección: UV 254 nm; Software: SCPA PrepCon5.

Método P5: Sistema: Sepiatec: Prep SFC₁₀0, columna: Chiralpak IA 5µm 250x20 mm; eluyente A: dióxido de carbono, eluyente B: etanol; gradiente: isocrático 20% de B; flujo: 80 ml/min; temperatura: 40 °C; solución: Máx. 250 mg / 2 ml de DMSO; inyección: 5 x 0,4 ml detección: UV 254 nm.

Método P6: Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; columna: Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm; eluyente A: hexano, eluyente B: etanol; gradiente: isocrático 30% de B; flujo: 25 ml/min; temperatura: 25 °C; solución: 187 mg / 8 ml de etanol/metanol; inyección: 8 x 1,0 ml detección: UV 280 nm.

Método P7: Sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, recolector de fracciones: LABOCOL Vario-4000, detector UV: Knauer UVD 2,1S; columna: XBrigde C₁₈ 5µm 100x30 mm; eluyente A: agua + 0,1% en vol. de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3min: 65% de B isocrático, 3-13min: 65-100% de B; flujo: 60ml/min; temperatura: temperatura ambiente; solución: Max. 250 mg / 2mL DMSO; inyección: 2 x 2mL; detección: UV 254 nm.

Método P8: Sistema: Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; columna: Chiralpak IF 5µm 250x20 mm; eluyente A: etanol, eluyente B: metanol; gradiente: isocrático 50% de B; flujo: 25 ml/min; temperatura: 25 °C; solución: 600 mg / 7 ml de N,N-dimetilformamida; inyección: 10 x 0,7 ml detección: UV 254 nm

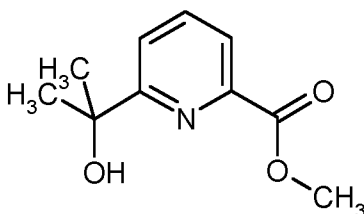
En algunos casos, la purificación de mezclas de sustancias se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Para la preparación de algunos de los compuestos de acuerdo con la invención así como sus precursores y/o intermediarios, se realizó una purificación por cromatografía en columna (cromatografía flash) en gel de sílice usando equipos Isolera® de la empresa Biotage. En este caso, se usaron cartuchos de la empresa Biotage como, por ejemplo, el cartucho "SNAP cartridge, KP_SIL" de distinto tamaño, así como cartuchos "Interchim Puriflash Silica HP 15UM flash column" de la empresa Interchim de distinto tamaño.

Compuestos de partida

Intermediario V2-1

6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-carboxilato de metilo

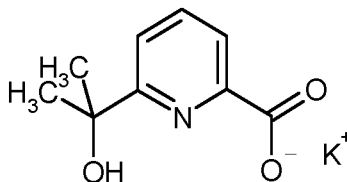


2,00 g (9,26 mmol) de 2-(6-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (CAS 638218-78-7) se disolvieron en 20 ml de metanol y 20 ml de DMSO. Luego se añadieron 250 mg de 1,3-bis(difenilfosfina)-propano, 130 mg de acetato de paladio (II) y 3 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se enjuagó a temperatura ambiente tres veces con monóxido de carbono y se agitó bajo 13 bar de atmósfera de monóxido de carbono durante 30 min. Se retiró la atmósfera de monóxido de carbono por aplicación de un vacío y se agitó bajo 14 bar de atmósfera de monóxido de carbono a 100 °C durante 24 h. Se relajó el autoclave, se mezcló la mezcla de reacción con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, solución de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro repelente de agua y se concentró. Se obtuvieron 1,60 g de un producto crudo.

UPLC-MS (procedimiento A1): R_t = 0,76 min (detector UV: TIC), masa hallada 195,00.

Intermediario V3-1

6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-carboxilato de potasio

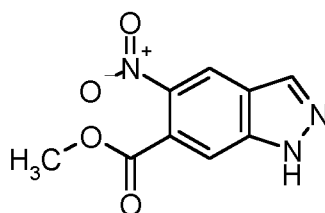


1,60 g del producto crudo intermediario 0-1 se dispusieron en 15 ml de metanol, se añadieron 0,74 g de hidróxido de potasio y se agitó durante 16,5 h a 50 °C. Después de concentrar, se obtuvieron 2,1 g de un residuo, que se usó sin ulterior purificación.

UPLC-MS (procedimiento A1): R_t = 0,47 min (detector UV: TIC), masa hallada 181,00.

Intermediario 1-1

5-nitro-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



4,60 g (26,1 mmol) de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (CAS N.º: 170487-40-8) se disolvieron en 120 ml de ácido sulfúrico (al 96%) y se enfriaron en un matraz de tres bocas con agitador KPG, embudo de goteo y termómetro interno hasta -15 °C. A esta solución se añadió gota a gota en un lapso de 15 min el ácido nitrante previamente preparado y enfriado (10 ml de ácido sulfúrico al 96% en 5 ml de ácido nítrico al 65%). Después de terminar la adición gota a gota, se agitó luego durante 1 h (temperatura interna a -13 °C). La mezcla de reacción se vertió en hielo, el precipitado se filtró por succión, se lavó con agua y se secó en el armario de secado a 50 °C al vacío. Se obtuvieron 5,49 g del compuesto del título.

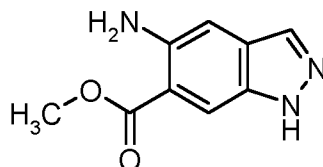
UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 0,75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 222(M+H)^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,87 (s, 3 H), 7,96 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 13,98 (s. a., 1 H).

Intermediario 2-1

5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

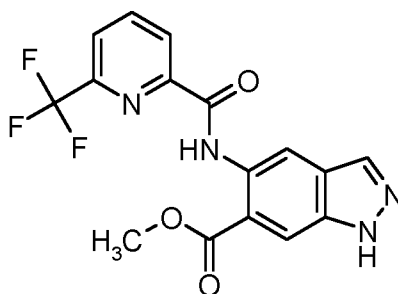


4,40 g (19,8 mmol) de 5-nitro-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 1-1) se disolvieron en 236 ml de metanol y se hidrogenaron con 1,06 g (0,99 mmol) de paladio sobre carbón activado durante 3 h a 25 °C a presión normal de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el filtro se lavó con metanol y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 3,53 g del compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,85 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,79 - 7,91 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 12,84 (s. a., 1 H).

Intermediario 3-1

5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



4,95 g (25,9 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico se dispusieron en 45 ml de THF. Se añadieron 9,07 g (28,2 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio y 4,92 ml (28,2 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y se agitó durante 30 min a 25 °C. Luego se añadieron 4,50 g (23,5 mmol) de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 2-1) y se agitaron durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró

por succión a través de un filtro de membrana y el sólido se lavó con THF y con agua y se secó durante la noche en el armario de secado. Se obtuvieron 7,60 g del compuesto del título.

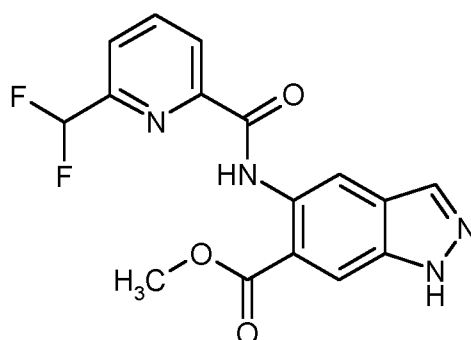
UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 1,16$ min

MS (ESIpos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,97 (s, 3 H), 8,13 - 8,27 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,33 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 13,44 (s, 1 H).

Intermediario 3-2

5-({[6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



10

2,85 g (23,5 mmol) de ácido 6-(difluorometil)piridin-2-carboxílico se dispusieron en 30 ml de THF. Se añadieron 6,05 g (18,8 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 3,3 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadieron 3,00 g (15,7 mmol) de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua, el precipitado se filtró por succión y se lavó varias veces con agua y diclorometano. Se obtuvieron 1,53 g (27% d. t.) del compuesto del título. Se separaron las fases del filtrado, se concentró la fase orgánica, se mezcló con un poco de diclorometano, se suspendió en baño de ultrasonido y se filtró el precipitado. Se obtuvieron otros 1,03 g del compuesto del título.

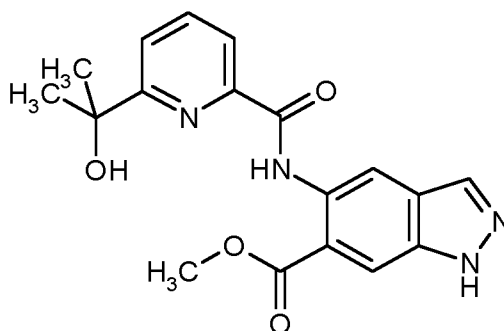
15

1H-RMN (primera fracción de producto, 300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,99 (s, 3H), 7,09 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,21 - 8,40 (m, 4H), 9,14 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).

20

Intermediario 3-3

5-({[6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



25

2,10 g de 6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-carboxilato de potasio (intermediario V3-1) se dispusieron en 15 ml de THF. Se añadieron 3,69 g (11,5 mmol) tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 2,00 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 1,83 g (9,58 mmol) de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 2-1) y se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. Se mezcló con agua y acetato de etilo, se filtró el sólido no disuelto, se separaron las fases del filtrado, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro que repele el agua, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo).

30

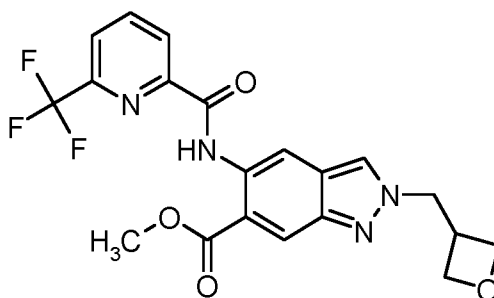
Después de separar los disolventes, se obtuvieron 1,56 g del compuesto del título en forma de espuma amarilla.

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,00$ min (detector UV: TIC Smooth), masa hallada 354,00.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,63 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,23(s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 13,41 (s.a., 1H).

5 Intermediario 4-1

2-(oxetan-3-ilmetil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



1,00 g (2,66 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de etilo (intermediario 3-1) se disolvió en 10 ml de DMF y después de añadir 1,10 g (7,99 mmol) de carbonato de potasio y 221 mg (1,33 mmol) de yoduro de potasio, se agitó durante 30 min a 25 °C. Se obtuvieron 603 mg (3,99 mmol) de 3-bromometil-oxetano y se agitaron durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. Se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 260 mg del compuesto del título.

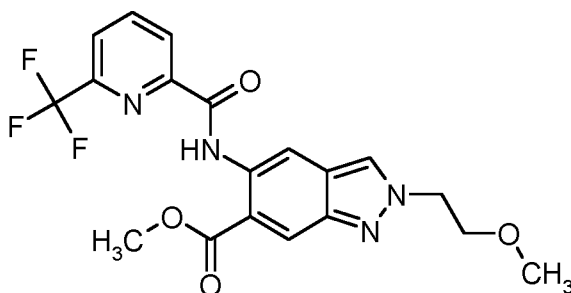
UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 1,24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 435(M+H)^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,49 - 3,64 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,49 (t, 2 H), 4,68 (dd, 2 H), 4,81 (d, 2 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,35 - 8,41 (m, 1 H), 8,43 - 8,49 (m, 2 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

20 Intermediario 4-2

2-(2-metoxietil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



1,00 g (2,75 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-1) se disolvieron en 5 ml de DMF y se mezclaron bajo agitación con 387 μl (4,12 mmol) de éter 2-bromoetil-metílico, 1,14 g (8,23 mmol) de carbonato de potasio y 228 mg (1,37 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 25 °C, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título.

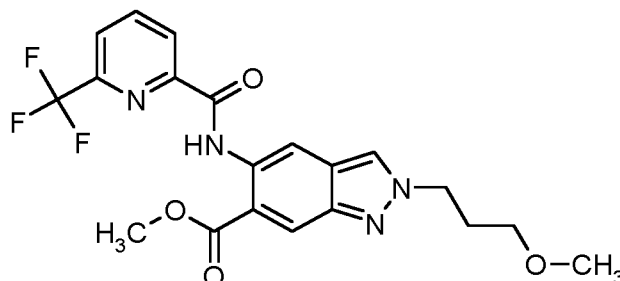
UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 423 (M+H)^+$

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,24 (s, 3 H), 3,86 (t, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,65 (t, 2 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,43 - 8,51 (m, 2 H), 8,52 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

Intermediario 4-3

2-(3-metoxipropil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



5

1,00 g (2,75 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-1) se disolvió en 5 ml de DMF y se mezcló bajo agitación con 460 µl (4,12 mmol) de 1-bromo-3-metoxipropano, 1,14 g (8,23 mmol) de carbonato de potasio y 228 mg (1,37 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a 25 °C, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título.

10

UPLC-MS (procedimiento A1): R_t = 1,29 min

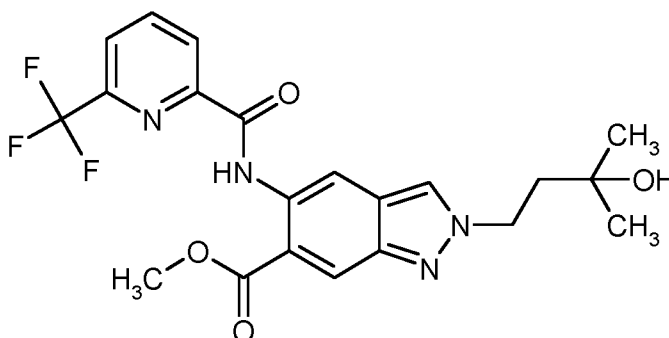
MS (ESIpos): m/z = 437 (M+H)⁺

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,17 (quin, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,33 - 3,36 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,53 (t, 2 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,45 - 8,49 (m, 2 H), 8,54 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 12,54 (s, 1 H).

Intermediario 4-4

2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo

Método de preparación 1



20

930 mg (2,55 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-1), 1,06 g de carbonato de potasio y 212 mg de yoduro de potasio se dispusieron en 9 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 15 min. Luego se añadieron 0,62 ml de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y se agitó a 60 °C durante 16 h. Se mezcló con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y se lavó tres veces con solución saturada de cloruro de sodio, se filtró y se concentró. Después de cromatografiar en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se obtuvieron 424 mg del compuesto del título.

25

UPLC-MS (procedimiento A2): R_t = 1,21 min (UV detector: TIC), masa hallada 450,00.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 (s, 6 H) 2,02 - 2,11 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 4,51 - 4,60 (m, 3 H) 8,20 (dd, J=7,83, 1,01 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,45 (s, 2 H) 8,55 (d, J=0,76 Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 12,52 (s, 1 H)

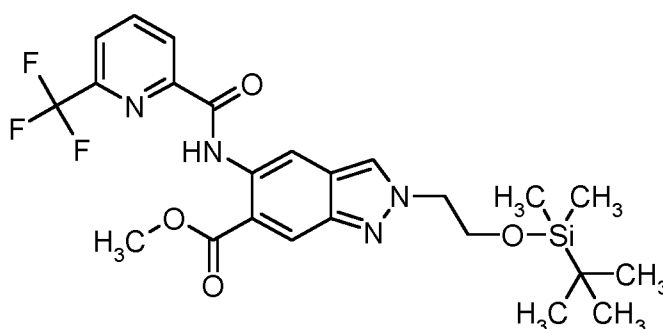
Método de preparación 2

1,95 g (7,03 mmol) de 5-amino-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 7-1) se dispusieron en 30 ml de THF. Se añadieron 1,48 g (7,73 mmol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico, 2,71 g (8,44 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 1,47 ml (8,44 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y se agitó durante 20,5 h a 25 °C. Se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se separó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 2,79 g del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,23$ min (detector UV: TIC), masa hallada 450,00

Intermediario 4-5

2-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etil)-5-{{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino}-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



1,00 g (2,66 mmol, 97%) de 5-{{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-1) se dispusieron en 50 ml de DMF, se mezclaron bajo agitación con 1,10 g (7,99 mmol) de carbonato de potasio y 221 mg (1,33 mmol) de yoduro de potasio y se agitaron durante 30 min a 25 °C. Luego se añadieron 857 μ l (3,99 mmol) de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano y se agitaron durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 400 mg del compuesto del título.

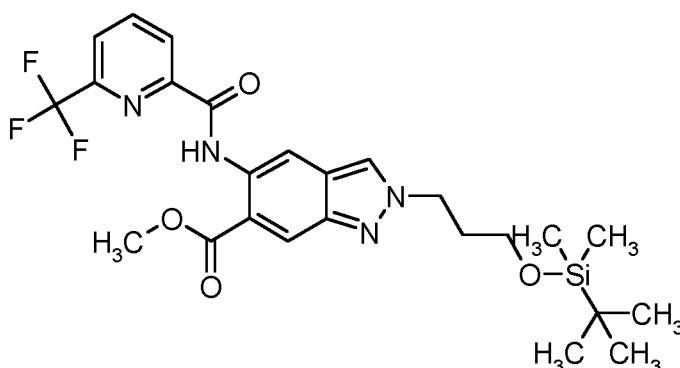
UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,58$ min

MS (ESIpos): $m/z = 523(M+H)^+$

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0,18 - -0,13 (m, 6 H), 0,74 (s, 9 H), 3,96 (s, 3 H), 4,08 (t, 2 H), 4,57 (t, 2 H), 8,15 - 8,25 (m, 1 H), 8,32 - 8,43 (m, 1 H), 8,43 - 8,52 (m, 3 H), 9,07 (s, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

Intermediario 4-6

2-(3-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}propil)-5-{{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino}-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



Análogamente al intermediario 4-5, se disolvió 1,00 g (2,75 mmol) de 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-1) en 10 ml de DMF, se mezclaron bajo agitación con 1,14 g (8,24 mmol) de carbonato de potasio y 228 mg (1,37 mmol) de yoduro de potasio y se agitaron durante 30 min a 25 °C. Luego se añadieron 1,04 g (4,12 mmol) de (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano y se agitaron durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrante se lavó con acetato de etilo. Se dividió entre agua y acetato de etilo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. Después de la purificación del residuo por HPLC preparativa, se obtuvieron 428 mg del compuesto del título.

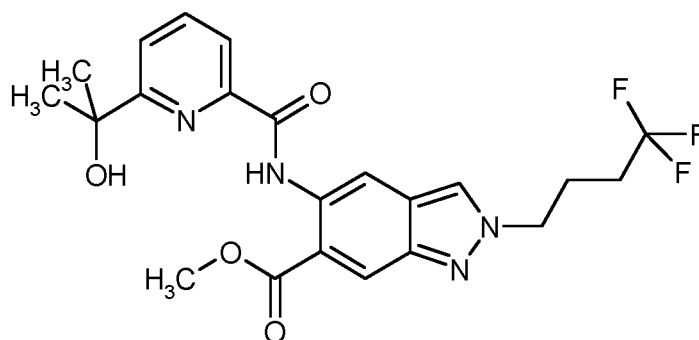
UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,63$ min

MS (ESIpos): $m/z = 537(M+H)^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0,02 - 0,06 (m, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 2,14 (quin, 2 H), 3,62 (t, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,54 (t, 2 H), 8,20 (d, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,43 - 8,48 (m, 3 H), 8,49 - 8,53 (m, 1 H), 9,06 (s, 1 H).

Intermediario 4-7

5-({[6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo

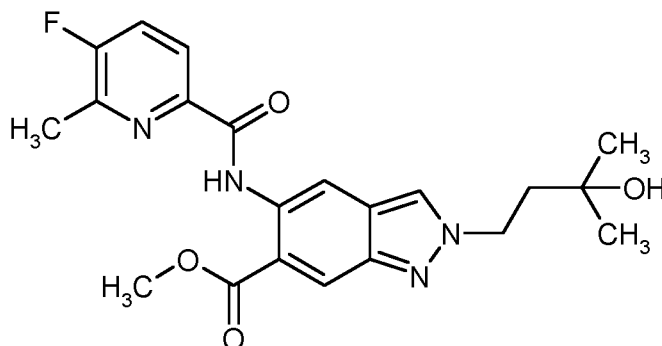


300 mg (0,80 mmol) de 5-({[6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-3) se dispusieron en 4,5 ml de DMF. Se añadieron 287 mg (1,21 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano y 333 mg de carbonato de potasio y se agitaron a 100 °C durante 23 h. Se añadieron agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 72 mg del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,26$ min (detector UV: TIC), masa hallada 464,17.

Intermediario 4-8

5-({[5-fluoro-6-metilpiridin-2-il]carbonil}amino)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo

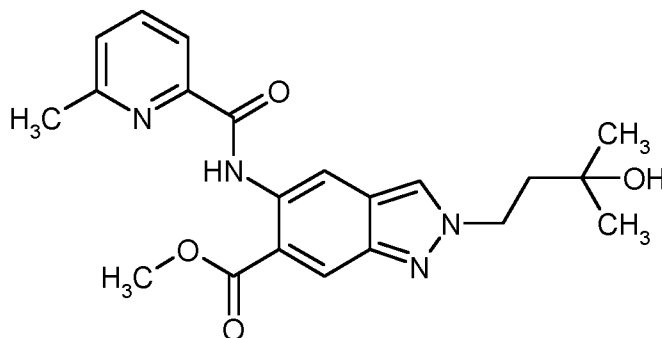


195 mg (0,46 mmol) de 5-amino-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 7-1) se hicieron reaccionar con 78 mg (0,50 mmol) de ácido 5-fluoro-6-metilpiridin-2-carboxílico análogamente al intermediario 4-4 (Método de preparación 2) en 19,5 h. Se obtuvieron 228 mg de un producto crudo después de una elaboración acuosa análoga.

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,20$ min (detector UV: TIC), masa hallada 414,00.

Intermediario 4-9

2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



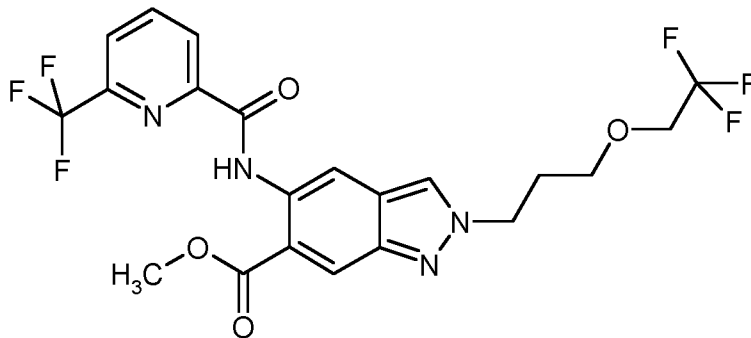
5

195 mg (0,45 mmol) de 5-amino-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 7-1) se hicieron reaccionar con 70 mg (0,50 mmol) de ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico análogamente a la preparación del intermediario 4-4 (Método de preparación 2) en 19,5 h. Se obtuvieron 278 mg del compuesto del título en forma de producto crudo después de una elaboración acuosa análoga.

10 UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,14$ min (detector UV: TIC), masa hallada 396,00.

Intermediario 4-10

2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



15

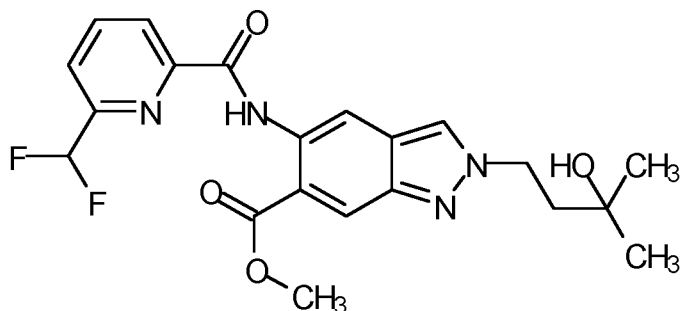
Una mezcla de 250 mg (0,58 mmol) de 5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-1), 193 mg (0,88 mmol) de éter 3-bromopropil-2,2,2-trifluoroetílico, 242 mg carbonato de potasio y 145 mg de yoduro de potasio en 3 ml de DMF se agitó durante 20 h a 100 °C. Se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio y se concentró. Después de purificar por HPLC preparativa se obtuvieron 52 mg del compuesto del título.

20

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,39$ min (detector UV: TIC), masa hallada 504,12.

Intermediario 4-11

5-[[6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



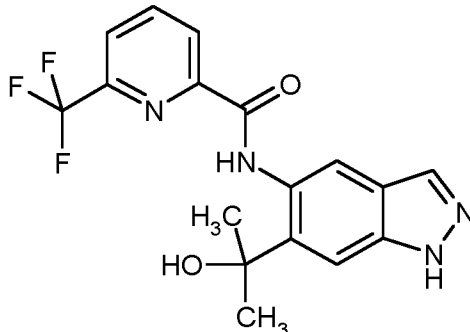
2,00 g de 5-amino-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 7-1) se dispusieron en 40 ml de THF. Se añadieron 1,50 g de ácido 6-(difluorometil)piridin-2-carboxílico, 2,78 g de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, número CAS 125700-67-6) y 1,5 ml de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de cloruro de sodio y se filtraron mediante un filtro repelente de agua. Se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 3,05 g del compuesto del título en forma de sólido amarillo.

UPLC-MS (procedimiento A1): Rt = 1,15 min (detector UV: TIC), masa hallada 432,00.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 (s, 6H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,52 - 4,60 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 2H), 8,44 - 8,47 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Intermediario 5-1

N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

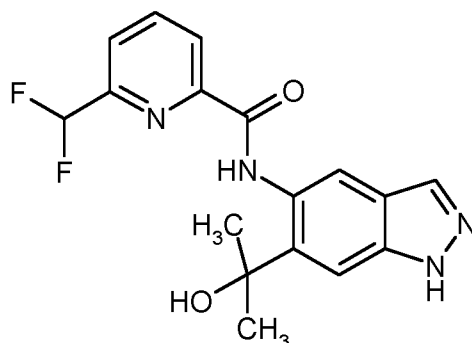


A una solución enfriada en baño de refrigeración con agua helada de 1,50 g (4,12 mmol) de 5-({6-(trifluorometil)piridin-2-il}carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-1) en 20 ml de THF se añadieron cuidadosamente 6,9 ml (5 equivalentes) de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico. Se agitó durante 1 h con enfriamiento de baño con agua helada y durante 19,5 h a temperatura ambiente. Se añadieron nuevamente 2 equivalentes de la solución de bromuro de metilmagnesio y se dejaron bajo agitación durante otras 24 h a temperatura ambiente. Se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se agitó la mezcla y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 763 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

Intermediario 5-2

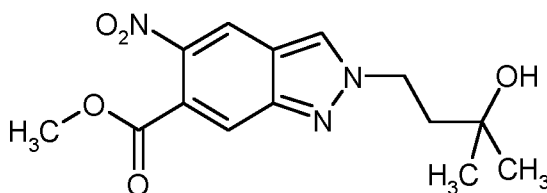
6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida



Análogamente a la preparación del intermediario 5-1, se hicieron reaccionar 2,40 g (6,93 mmol) de 5-((6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 3-2) en 10 ml de THF con tres porciones de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (6,9 ml, luego 45 min de agitación a temperatura ambiente; 11,6 ml, luego 2 h de agitación a temperatura ambiente; 6,9 ml, luego 2 h de agitación a temperatura ambiente). Después de elaborar como en el intermediario 5-1, se obtuvieron 2,39 g de un producto crudo, que se siguió usando sin ulterior purificación.

Intermediario 6-1

2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



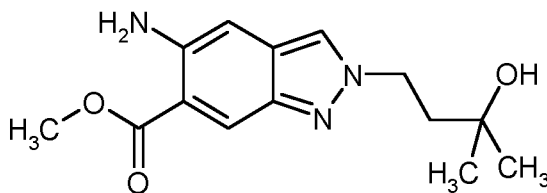
5,00 g (22,6 mmol) de 5-nitro-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 1-1) se dispusieron en 40 ml de DMF. Se añadieron 5,65 g (33,9 mmol) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol, 9,37 g (67,8 mmol) de carbonato de potasio y 5,63 g (33,9 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla se agitó durante 20 h a 100 °C. Se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se extrajo en éter dietílico, se filtró por succión, se lavó luego con éter dietílico y se secó. Se obtuvieron 2,49 g del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A1): R_t = 0,93 min (detector UV: TIC), masa hallada 307,00.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 2,02 - 2,11 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,58 - 4,65 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

Intermediario 7-1

5-amino-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



Se añadieron 4,53 g de hierro y 217 mg de cloruro de amonio a 2,49 g (8,10 mmol) de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 6-1) en 30 ml de etanol y 10 ml agua y se agitó la mezcla durante 21,5 h a 90 °C. Se filtró sobre Celite, se lavó tres veces con etanol, se concentró el filtrado y se mezcló el residuo con agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo (para mejorar la separación de fases se mezcló con solución de cloruro

de sodio). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. Se obtuvieron 1,95 g (85% del teórico) del compuesto del título.

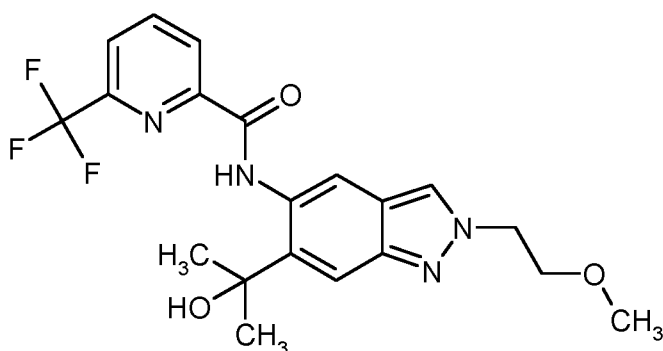
UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 0,67$ min (detector UV: TIC), masa hallada 277,00.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 6H), 1,96 - 2,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,39 - 4,51 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



75 mg (0,18 mmol) de 2-(2-metoxietil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-2) se disolvieron en 500 μl de THF y se mezclaron con 887 μl (0,89 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a 25 °C. Luego se añadió cuidadosamente 1 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se filtró. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificaron por HPLC preparativa. Las fracciones con contenido de producto se liofilizaron. Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título.

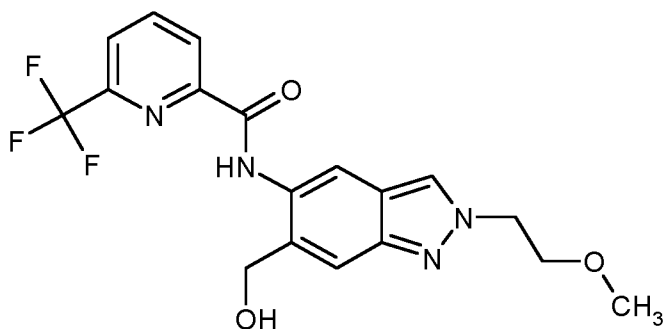
UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,08$ min

MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,62 (s, 6 H), 3,22 (s, 3 H), 3,82 (t, 2 H), 4,55 (t, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d1 H), 8,29 - 8,42 (m, 2 H), 8,42 - 8,50 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H)

Ejemplo 2

N-[6-(hidroximetil)-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



13 mg (0,36 mmol) de anhídrido de litio y aluminio se suspendieron en 1 ml de THF y se enfriaron hasta 0 °C. 75 mg (0,17 mmol) de 2-(2-metoxietil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-2) disueltos en 500 μl de THF se añadieron gota a gota y se agitaron durante 60 min a 25 °C. Se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución

de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua, se concentraron y se secaron al vacío. Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título.

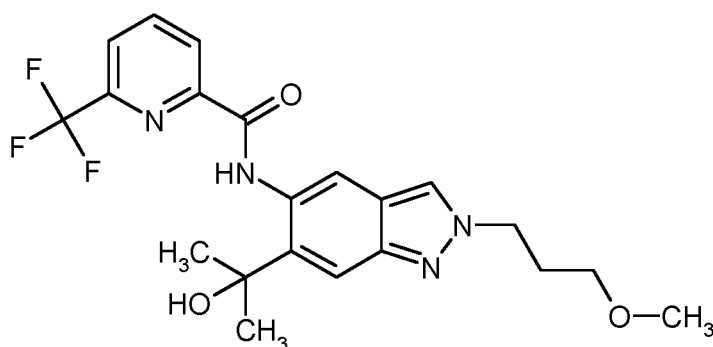
UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 0,99$ min

MS (ESIpos): $m/z = 394$ (M+H)⁺

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,23 (s, 3 H), 3,83 (t, 2 H), 4,56 (t, 2 H), 4,69 (d, 2 H), 5,77 (t, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,33 - 8,41 (m, 2 H), 8,43 - 8,47 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H)

Ejemplo 3

N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



10

75 mg (0,17 mmol) de 2-(3-metoxipropil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-3) se disolvieron en 500 μ l de THF y se mezclaron con 859 μ l (0,86 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a 25 °C. Luego se añadió cuidadosamente 1 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se filtró. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones con contenido de producto se liofilizaron. Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título.

15

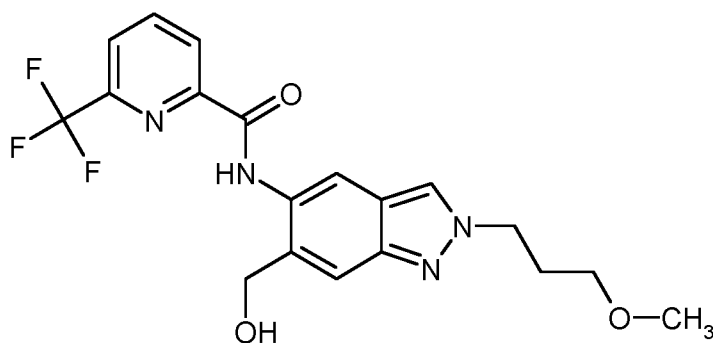
UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,13$ min

MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,62 (s, 6 H), 2,14 (quin, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,31 - 8,40 (m, 2 H), 8,43 - 8,48 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H).

Ejemplo 4

N-[6-(hidroximetil)-2-(3-metoxipropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



25

Se suspendieron 13 mg de anhídrido de litio y aluminio en THF y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se vertieron gota a gota 75 mg (0,17 mmol) de 2-(3-metoxipropil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-3) en THF y se dejó llegar en un lapso de 30 min a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se filtró, se lavó el residuo con acetato de etilo y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las fases combinadas

de acetato de etilo se lavaron con solución de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. Se purificó el residuo por HPLC preparativa.

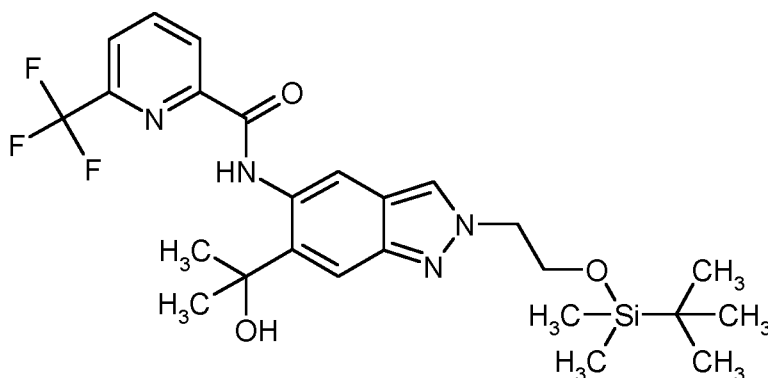
^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 2,14 (quin, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,29 (t, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 4,68 (d, 2 H), 5,77 (t, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,32 - 8,48 (m, 3 H), 8,51 (s, 1 H), 11,21 (s, 1 H).

5 Ejemplo 5

N-[2-(2-hidroxietil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

Etapa A:

Preparación de N-[2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



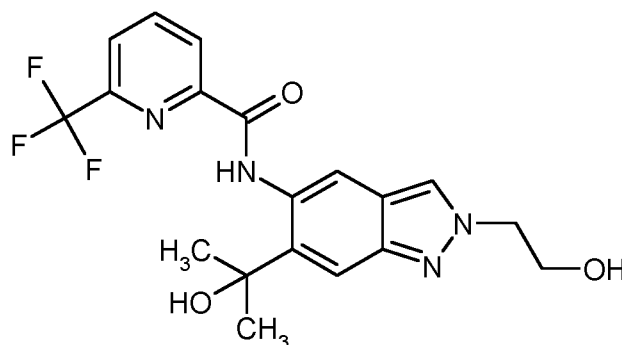
100 mg (0,19 mmol) de 2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-5) se disolvieron en 1 ml de THF y se mezclaron con 669 μl (0,67 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a 25 °C. Se añadieron nuevamente 287 μl (0,29 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF y se agitaron durante 3 h a 25 °C. Luego se añadieron cuidadosamente 20 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se filtraron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío. Se obtuvieron 50 mg de N-[2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

UPLC-MS (procedimiento A2): R_t = 1,51 min

MS (ESIpos): m/z = 523($M+H$) $^+$

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = -0,17 - -0,09 (m, 6 H), 0,78 (s, 9 H), 1,62 (s, 6 H), 4,04 (t, 2 H), 4,47 (t, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H).

Etapa B:



50 mg (96 μmol) de N-[2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida se disolvieron en 1,0 ml de THF y se mezclaron con 144 μl (0,14 mmol) de una solución 1 M de fluoruro

de tetrabutilamonio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. Se obtuvieron 36 mg de N-[2-(2-hidroxietil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 5).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,62 (s, 6H), 3,86 (q, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,95 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

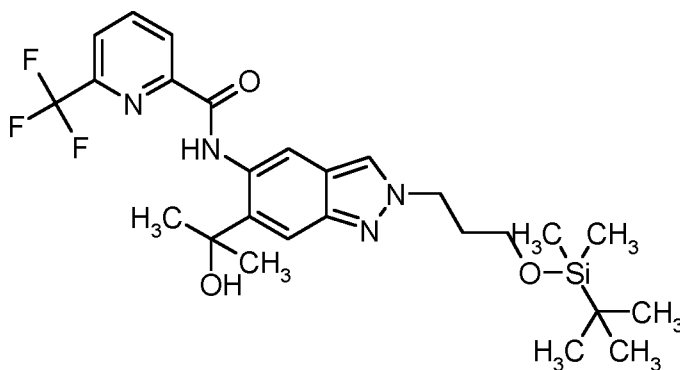
UPLC-MS (procedimiento A2): R_t = 0,97 min (detector UV: TIC), masa hallada 408,00.

Ejemplo 6

N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(3-(3-hidroxipropil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

- 10 Etapa A:

Preparación de N-[2-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



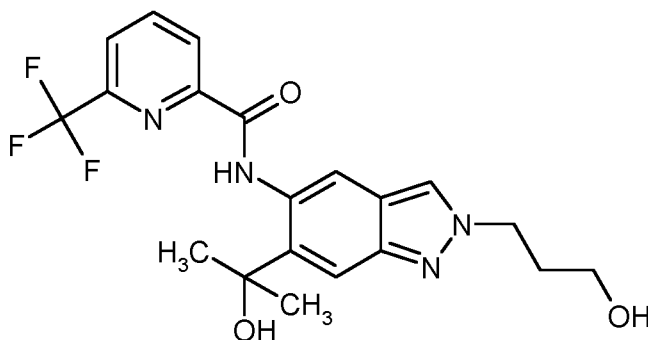
- 15 50 mg (0,09 mmol) de 2-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-6) se disolvieron en 500 μl de THF y se mezclaron con 326 μl (0,33 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a 25 °C. Luego se añadieron cuidadosamente 20 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre un filtro repelente de agua, se concentraron y se secaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 40 mg de N-[2-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

UPLC-MS (procedimiento A1): R_t = 1,58 min

MS (ESIpos): m/z = 537($M+H$) $^+$

- 25 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,02 - 0,05 (m, 6 H), 0,84 - 0,91 (m, 9 H), 1,62 (s, 6 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,33 - 8,42 (m, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Etapa B:



37 mg (0,07 mmol) de N-[2-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida se disolvieron en 500 µl de THF y se mezclaron con 207 µl (0,21 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C. Se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron y se concentraron. Después de purificar por HPLC preparativa se obtuvieron 10 mg de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-hidroxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 6, contenía componente secundario).

UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 1,00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺

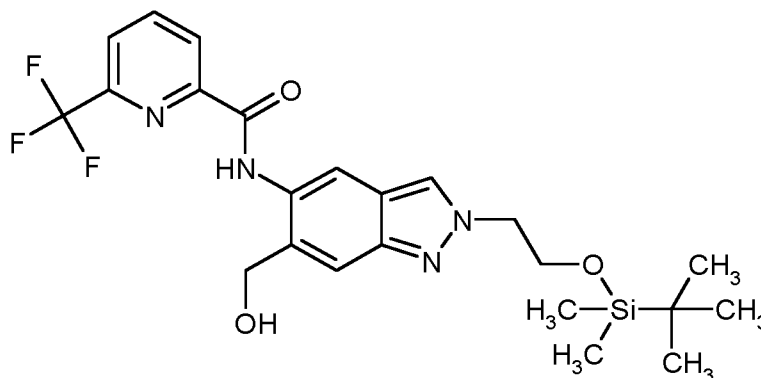
¹H RMN señales seleccionadas (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,61 (s), 2,00 - 2,12 (m), 3,38 (t, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 4,62 (s. a., 1 H), 5,93 (s. a., 1 H), 7,55 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,27 - 8,38 (m, 2 H), 8,43 (d, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 12,30 (s. a., 1 H).

Ejemplo 7

N-[2-(2-hidroxietyl)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

15 Etapa A:

N-[2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etyl)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



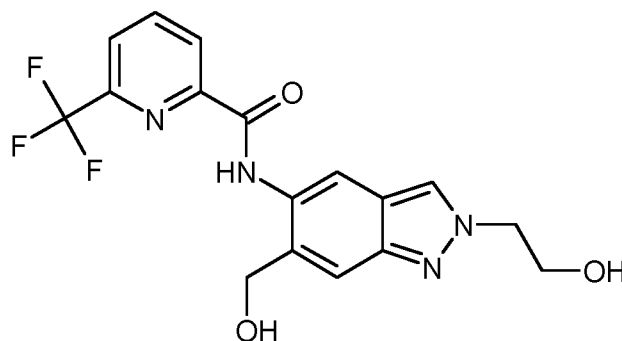
100 mg (0,19 mmol) de 2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etyl)-5-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-5) se disolvieron en 1 ml de THF y se mezclaron con 191 µl (0,38 mmol) de una solución 2 M de borhidruro de litio. Se dejó agitar durante 24 h a 25 °C. Se añadieron 14 mg (0,38 mmol) de borhidruro de sodio y 500 µl de metanol y se agitaron durante 4 h a 25 °C. Se añadieron nuevamente 14 mg (0,38 mmol) de borhidruro de sodio y se agitaron durante 24 h a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló cuidadosamente con agua y la fase orgánica se separó. Luego se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se extrajo en 2 ml de DMSO y se purificaron por HPLC preparativa. Se obtuvieron 30 mg de N-[2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etyl)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 1,44$ min

MS (ESIpos): $m/z = 495$ (M+H)⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,16 - -0,12 (m, 6 H), 0,75 - 0,79 (m, 9 H), 4,05 (t, 2 H), 4,48 (t, 2 H), 4,69 (d, 2 H), 5,75 - 5,77 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,30 - 8,33 (m, 1 H), 8,38 (t, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H).

Etapa B:



33 mg (0,07 mmol) de N-[2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida se disolvieron en 1 ml de THF y se mezclaron con 100 μ l (0,10 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C. Se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua, se concentraron y se secaron al vacío. Se obtuvieron 25 mg de N-[2-(2-hidroxietil)-6-(hidroximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 7).

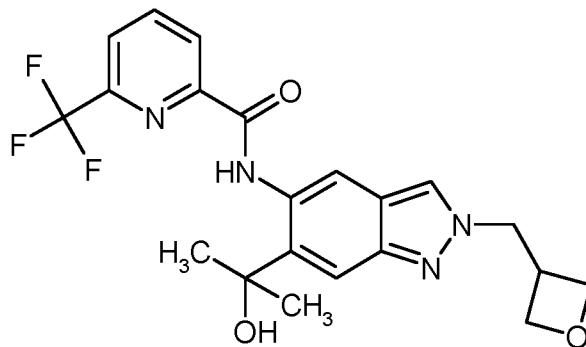
UPLC-MS (procedimiento A2): R_t = 0,87 min

MS (ESIpos): m/z = 381 (M+H)⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,87 (q, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 4,69 (d, 2 H), 4,98 (t, 1 H), 5,70 - 5,81 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,11 - 8,23 (m, 1 H), 8,31 - 8,42 (m, 2 H), 8,43 - 8,49 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H).

Ejemplo 8

N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



50 mg (0,12 mmol) de 2-(oxetan-3-ilmetil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-1) se disolvieron en 500 μ l de THF y se mezclaron con 576 μ l (0,58 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a 25 °C. Luego se añadieron cuidadosamente 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se concentraron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se disolvió el residuo en 2,0 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones con contenido de producto se liofilizaron. Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título.

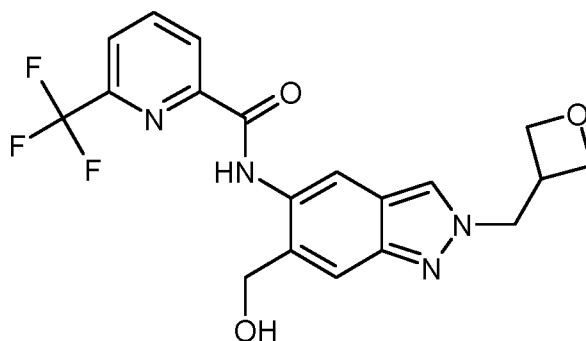
UPLC-MS (procedimiento A2): R_t = 1,03 min

MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,62 (s, 6 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 4,48 (t, 2 H), 4,66 (dd, 2 H), 4,72 (d, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,33 - 8,42 (m, 2 H), 8,42 - 8,47 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H).

Ejemplo 9

N-[6-(hidroximetil)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



75 mg (0,17 mmol) de 2-(oxetan-3-ilmetil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-1) se disolvieron en 1 ml de una mezcla de THF/metanol (1:1) y se mezclaron con 8 mg (0,21 mmol) de borhidruro de sodio. Se dejó agitar durante 60 min a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se mezcló con agua. La suspensión se agitó fuertemente durante 15 min, el sólido se filtró por succión, se lavó dos veces con agua y dos veces con éter dietílico y se secó al vacío. Se obtuvieron 48 mg del compuesto del título.

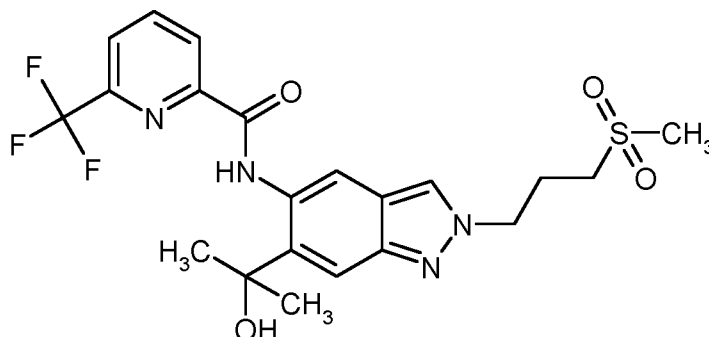
UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 0,94$ min

MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H)⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,55 (s, 1 H), 4,48 (t, 2 H), 4,61 - 4,77 (m, 6 H), 7,57 (s, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,33 - 8,49 (m, 3 H), 8,51 (s, 1 H), 11,21 (s, 1 H).

Ejemplo 10

N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(metilsulfonyl)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



Una mezcla de 500 mg (1,32 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermediario 5-1), 569 mg de carbonato de potasio y 114 mg de yoduro de potasio en 5,0 ml de DMF se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 414 mg de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se mezcló con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de diclorometano-metanol). Después de agitar la fracción de producto en éter dietílico, se obtuvieron 59 mg del compuesto del título.

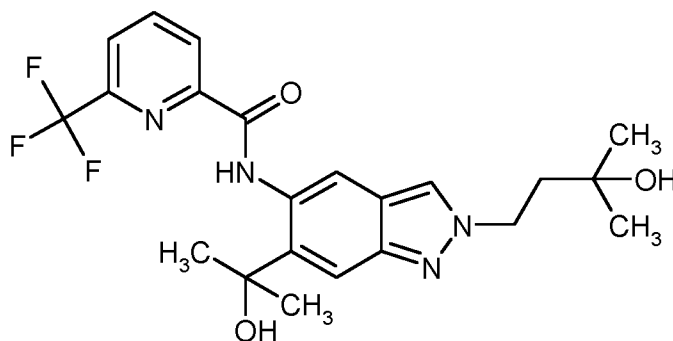
UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 1,02$ min

MS (ESIpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,63 (s, 6H), 2,26 - 2,42 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,06 - 3,16 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,33 - 8,48 (m, 3H), 8,73 (s, 1H), 12,37 (s, 1H).

Ejemplo 11

N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



Método de preparación 1

705 mg (1,57 mmol) de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-4) se dispusieron en 10 ml de THF y se enfriaron en baño de enfriamiento de agua helada. Se añadieron 2,6 ml (5,0 equivalentes) de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio (en éter dietílico) y se dejó agitar durante 1 h baño enfriamiento con hielo y 4,5 h a temperatura ambiente. Se añadió nuevamente 1 equivalente de solución de bromuro de metilmagnesio y se dejó agitar durante 20,5 h a temperatura ambiente. Otra vez se añadió 1 equivalente de solución de bromuro de metilmagnesio y se dejó agitar durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se agitó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. Se obtuvieron 790 mg de un residuo que se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 234 mg del compuesto del título y 164 mg de una fracción de producto que se agitó con éter dietílico. Después de filtrar por succión y secar posteriormente, se obtuvieron otros 146 mg del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,10$ min (detector UV: TIC), masa hallada 450,00.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 6H), 1,61 (s, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 4,42 - 4,55 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,32 - 8,39 (m, 2H), 8,41 - 8,47 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

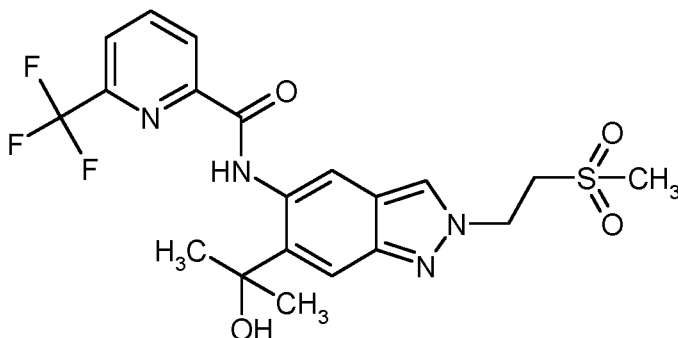
Método de preparación 2

Una mezcla de 500 mg (1,37 mmol) de N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermediario 5-1), 569 mg de carbonato de potasio y 114 mg de yoduro de potasio en 5 ml de DMF se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 344 mg (1,5 equivalentes) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y se calentó durante 2 h hasta 100 °C. Se añadieron nuevamente 0,5 equivalentes de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se mezcló con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se filtraron sobre un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 100 mg de una fracción de producto que se extrajo con éter dietílico. Después de secar se obtuvieron 60 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 6 H), 1,61 (s, 6H), 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 4,43 - 4,52 (m, 3 H) 5,94 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,15 (dd, 1H) 8,33 - 8,40 (m, 2 H), 8,42 - 8,48 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 12,35 (s, 1 H)

Ejemplo 12

N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



160 mg (0,44 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermediario 5-1) se suspendieron junto con 182 mg de carbonato de potasio y 36 mg de yoduro de potasio en 1,0 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se añadieron 123 mg de 2-bromoetilmetilsulfona (0,66 mmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro repelente de agua y se concentró. Después de la purificación del residuo por HPLC preparativa se obtuvieron 20 mg del compuesto del título.

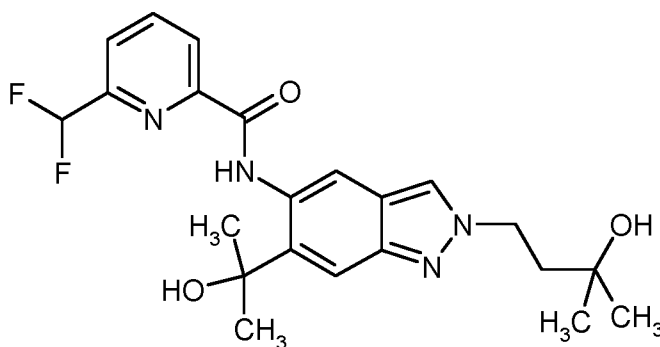
UPLC (procedimiento A2): $R_t = 1,01$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Ejemplo 13

6-(difluorometil)-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida



Método de preparación 1

Una mezcla de 250 mg de 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida (producto crudo intermediario 5-2), 144 mg de yoduro de potasio y 239 mg de carbonato de potasio en 2,5 ml de DMF se agitaron durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 145 mg (0,87 mmol) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol, se agitó a 110 °C durante 3 h, se añadieron nuevamente 96 mg de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y se agitó a 110 °C 4 h. Se mezcló con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro repelente de agua y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 61 mg del compuesto del título.

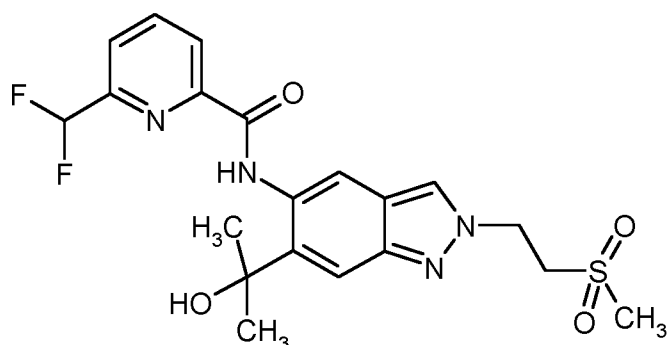
UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,00$ min (detector UV: TIC), masa hallada 432,00. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,14 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,97 - 2,08 (m, 2H), 4,41 - 4,55 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,24 - 8,38 (m, 3H), 8,71 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Método de preparación 2

Análogamente a la preparación de Ejemplo 11 (Método de preparación 1) se hicieron reaccionar 3,00 g de 5-({6-(difluorometil)piridin-2-il}carbonil)amino)-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-11) con solución 3 M de bromuro de metilmagnesio (en éter dietílico). Después de purificar el producto crudo por agitación en éter dietílico y luego por HPLC preparativa, se obtuvieron 1,37 g del compuesto del título.

Ejemplo 14

6-(difluorometil)-N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida



Una mezcla de 250 mg de 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida (producto crudo intermediario 5-2), 144 mg de yoduro de potasio y 239 mg de carbonato de potasio en 2,5 ml de DMF se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 162 mg (0,87 mmol) de 2-bromoetil-metilsulfona y se agitaron a 110 °C 3 h. Se mezcló con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa semisaturada de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones de producción se purificaron adicionalmente por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 40 mg del compuesto del título.

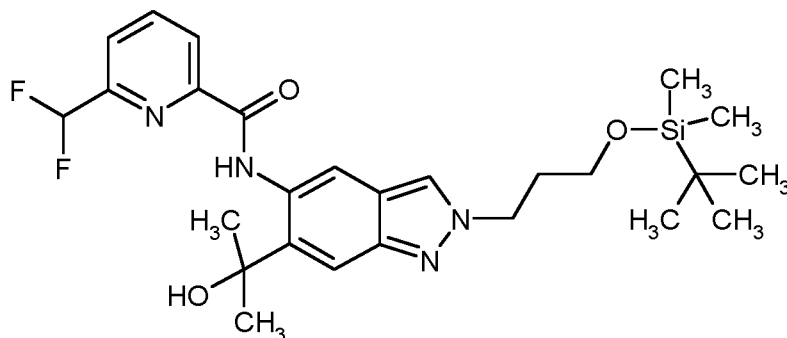
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,65 (s, 6H), 2,90 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,85 (t, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,25 - 8,36 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

Ejemplo 15

6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-hidroxiopropil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida

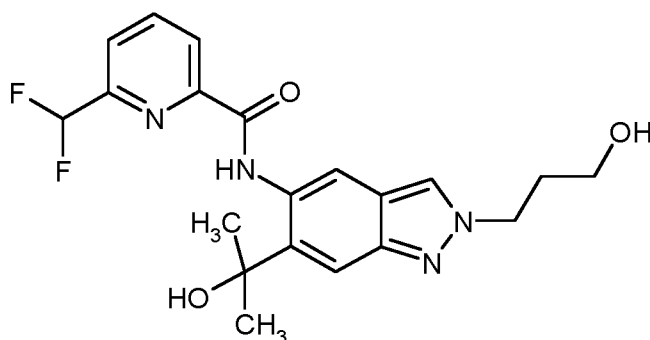
Etapas A:

Preparación de N-[2-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida



Una mezcla de 250 mg de 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida (intermediario 5-2), 48 mg de yoduro de potasio y 239 mg de carbonato de potasio en 2,5 ml de DMF se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron 219 mg (0,87 mmol, 1,5 equivalentes) de (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano y se agitó durante 3 h a 110 °C. Se añadió nuevamente 1 equivalente de (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano y se agitó durante 4 h a 100 °C. Se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró mediante un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 92 mg del compuesto del título.

Etapas B:



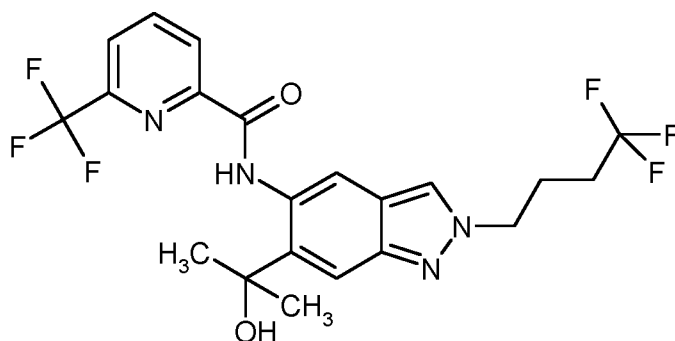
Análogamente a la preparación del Ejemplo 6, Etapa B, se hicieron reaccionar 92 mg de N-[2-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(difluorometil)piridin-2-carboxamida con 0,53 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF en un lapso de von 1 h. Después de la elaboración acuosa como en el Ejemplo 6 y purificación por HPLC preparativa se obtuvieron 46 mg del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 0,92$ min (detector UV: TIC), masa hallada 404,00.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,64 (s, 6H), 2,05 (quin, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,64 (t, 1H), 5,99 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,95 - 7,99 (m, 1H), 8,25 - 8,36 (m, 3H), 8,73 (s, 1H), 12,50 (s, 1H).

Ejemplo 16

N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



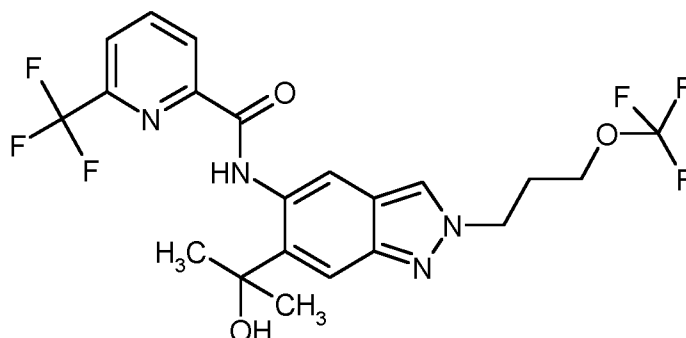
Una mezcla de 210 mg (0,58 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermediario 5-1) en 3 ml de DMF se mezcló con 0,11 ml (0,87 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano y 239 mg de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante 6 h a 80 °C. Después de la adición de agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se filtraron con solución saturada de cloruro de sodio mediante un filtro repelente de agua y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A1): $R_t = 1,27$ min (detector UV: TIC), masa hallada 474,15.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,62 (s, 6H), 2,10 - 2,33 (m), 4,49 (t, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,13 - 8,18 (m, 1H), 8,32 - 8,41 (m, 2H), 8,41 - 8,47 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

Ejemplo 17

N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(trifluorometoxi)propil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



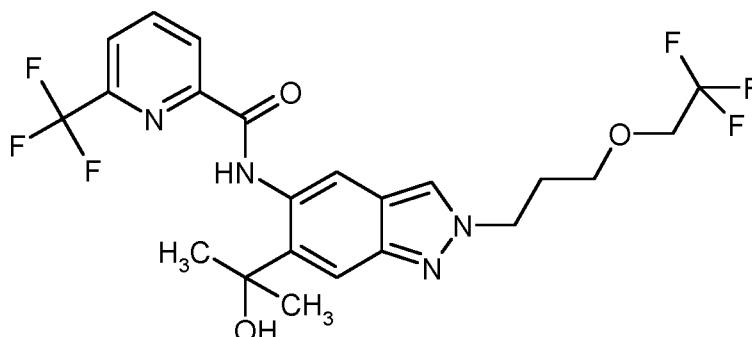
150 mg (0,33 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermediario 5-1) se dispusieron en 2 ml de THF. Se añadieron 58 mg (0,40 mmol) de 3-(trifluorometoxi)propan-1-ol, 131 mg de trietilfosfina y 71 μ l de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, CAS 2446-83-5) y se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. Se mezcló con 0,83 ml de lejía de sosa (2 M) y se agitó durante 5 h a 40 °C. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa. Se obtuvieron 16 mg del compuesto del título en forma de producto crudo.

UPLC-MS (procedimiento A2): R_t = 1,26 min (detector UV: TIC), masa hallada 490,14.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , señales seleccionadas): δ [ppm] = 1,61 (s, 6H), 1,84 (d, 1H), 2,32 (quint., 2H), 4,08 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

Ejemplo 18

N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



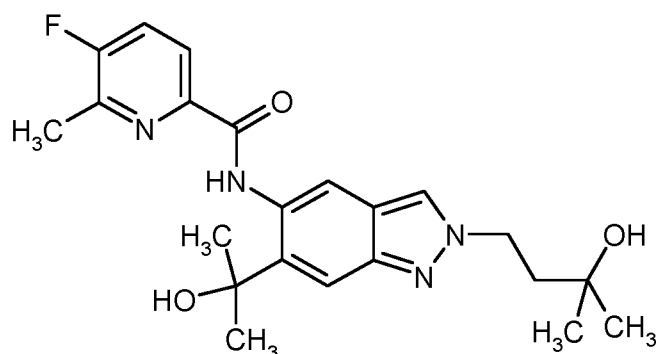
Análogamente a la preparación del Ejemplo 11 (Método de preparación 1) se hicieron reaccionar 52 mg (0,10 mmol) de 2-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-10) en 3 ml de THF con 2 veces 171 μ l de solución 3 M de bromuro de magnesio en éter dietílico. Después de purificar por HPLC preparativa, se obtuvieron 12 mg del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A1): R_t = 1,25 min (detector UV: TIC), masa hallada 504,16.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,63 (s, 6H), 2,20 (quin, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,47 (t, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

Ejemplo 19

5-fluoro-N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida



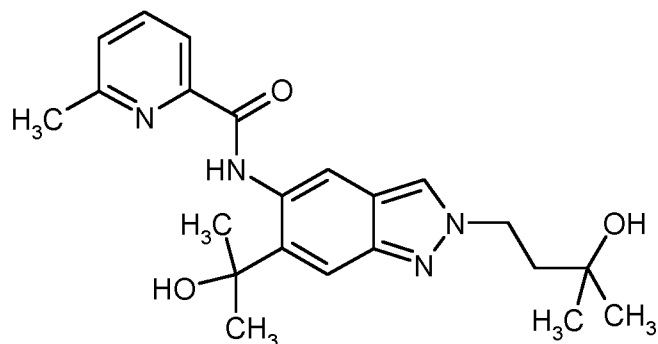
228 mg (0,31 mmol) de 5-[[[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbonil]amino}-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-8) se dispusieron en 4,5 ml de THF y se enfriaron con un baño de enfriamiento con hielo. Se añadieron 0,63 ml de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio (in éter dietílico) y se dejó bajo agitación durante 2 h en baño enfriamiento con hielo y 21 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y tres veces se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 82 mg del compuesto del título.

10 UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 1,03$ min (detector UV: TIC), masa hallada 414,21.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,99 - 2,05 (m, 2H), 2,55 - 2,59 (m, 3H), 4,42 - 4,50 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

Ejemplo 20

N-[2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridin-2-carboxamida



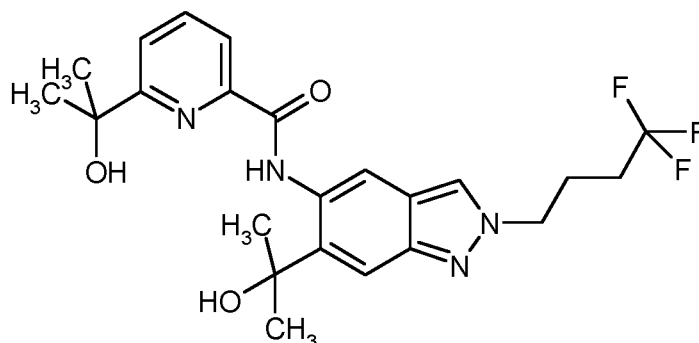
278 mg (0,48 mmol) de 2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-[[[(6-metilpiridin-2-il)carbonil]amino]-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-9) se dispusieron en 5,0 ml de THF y se enfriaron con un baño de enfriamiento con hielo. Se añadieron 0,97 ml de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio (en éter dietílico) y se dejó bajo agitación durante 2 h en baño enfriamiento con hielo y 20,5 h a temperatura ambiente. Se añadieron nuevamente 0,48 ml de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio y se dejó bajo agitación durante 67 h a temperatura ambiente. Se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio, se filtró sobre un filtro repelente de agua y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 111 mg del compuesto del título.

25 UPLC-MS (procedimiento A2): $R_t = 0,97$ min (detector UV: TIC), masa hallada 396,22.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 2,00 - 2,08 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 4,41 - 4,59 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,90 - 7,99 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

Ejemplo 21

6-(2-hidroxipropan-2-il)-N-[6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridin-2-carboxamida



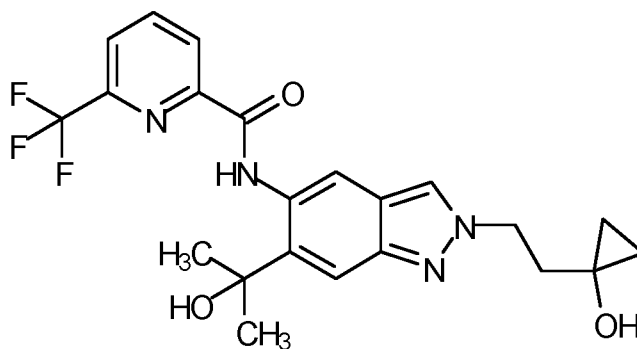
Una solución de 72 mg (0,16 mmol) de 5-({[6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (intermediario 4-7) en 10 ml de THF se enfrió en un baño de enfriamiento con hielo. Se añadieron 0,26 ml de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico, se agitó durante 2 h y luego durante 20 h a temperatura ambiente. Se añadió nuevamente 1 equivalente de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio y se concentró. Después de HPLC preparativa, se obtuvieron 22 mg (31% d. t.) del compuesto del título.

UPLC-MS (procedimiento A2): R_t = 1,15 min (detector UV: TIC), masa hallada 464,20.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,56 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 2,07 - 2,34 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 5,32 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

Ejemplo 22

N-{2-[2-(1-hidroxiciclopropil)etil]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida



250 mg (0,69 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (intermediario 5-1) se dispusieron en 5 ml de DMSO. Se añadieron 159 mg (0,96 mmol) de 1-(2-bromoetil)ciclopropanol, 285 mg de carbonato de potasio y 171 mg de yoduro de potasio y la mezcla se agitó durante 5 h a 100 °C. Se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron con solución de cloruro de sodio mediante un filtro repelente de agua y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters XBridge C_{18} 5 μ 100x30mm, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% en volumen (99%), eluyente B: acetonitrilo). Después de liofilización, se obtuvieron 45 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,18 - 0,22 (m, 2H), 0,48 - 0,52 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 2,08 (t, 2H), 4,54 - 4,60 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

Evaluación de la eficacia fisiológica

Ensayo de IRAK4

La eficacia inhibidora sobre IRAK4 de las sustancias de acuerdo con la invención se midió de acuerdo con el ensayo IRAK4-TR-FRET-descrito a continuación (TR-FRET = Time Resolved Fluorescence Energy Transfer = Transferencia

de Energía de Resonancia Fluorescente Resuelta en el Tiempo).

Una proteína de fusión recombinante de GST N-terminal (GST = glutatión-S-transferasa) e IRAK4 humana, expresada en células de insectos infectadas con baculovirus (Hi5, BTI-TN-5B1-4, línea de células comprada a Invitrogen, n.º de catálogo B855-02) y purificada mediante cromatografía de afinidad, fue utilizada como enzima. Como sustrato para la reacción de quinasa se utilizó el péptido biotinilado biotina-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (extremo C terminal en forma de amida), que puede comprarse por ejemplo a la empresa Biosyntan GmbH (Berlín-Buch).

Para el ensayo se prepararon 11 concentraciones distintas en el intervalo de 20 μ M a 0,073 nM a partir de una solución 2 mM de la sustancia de ensayo en DMSO. 50 nl de la solución correspondiente son introducidas, pipeta mediante, en una placa de microtitulación de 384 cavidades, negra, de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añaden 2 μ l de una solución de IRAK4 en tampón de ensayo [50 mM de HEPES pH 7,5, 5 mM de $MgCl_2$, 1,0 mM de ditiotritol, 30 μ M de ortovanadato de sodio activado, 0,1% (peso/volumen) de gamma globulina bovina (BGG) 0,04% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)], y la mezcla se sometió a incubación durante 15 minutos, a efectos de posibilitar una unión previa de las sustancias a la enzima antes de la reacción de quinasa. Seguidamente se dio inicio a la reacción de quinasa mediante la adición de 3 μ l de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 1,67 mM = la concentración final en 5 μ l de volumen de ensayo es de 1 mM) y de sustrato péptido (0,83 μ M = la concentración final en 5 μ l de volumen de ensayo es de 0,5 μ M) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante es sometida a incubación durante un tiempo de reacción de 45 min a 22 °C. La concentración de IRAK4 se adaptó a la correspondiente actividad de la enzima, y se la reguló de manera tal que el ensayo trabajó en el intervalo lineal. Las concentraciones típicas se encontraban en el orden de magnitud de aproximadamente 0,2 nM. La reacción fue detenida mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección de TR-FRET-[0,1 μ M estreptavidina-XL665 (Cisbio Bioassays; Francia, Número de catálogo 610SAXLG) y 1,5 nM de anticuerpos Antifosfo-Serina [Merck Millipore, "STK Antibody", N.º de catálogo 35-002] y 0,6 nM de anticuerpos de IgG anti-ratón marcado con LANCE EU-W1024-(Perkin-Elmer, Producto N.º AD0077. Como alternativa puede emplearse un anticuerpo IgG anti-ratón marcado con Terbicio-criptato de Cisbio Bioassays) en solución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, 0,4% [peso/volumen] de albúmina de suero bovino [BSA] en 25 mM de HEPES pH 7,5].

La mezcla resultante fue sometida a incubación durante una hora a 22 °C, a efectos de posibilitar la formación de un complejo consistente en el sustrato biotinilado y fosforilado y los reactivos de detección. Seguidamente se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante una medición de la energía de transferencia de resonancia desde el anticuerpo de IgG anti-ratón marcado con el europio-quelato hacia la estreptavidina-XL665. A tal efecto, como en un aparato de medición de TR-FRET, por ejemplo un instrumento Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o mediante un instrumento Viewlux (Perkin-Elmer), se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de excitación a 350 nm. La relación entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos fueron normalizados (reacción de enzima sin sustancia de ensayo = 0 % de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). De la manera usual se ensayaron las sustancias de ensayo sobre la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,073 nM (20 μ M, 5,7 μ M, 1,6 μ M, 0,47 μ M, 0,13 μ M, 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 nM y 0,073 nM). Las series de dilución fueron preparadas antes del ensayo (de 2 mM a 7,3 nM en DMSO al 100%) mediante diluciones seriadas. Los valores del CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 1: Valores de CI_{50} de los compuestos, dados como ejemplo, en el ensayo de IRAK4 quinasa

Ejemplo	CI_{50} [nM]
1	30,6
2	135,6
3	7,2
4	52,7
5	264,5
6	35,7
7	867,3
8	15,0
9	103,8
10	18,5

Ejemplo	CI ₅₀ [nM]
11	3,4
12	10,7
13	1,3
14	10,8
15	12,3
16	21,5
17	36,0
18	47,5
19	8,9
20	13,3
21	117,2
22	3,7

La actividad inhibidora de las sustancias de acuerdo con la invención de la fórmula general (III) sobre IRAK4 también fue medida en el ensayo IRAK4-TR-FRET anteriormente descrito. Como ejemplos cabe mencionar el compuesto intermedio 4-2 con una CI₅₀ = 21,7 nM, el compuesto intermediario 4-3 con una CI₅₀ = 13,0 nM y el compuesto intermediario 4-4 con una CI₅₀ = 6,2 nM.

Aplicación de TNF- α en células THP-1

Mediante este ensayo es posible someter las sustancias a ensayo a efectos de establecer su capacidad de inhibir la distribución de TNF- α (factor α de necrosis tumoral) en células THP-1 (línea de células de leucemia humana monocítica aguda). El TNF- α es una citocina que interviene en procesos inflamatorios. En este ensayo, la distribución de TNF- α se activa mediante incubación con lipopolisacárido (LPS) bacteriano.

Unas células THP-1 fueron mantenidas en un cultivo celular en suspensión continua [medio RPMI 1460 con L-Glutamax (Gibco, n.º de cat. 61870-044) complementada con suero de ternero fetal (FCS) al 10% (Invitrogen, n.º de cat. 10082-147), 1% de penicilina/estreptomicina (Gibco BRL, n.º de cat. 15140-114)] y no deberían superar una concentración de células de 1×10^6 células/ml. El ensayo tuvo lugar en un medio para cultivo celular (medio RPMI 1460 con L-Glutamax complementado con FCS al 10%).

Una cantidad correspondiente de 2-2,5 μ l de la suspensión de células (correspondiente a 4.000 células) fue dispensada por cavidad en una placa de ensayo de 384 cavidades (Greiner n.º de cat. 784076) en cada una de las cuales cavidades se encontraba una cantidad de 40-50 nl de sustancia disuelta en DMSO al 100%. Al respecto, en cada caso se emplearon 10 concentraciones distintas en el intervalo de 20 μ M a 0,073 nM para cada sustancia. Las células fueron sometidas a incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se dispensaron 2-2,5 μ l por cavidades a razón de 0,1 μ g/ml de LPS (Sigma, *Escherichia coli* 055:B5, n.º de cat. L5418) disuelto en medio de cultivo (concentración final: 0,05 μ g/ml). Como controles neutrales se trataron células con 0,05 μ g/ml de LPS y con DMSO al 100%, y como controles de inhibidor se las trató con solamente DMSO al 1%.

Las placas fueron sometidas a centrifugación durante 30 segundos a 80 g y se las sometió a incubación a 37 °C, CO₂ al 5%, bajo una humedad ambiente del 95%. Para determinar las cantidades de TNF- α se utilizó el kit de detección TNF-alpha HTRF t (Cisbio, n.º de cat. 62TNFPB/C). A tal efecto se añadieron de manera correspondiente 2 μ l de la solución de detección, consistente en conjugado Anti-TNF- α -XL665 y conjugado Anti-TNF- α -criptato, disuelto en tampón de reconstitución de acuerdo con las instrucciones del fabricante, para el ensayo de HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, Fluorescencia Homogénea Resuelta en Tiempo). Después de la adición se sometió a incubación sea durante 3 h a temperatura ambiente sea durante la noche a 4 °C. Seguidamente se midieron las señales con un aparato de medición apto para HTRF tal como el instrumento BMG PheraStar a 620/665 nm.

La acción de las sustancias se expresó como una relación entre controles neutrales y de inhibidor, en forma de porcentaje. Los valores de CI₅₀ fueron calculados mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tabla 2: Valores de CI_{50} de los compuestos de ejemplo, con respecto a la distribución de $TNF-\alpha$ en células THP-1

Ejemplo	CI_{50} [μM]
1	1,0
2	15,1
3	0,7
4	5,6
5	5,4
6	0,9
7	16,4
8	1,0
9	6,5
10	1,0
11	0,2
12	0,3
13	0,1
14	0,2
15	0,2
16	0,2
17	0,5
18	0,3
19	0,1
20	0,2
21	1,8

Producción *in vitro* de citocinas, inducida por LPS (lipopolisacáridos), en PBMC (peripheral blood mononuclear cells, células mononucleares de sangre periférica) humanas

- 5 Se investigó la acción de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) sobre la producción, inducida de citocinas en PBMC humanas. Al respecto, la inducción de la producción de citocinas tuvo lugar por medio de LPS, un ligando de TLR4, que conduce a la activación de la vía de señalización mediada por IRAK4.

La obtención de las PBMC humanas tuvo lugar a partir de sangre humana completa anticoagulada. A tal efecto, en unos tubitos Leucosep se introdujeron 15 ml de Ficoll-Paque (Biochrom, n.º de cat. L6115) y se añadieron 20 ml de sangre humana completa. Después de centrifugación de la sangre a 800 g durante 15 minutos a temperatura ambiente se retiró el plasma inclusive los trombocitos, y se los desechó. Las PBMC fueron transferidas a tubitos de centrifugación y se completó con PBS (solución salina tamponada con fosfato) (Gibco, n.º de cat. 14190). La suspensión de células fue sometida a centrifugación a 250 g durante 10 min a temperatura ambiente, y se desechó el material sobrenadante. La resuspensión de las PBMC tuvo lugar en medio completo (RPMI 1640, sin L-glutamina (PAA, n.º de cat. E15-039), 10% de FCS; 50 U/ml de penicilina, 50 $\mu g/ml$ de estreptomycin (PAA, n.º de cat. P11-010) y 1% de L-glutamina (Sigma, n.º de cat. G7513)).

También el ensayo tuvo lugar en medio completo. Las PBMC fueron sembradas en placas de 96 cavidades con una densidad celular de $2,5 \times 10^5$ células/cavidad. Los compuestos de acuerdo con la invención fueron diluidos en serie en un volumen constante de DMSO al 100% y se los utilizó en el ensayo en 8 concentraciones diversas en el intervalo

de 10 μ M a 3 nM, de manera tal que la concentración final del DMSO era de DMSO al 0,4%. Con ello las células fueron preincubadas durante 30 minutos antes de la estimulación propiamente dicha. Para la inducción de la secreción de citocinas tuvo lugar una estimulación con 0,1 μ g/ml de LPS (Sigma, *Escherichia coli* 0128:B12, n.º de cat. L2887) durante 24 horas. La determinación de la viabilidad de las células tuvo lugar utilizando el ensayo CellTiter-Glo Luminescent Assay (Promega, n.º de cat. G7571 (G755/G756A)), siguiéndose las instrucciones del fabricante. La determinación de la cantidad de TNF- α secretado en el material sobrenadante del cultivo celular tuvo lugar mediante el kit Human ProInflammatory 9-Plex Tissue Culture Kit (MSD, n.º de cat. K15007B), en base a las indicaciones del fabricante. A título de ejemplo se mencionan los Compuestos Ejemplos 11 y 12 con una actividad $\leq$ 1 μ Ma.

Secreción *in vitro* de interleucina (IL)-23, inducida por TLR-4/TLR-7, en células dendríticas humanas (DC)

Se investigó la acción de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (II) sobre la producción inducida de la citocina proinflamatoria IL-23, que desempeña un papel esencial en la generación de células TH-17, en las DC humanas. Se ha descrito que las células TH-17 desempeñan un papel importante en la patogenia de enfermedades tales como la artritis reumatoide, artritis psoriásica, Mal de Bechterew (Espondilitis anquilosante) o también esclerosis múltiple (Lubberts, Nat. Rev. Rheumatol., 2015; Marinoni et al., Auto. Immun. Highlights, 2014; Isailovic et al., J. Autoimmun., 2015; Staschke et al., J Immunol., 2009). Para la determinación de la acción de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la producción de IL-23 se sometieron monocitos primarios humanos (aislados a partir de PBMC humanas con ayuda de separación magnética [Miltenyi Biotec, Monocyte Isolation Kit, n.º de cat. 130-091-153] bajo adición de factores de crecimiento (GM-CSF Humano Recombinante [PeproTech, n.º de cat. 300-03] e IL-4 [PeproTech, n.º de cat. 200-04]) en medio completo (RPMI 1640 VLE (very low endotoxin, muy bajo contenido de endotoxina)) [Biochrom AG, n.º de cat. FG1415], suero bovino fetal al 10% (FBS) [Gibco, n.º de cat. 10493-106]; 50 μ M de β -mercaptoetanol (Gibco, n.º de cat. 31350), 50 U/ml de penicilina y estreptomycin [Gibco, n.º de cat. 15140-114]) a una diferenciación de 6 días de manera de obtener DC : Después de una cosecha exitosa de estas DC las mismas fueron suspendidas en medio completo, y con una densidad de células de 2×10^5 células/cavidad se las sembró en una placa de 96 cavidades (Costar, n.º de cat. 3599). Los compuestos de acuerdo con la invención fueron diluidos en serie en un volumen constante de DMSO al 100% y se los utilizó en el ensayo bajo 9 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 μ M a 1 nM. Al respecto se tuvo en cuenta que para cada uno de las 9 concentraciones utilizadas la concentración de DMSO obtenida era siempre de DMSO al 0,1%. Tuvo lugar una preincubación de 30 minutos de las DC con los compuestos de acuerdo con la invención. Después de ello se estimularon las DC mediante 10 ng/ml de LPS (Sigma, serotipo de *Escherichia coli* 0127:B8, n.º de cat. L3129) (ligando de TLR4) y 2,5 μ g/ml del ligando TLR-7/8 R848 (Invivogen, n.º de cat. tlrl-r848-5), los que, ambos, tienen como efecto la activación de la vía de señalización mediada por IRAK4, durante 24 horas en la incubadora (37 °C, 95% de humedad relativa, 5% CO₂) para producir IL-23. Después de este período de incubación de 24 horas se removieron los materiales sobrenadantes y con ayuda de un ELISA hIL-23, obtenible en el comercio, (eBiosciences, n.º de cat. 88-7237-88), que se implementó de acuerdo con las instrucciones fabricante, se los analizó. El resultado de la inhibición por el IL-23 en las DC humanas se muestra a título de ejemplo para el compuesto de ejemplo 2 en la Figura 1.

Producción *in vitro* de IFN α inducida por TLR-7/8 o bien TLR-9, en células dendríticas plasmacitoides humanas (pDC)

Con ayuda de este ensayo es posible investigar la acción de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) sobre la producción de IFN α (interferón alfa), que es una citocina clave en la patogenia del lupus eritematoso sistémico (Mathian et al., Arthritis Rheum, 2009; Crow M.K., Rheum Dis Clin N Am, 2010), en pDC humanas. A tal efecto, y como se describió anteriormente se aislaron PBMC humanas a partir de sangre completa y seguidamente se aislaron las DC plasmacitoides (pDC) a partir de éstas con ayuda de un kit de separación celular obtenible en el comercio (Miltenyi Biotec, Plasmacytoid Dendritic Cell Isolation Kit II, n.º de cat. 130-097-415). Las pDC así obtenidas fueron resuspendidas en medio completo (RPMI 1640 + GlutaMax [Gibco, n.º de cat. 61870-010] complementado con FBS al 10% [Gibco, n.º de cat. 10493-106] y 50 U de penicilina/estreptomycin [Gibco, n.º de cat. 15140-114]) y se las aplicó con una densidad de células de 5×10^4 células/cavidad en una placa de titulación de 96 cavidades (Costar, n.º de cat. 3599). Los compuestos de acuerdo con la invención fueron diluidos en serie en un volumen constante de DMSO al 100% y se los utilizó en el ensayo en 9 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 μ M a 1 nM. Al respecto se tuvo en cuenta que para cada una de las 9 concentraciones utilizadas la concentración de DMSO obtenida era siempre de DMSO al 0,1%. Tuvo lugar una incubación preliminar de 30 minutos de las pDC con los compuestos de acuerdo con la invención. La estimulación de las pDC tuvo lugar sea con un ligando TLR7/8 (Imiquimod, R837, Invivogen, n.º de cat. tlrl-imq) sea con un ligando TLR-9 (CPG-A, ODN2216, Invivogen, n.º de cat. tlrl-2216-1) y condujo a una activación de la vía de señalización mediada por IRAK4. Después de una incubación de 24 horas se retiraron los materiales sobrenadantes del cultivo celular y se los analizó mediante un ELISA para IFN α humano obtenible en el comercio (IFNalpha Multi-Subtype ELISA Kit, pbl Assay Science, n.º de cat. 41105-1). Los resultados de la inhibición de IFN α en los DC plasmacitoides humanos han sido representados por ejemplo para el compuesto de ejemplo 12 en la Figura 2.

Modelo de inflamación *in vivo* mediado por TLR

Se investigaron los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) en un modelo de inflamación por TLR *in vivo*, para establecer su eficacia *in vivo*. Este modelo mecanicista muestra en particular la acción potencial de los compuestos de acuerdo con la invención sobre las enfermedades mediadas por TLR4, ya que se utilizó un modelo

de inflamación mediado por-LPS. A tal efecto se subdividieron ratones hembra Balb/c (de una edad aproximada de 8 semanas, Charles River Laboratories, Alemania) en grupos de 5 individuos cada uno. El grupo de control fue tratado con el vehículo, en el que estaba disuelta la sustancia (sustancia vehículo), como también con el vehículo en el que se había disuelto el LPS. Además de los grupos tratados con la sustancia también se administró al grupo de control positivo de manera correspondiente 0,2 mg LPS/kg el peso corporal (Sigma, n.º de cat. L4391) (lipopolisacáridos de *E. coli* 0111:B4) por vía intraperitoneal (i.p.). Además, el grupo de control positivo también recibió la sustancia vehículo anteriormente descrita. a administración de la sustancia tuvo lugar oralmente a las 16 horas antes de la inducción de la inflamación mediante la administración de LPS. Para la investigación de la acción de las sustancias de acuerdo con la invención sobre la inflamación, después de 1,5 horas tuvo lugar una extracción final de sangre en los animales. La determinación de la concentración de determinadas citocinas en el plasma tuvo lugar mediante la utilización del kit Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture Kit (MSD, n.º de cat. K15012B), siguiéndose las instrucciones del fabricante. Los inhibidores del IRAK4 son efectivos en el modelo de inflamación mediado por TLR. En la Figura 3 se muestra la cantidad de TNF- α en el plasma, en comparación con la concentración inducida por LPS debida a la administración del compuesto ejemplo 11, presenta una reducción función de la dosis.

Modelo de información *in vivo* mediado por IL-1 β

Para determinar la potencial efectividad de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) en las enfermedades mediadas por IL-1 β , a unos ratones hembra Balb/c (De aproximadamente 8 semanas de edad, Charles River Laboratories, Alemania) se les aplicó IL-1 β i.p. y se investigó la acción de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la secreción de citocinas mediada por IL-1 β . Cada uno de los grupos estaba constituido por animales. Los grupos de control fueron tratados con los vehículos que fueron utilizados para la solución de la sustancia y de IL-1 β . A cada uno de los grupos de tratamiento con la sustancia y a los grupos de control positivo se les administró 90 μ g de IL-1 β /kg de peso corporal (R&D, n.º de cat. 401-ML/CF) i.p. La sustancia o bien sus vehículos fueron aplicados en los grupos de control positivo 6 horas ante la administración de IL-1 β . La determinación del TNF- α en el plasma después de la extracción final de la sangre tuvo lugar a las 2 horas después de la administración de IL-1 β mediante el kit Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture Kit (MSD, n.º de cat. K15012B), en base a las instrucciones del fabricante. La administración de IL-1 β condujo a un aumento en la concentración del TNF- α en el plasma, que fue inhibido mediante el tratamiento con los compuestos del Ejemplo 11 y 12. Esto se pone de manifiesto mediante la Figura 4.

Modelo de artritis inducido por adyuvante *in vivo*

Para la determinación de la actividad antiinflamatoria de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) se investigaron los mismos en un modelo de artritis a efectos de establecer su efectividad *in vivo*. A tal efecto, a cada una de unas ratas Lewis macho (de aproximadamente 100-125 g, Charles River Laboratories, Alemania) se inyectaron 100 μ l de un Adyuvante Completo de Freund (CFA, Complete Freund'schen Adjuvanz) en solución (H37Ra de *M. tuberculosis* [Difco Lab, n.º de cat. -231141] disuelto en adyuvante incompleto de Freund [Difco Lab, n.º de cat. -263910]) por vía subcutánea en la raíz caudal, en el día 0. El orden de magnitud de los grupos era de 8 ratas por grupo. De esta manera, en el experimento se introdujo un grupo de control sano como también un grupo de control de la enfermedad. Ambos grupos de control fueron tratados, cada uno de ellos, solamente con el vehículo de la sustancia de ensayo, p.o. El tratamiento con las diversas dosificaciones de la sustancia de ensayo fue llevado a cabo de manera preventiva, es decir a partir del día 0, mediante administración oral. Además, en el día 0 se determinó la situación inicial de los animales en cuanto a las Puntuaciones de Actividad de la Enfermedad (evaluación del grado de gravedad de la artritis, en base un sistema de puntuación). En este sistema de puntos (puntuación) se asignaron en función de la inflamación articular, puntos de 0 a 4 para la presencia de un eritema inclusive de una inflamación articular (0 = ninguno; 1 = liviano; 2 = moderado; 3 = manifiesto; 4 = masiva) para ambas patas traseras, y se adicionó. Para la determinación de la efectividad antiinflamatoria de los compuestos, a partir del día 8, en el que los animales muestran por primera vez signos de una artritis, y subsiguientemente 3 veces por semana, se evalúa el status de enfermedad de los animales mediante la Puntuación de Actividad de la Enfermedad hasta el final (día 20). El análisis estadístico tuvo lugar con utilización del análisis de varianza unifactorial (ANOVA; Analysis of Variance) y la comparación con respecto grupo de control mediante análisis comparativo múltiple (test de Dunnett).

La aplicación s. c. del CFA en las ratas conduce a una artritis aguda en las ratas con una manifiesta inflamación articular en las ratas. Esta artritis inducida pudo inhibirse mediante tratamiento con el compuesto de ejemplo 11. Esto puede observarse en la Figura 5.

Modelo de artritis en ratón inducida *in vivo* por anticuerpo de colágeno

Se investigó la acción antiinflamatoria de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) en otro modelo de artritis murino. A tal efecto, a cada uno de unos ratones Balb/c hembra (de aproximadamente 9 semanas de edad, Charles River Laboratories, Kingston, Canadá) se inyectaron en el día 0 200 μ l de un cóctel de colágeno-anticuerpo (10 mg/ml; ArthritoMab, MD Bioproducts) por vía intravenosa en la vena caudal (con excepción del grupo de control sano introducido en el estudio). En el día 6 cada uno de estos ratones recibió seguidamente otra inyección intraperitoneal de 200 μ l de LPS. La magnitud de cada uno de los grupos de control era de n = 10 ratones. En el experimento se incluyeron tanto un grupo de control sano como un grupo de control de enfermedad. Cada uno de ambos grupos de control fue tratado p.o. con solamente el vehículo de la sustancia de ensayo. El tratamiento con las

diferentes dosificaciones de la sustancia de ensayo fue llevado a cabo de manera preventiva, es decir a partir del día 0, por administración oral. Durante el desarrollo del experimento se evaluó la amplitud de la enfermedad en base al sistema de asignación de puntos para la Puntuación de Actividad de la Enfermedad en la totalidad de las cuatro patas. Esta asignación de puntos prevé que para una pata sana no se asignan puntos, mientras que para la correspondiente extensión de la enfermedad articular, desde las garras hasta la articulación de la pata, pasando por la articulación medio de la pata, se asignan en cada caso puntos que abarcan de 1 (inflamación moderada por ejemplo de la o de las garras) hasta 4 (fuerte inflamación con extensión sobre la totalidad de la pata), como se explica seguidamente:

- 0 = normal
- 1 = eritema e hinchazón suave que abarca la región tarsal o articulación de pata o garras
- 2 = eritema e hinchazón suave, que se extiende desde la articulación de la pata hasta la pata media (2 segmentos)
- 3 = eritema e inflamación moderada, que se extiende desde la articulación de la pata hasta las articulaciones metatarsales
- 4 = eritema y fuerte hinchazón, que abarca tanto la articulación de la pata, pata y garras.

Para este parámetro se determinó previamente la situación de partida un día antes del inicio del experimento (Día -1) y seguidamente se evaluó a partir del Día 8 tres veces por semana este Disease Activity Score. El análisis estadístico tuvo lugar utilizando un análisis de varianza unifactorial ANOVA y la comparación con respecto al grupo de control mediante análisis comparativo múltiple (test de Dunnett).

La aplicación de un cóctel colágeno-anticuerpo inclusive de la aplicación i.p. subsiguiente de LPS en los ratones conduce a una artritis aguda con manifiesta inflamación articular en los ratones. Esta artritis inducida pudo inhibirse mediante tratamiento con el compuesto de ejemplo 12. Esto ha sido representado en la Figura 6.

Modelo de ratón NASH *in vivo*

Para la inducción experimental de un NASH, a cada uno de 45 ratones C₅₇BL/6 macho con una edad de 2 días, se le inyectó por vía subcutánea 200 µg de estreptozotocina (STZ; Sigma-Aldrich, Estados Unidos). A partir de una edad de 4 semanas, estos animales son alimentados ad libitum para fines de investigación con una dieta de elevado contenido de grasa (HFD; 57 kcal% de grasa, n.º de cat. HFD32 de la empresa CLEA, Japón). A una edad de 6 semanas, los animales son distribuidos aleatoriamente en 3 grupos (a razón de 15 animales por grupo). Mientras uno de los grupos no recibe ningún tratamiento, los otros 2 grupos son tratados sea con vehículo sea con la sustancia de ensayo, a lo largo de 4 semanas, diariamente y en forma oral. Después de concluido el tratamiento de 4 semanas, todos los animales son sacrificados de manera indolora bajo narcosis, se extrae el hígado y se lo fija para investigación histológica en solución de Bouin (H. Denk, "Fixierung histologischer Präparate". En: P. Böck (ed.): "Romeis Mikroskopische Technik", Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1989, 17. ed., página 97, ISBN 3-541-11227-1). Seguidamente se embeben muestras de hígado en parafina y se preparan cortes parafinados de 5 micrones de espesor. De cada hígado se tiñen cortes histológicos: a) para la determinación de las puntuaciones de actividad de NAFLD (NAS) con hematoxilina /eosina HE), y: b) para la determinación de la formación de fibras en el hígado con rojo de Pikro (Waldeck, Alemania). Se modifica la Puntuación de Actividad de NAFLD apartándose de los criterios recomendados por D.E. Kleiner et al., Hepatology 41 (2005), 1313-1321 (Tabla 1) para los cortes de hematoxilina/eosina. Para la cuantificación histológica de las áreas fibróticas se preparan 5 fotografías digitales con una ampliación de 200 veces (DFC280; Leica, Alemania) por corte, y con ayuda del software ImageJ Software (National Institute of Health, EE. UU.) se determina el porcentaje de fibrosis.

Modelo de ratón db/db *in vivo*

Se emplearon 30 ratones db/db macho con una edad de 8 semanas. En este caso se trata de un modelo reconocido de adiposidad, resistencia a la insulina y diabetes de Tipo 2 (Aileen JF King; The use of animal models in diabetes research; British Journal of Pharmacology 166 (2012), 877-894). Durante la investigación los animales obtuvieron una dieta estándar (RM1 (E) 801492, SDS) y agua de grifo ad libitum. Los animales fueron distribuidos aleatoriamente entre grupos (a razón de 10 animales por grupo) y durante 6 semanas se los trató oralmente con la sustancia de ensayo. A los animales se les extrajo sangre durante el período de investigación y en diferentes instantes de tiempo (antes del inicio de la terapia, tres semanas después del inicio de la terapia, y dos días antes del fin de la terapia), para determinar los parámetros de la sensibilidad a la insulina (por ejemplo, HbA1c, contenido, de glucosa, contenido de insulina). Además, en el día 1 antes del inicio de la terapia y en el día 2 antes del fin de la terapia se llevó a cabo un-OGTT (test oral de la tolerancia a la glucosa), también como parámetros para determinar la sensibilidad a la insulina. Adicionalmente se calcula el índice HOMA-IR (nivel de insulina en ayunas (mU/l) * nivel de glucosa en ayunas (mmol/l) / 22,5).

Modelo de xenotrasplante *in vivo* asociado con linfoma de células B

Se investigó la actividad antitumoral de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) en modelos de xenotrasplante murinos. Para ello, a unos ratones C.B-17 SCID hembra se les implantó líneas de células

tumorales subcutáneas de linfomas de células B humanas, por ejemplo, TMD-8. En el caso de un tumor con un gran magnitud media de 20 a 30 mm², el tratamiento monoterapéutico oral empieza con un compuesto de acuerdo con la invención o con el tratamiento por medio de la administración de un compuesto de acuerdo con la invención en combinación con una terapia estándar, que en cada caso se administran oralmente. Sin embargo, previamente se lleva a cabo una aleatorización de los animales. El tratamiento se da por terminado en cuanto el grupo de control presenta tumores de gran tamaño. El tamaño de los tumores como también el peso corporal se determinan tres veces por semana. Las reducciones de peso corporal representan una medida de la toxicidad función del tratamiento (>10% = crítico, interrupción del tratamiento hasta curación, >20% toxico, terminación). El área del tumor se determina mediante un calibre de medición electrónico-[longitud (mm) x ancho (mm)]. Al final del estudio se determina además el peso del tumor. La efectividad antitumoral define la relación entre el peso del tumor antes del tratamiento en función del control (T/D) [peso de tumores de los grupos de control en el Día x] o la relación entre el área del tumor antes del tratamiento frente al control [área del tumor de los grupos de tratamiento en el Día x/Área de los tumores de los grupo de control en el día x]. Un compuesto con una relación T/C mayor que o igual a 0,5 se considera activo (eficaz). El análisis estadístico tiene lugar bajo utilización del ANOVA unifactorial y la comparación con respecto al grupo de control mediante análisis comparativo apareado (test de Dunnet).

Figura 1: Inhibición de IL-23 en DC generadas en monocitos humanos para el compuesto de ejemplo 12. Los datos han sido representados como valores medios con desviaciones estándar.

Figura 2: Inhibición de INF- α en: n (A) DC plasmacitoides humanas estimuladas por Imiquimod (R837)- o bien: (B) DC plasmacitoides humanas estimuladas por CpG-A para el compuesto de ejemplo 12. Los datos han sido representados como valores medios con desviaciones estándar.

Figura 3: El tratamiento de la inflamación inducida por LPS con el compuesto de ejemplo 11 conduce a una reducción de TNF- α secretado. Los datos han sido representados como valores medios con desviaciones estándar.

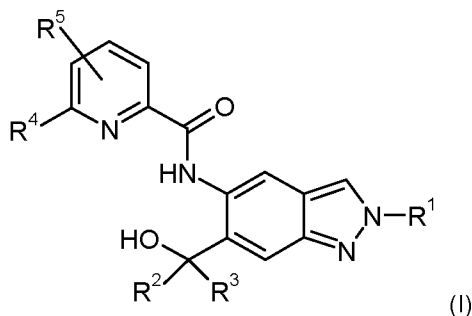
Figura 4: El tratamiento de una inflamación inducida por IL-1 β con los compuestos del Ejemplo 11 (a la izquierda) y 12 (a la derecha) conduce a una reducción, función de la dosis, de la cantidad de TNF- α secretado. Los datos han sido representados como valores medios con desviaciones estándar.

Figura 5: Efectos antiinflamatorios del compuesto de ejemplo 11 en el modelo animal de la artritis reumatoide (Modelo rata inducido por adyuvante). Inhibición significativa, función de la dosis, de la inflamación reumática de las articulaciones medida con ayuda de las Puntuaciones de la Actividad de la Enfermedad. Los datos corresponden a valores medios + desviaciones estándar. ANOVA de análisis de varianza unifactorial con análisis comparativo múltiple subsiguiente para grupo de control CFA mediante el Test de Dunnet, *p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001; ****p <0,0001.

Figura 6: Efectos antiinflamatorios del compuesto de ejemplo 12 en el modelo animal de la artritis reumatoide (Modelo de ratón inducido por colágeno-anticuerpo). Inhibición significativa, función de la dosis, de la inflamación reumática de las articulaciones medida con ayuda de las Puntuaciones de la Actividad de la Enfermedad. Los datos corresponden a valores medios + desviaciones estándar. Las significancias estadísticas entre los controles de colágeno-anticuerpos (AK) y los grupos de tratamiento se calculó mediante análisis de varianza unifactorial ANOVA con análisis comparativo múltiple subsiguiente (test de Dunnet) (*p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001; ****p <0,0001).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos la fórmula general (I)



5 en la que:

R¹ representa alquilo C₁-C₆, donde el radical alquilo C₁-C₆ está simplemente sustituido con un radical R¹SO₂ o R⁷SO o donde el radical alquilo C₁-C₆ está polisustituido con un radical R⁷SO₂ o R⁷SO y mono o polisustituido con halógeno, hidroxilo, un cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido o mono o polisustituidos con halógeno, un radical R⁶ o R⁸O;

R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

10 R⁴ representa halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆ no sustituido o mono- o polisustituido, igual o diferente entre sí o cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido o mono- o polisustituido, igual o diferente entre sí, y los sustituyentes se seleccionan del grupo de halógeno e hidroxilo;

R⁵ representa hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁-C₆ no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno;

15 R⁶ representa un heterociclo saturado monocíclico no sustituido o mono- o disustituido con metilo con 4 a 6 átomos de anillo, que contiene un heteroátomo o un heterogrupa de la serie O, S, SO y SO₂;

R⁷ representa alquilo C₁-C₆, donde el radical alquilo C₁-C₆ está sin sustituir o mono- o polisustituido, idéntico o diferente, con halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C₃-C₆; o R⁷ representa cicloalquilo C₃-C₆,

R⁸ representa alquilo C₁-C₆, en donde el resto alquilo C₁-C₆ no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente, con halógeno;

20 y sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R¹ representa alquilo C₁-C₆, donde el radical alquilo C₁-C₆ está monosustituido con R⁷SO₂ o R⁷SO o donde el radical alquilo C₁-C₆ está polisustituido con un radical R⁷SO₂ o R⁷SO y mono o polisustituido con flúor, hidroxilo, un radical R⁶ o R⁸O;

25 R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴ representa halógeno, ciano o alquilo C₁-C₃, en donde el resto alquilo C₁-C₃ no está sustituido o está mono- o polisustituido, igual o diferente con halógeno o hidroxilo;

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁-C₃;

R⁶ representa oxetanilo o tetrahidrofuranilo

30 R⁷ representa alquilo C₁-C₄, donde el radical alquilo C₁-C₄ está no sustituido o monosustituido con hidroxilo o con ciclopropilo o con tres átomos de flúor;

R⁸ representa un resto alquilo C₁-C₄ no sustituido o un resto alquilo C₁-C₄ trisustituido con flúor.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo.

4. Compuestos de acuerdo con una reivindicación 1, 2 o 3, en los que R⁵ es hidrógeno o flúor.

35 5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en los que R² y R³ al mismo tiempo significan hidrógeno o metilo.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que

R¹ representa alquilo C₂-C₆, donde el radical alquilo C₂-C₆ está monosustituido con R⁷SO₂;

R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;

5 R⁴ representa un resto alquilo C₁-C₃ no sustituido o mono- o polisustituido con halógeno o un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo hidroxilo o un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo hidroxilo y tres átomos de flúor

R⁵ representa hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₃;

R⁷ representa alquilo C₁-C₃.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en los que

R¹ representa un radical alquilo C₂-C₄ sustituido con metil-SO₂;

10 R² y R³ siempre tienen el mismo significado y al mismo tiempo representan hidrógeno o metilo;

R⁴ representa metilo, etilo, trifluoroalquilo C₁-C₃, difluoroalquilo C₁-C₃, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo y 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo;

R⁵ representa hidrógeno, flúor o metilo.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en los que

15 R¹ representa 2-(metilsulfonyl)etilo o 3-(metilsulfonyl)propilo;

R² y R³ al mismo tiempo representan metilo o hidrógeno;

R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo;

R⁵ representa hidrógeno o flúor.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en los que

20 R¹ representa 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(metilsulfonyl)etilo;

R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;

R⁴ representa difluorometilo o trifluorometilo;

R⁵ representa hidrógeno.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en los que

25 R¹ representa 3-(metilsulfonyl)propilo o 2-(metilsulfonyl)etilo;

R² y R³ al mismo tiempo representan metilo;

R⁴ representa metilo;

R⁵ representa flúor, en el que R⁵ se encuentra en posición orto con respecto a R⁴.

11. Compuestos según las reivindicaciones 1-10, a saber:

30 1) N-{6-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-[3-(metilsulfonyl)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

2) N-{6-(2-Hidroxipropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

3) 6-(Difluorometil)-N-{6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}piridin-2-carboxamida.

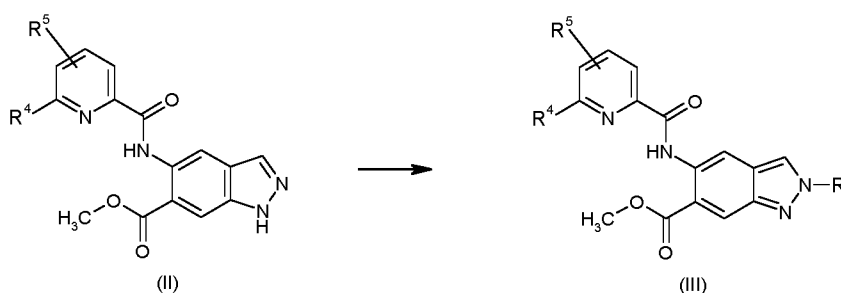
12. Compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

35 13. Compuesto de la fórmula general (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tumorales, enfermedades dermatológicas, enfermedades ginecológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades oftalmológicas, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades hepáticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y dolor.

40 14. Compuesto de la fórmula general (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un

procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de linfomas, degeneración macular, psoriasis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, EPOC, gota, NASH, fibrosis hepática, resistencia a la insulina, del síndrome metabólico, de espondiloartritis y artritis reumatoide, endometriosis, así como dolores asociados con endometriosis y otros síntomas asociados con endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquécia.

- 5 15. Compuesto de la fórmula general (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor inclusive dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, preferentemente, de hiperalgesia, alodinia, dolor en caso de artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartritis), dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor posoperatorio, dolor en caso de cistitis intersticial, CRPS (síndrome de dolor regional complejo), neuralgia del trigémino, dolor en caso de prostatitis, dolores causados por lesiones de la médula ósea, dolor inducido por inflamación, dolores lumbares, dolores por cáncer, dolor asociado con quimioterapia, neuropatía inducida por tratamiento del VIH, dolor inducido por quemaduras y dolor crónico.
- 10 16. Compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso como medicamento.
- 15 17. Compuesto de fórmula general (I) para uso según la reivindicación 16, donde el medicamento se utiliza para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tumorales, enfermedades dermatológicas, enfermedades ginecológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades oftalmológicas, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas, enfermedades hepáticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y dolor.
- 20 18. Compuesto de fórmula general (I) para uso según las reivindicaciones 16 y 17 para el tratamiento y/o profilaxis de linfoma, degeneración macular, psoriasis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, EPOC, gota, NASH, fibrosis hepática, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, espondiloartritis y artritis reumatoide, endometriosis y dolor asociado a la endometriosis y otros síntomas asociados a la endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquécia.
- 25 19. Compuesto de fórmula general (I) para uso según las reivindicaciones 16 y 17 para el tratamiento y/o profilaxis del dolor incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, preferiblemente hiperalgesia, alodinia, dolor en artritis (tal como osteoartritis, reumatoide artritis y espondiloartritis), dolor premenstrual, dolor asociado a endometriosis, dolor postoperatorio, dolor por cistitis intersticial, CRPS (síndrome de dolor regional complejo), neuralgia del trigémino, dolor por prostatitis, dolor causado por lesión de la médula espinal, dolor inducido por inflamación, dolor lumbar, dolor por cáncer, dolor asociado a la quimioterapia, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, dolor inducido por quemaduras y dolor crónico.
- 30 20. Medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I), como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado.
- 35 21. Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (III) a partir de los compuestos de la fórmula general (II)

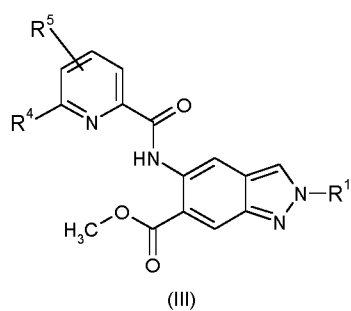


en las que

- 40 R^1 es 2-(metilsulfonil)etilo o 3-(metilsulfonil)propilo;
- R^4 representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
- R^5 representa hidrógeno o flúor;

por medio de la reacción de (II) con haluros de alquilo o 4-metilbencensulfonatos de alquilo correspondientemente sustituidos en presencia de carbonato de potasio.

22. Compuestos de la fórmula general (III),



en la que

R¹ es 2-(metilsulfonil)etilo o 3-(metilsulfonil)propilo;

5 R⁴ representa difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y

R⁵ representa hidrógeno o flúor,

así como sus diastereómeros, enantiómeros, sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

Figura 1

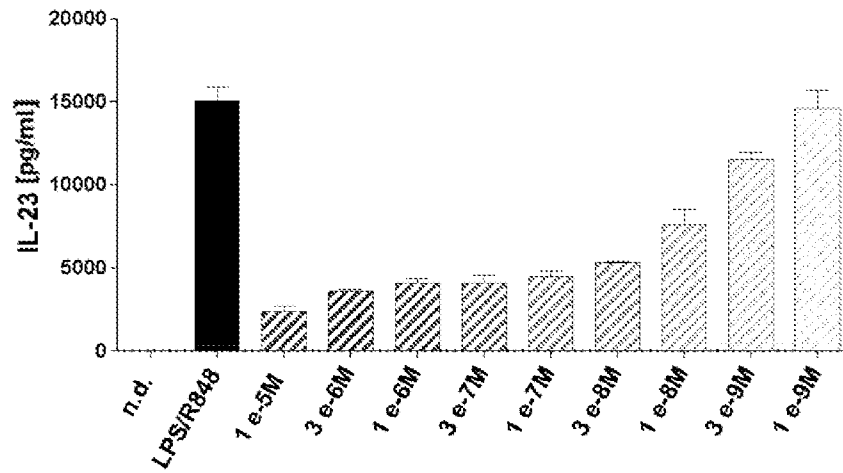
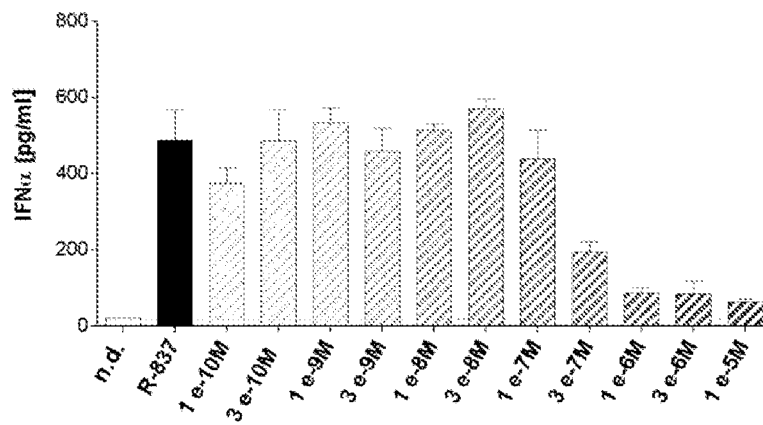


Figura 2

A



B

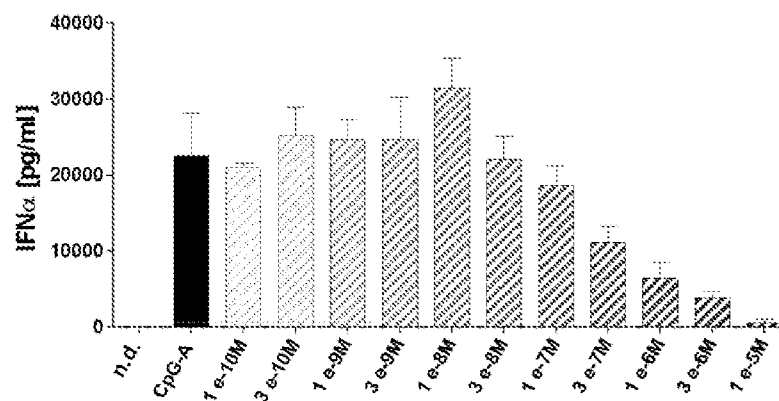


Figura 3

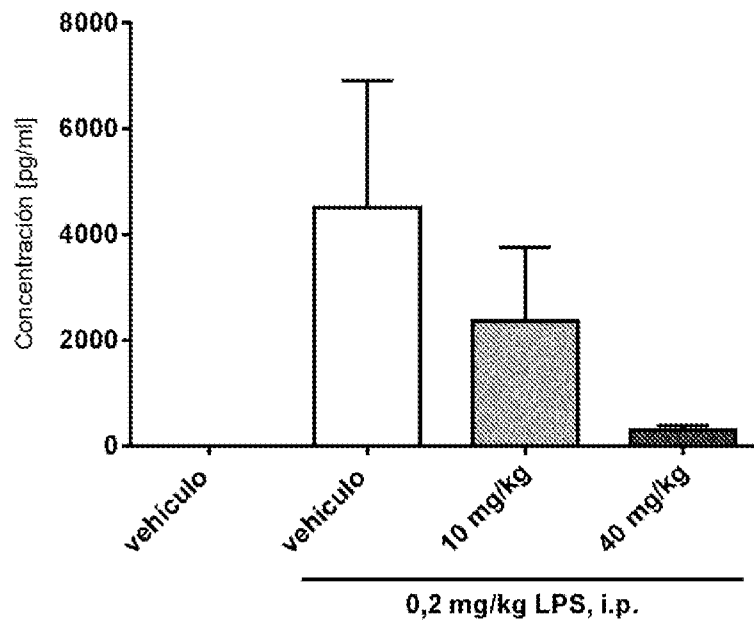


Figura 4

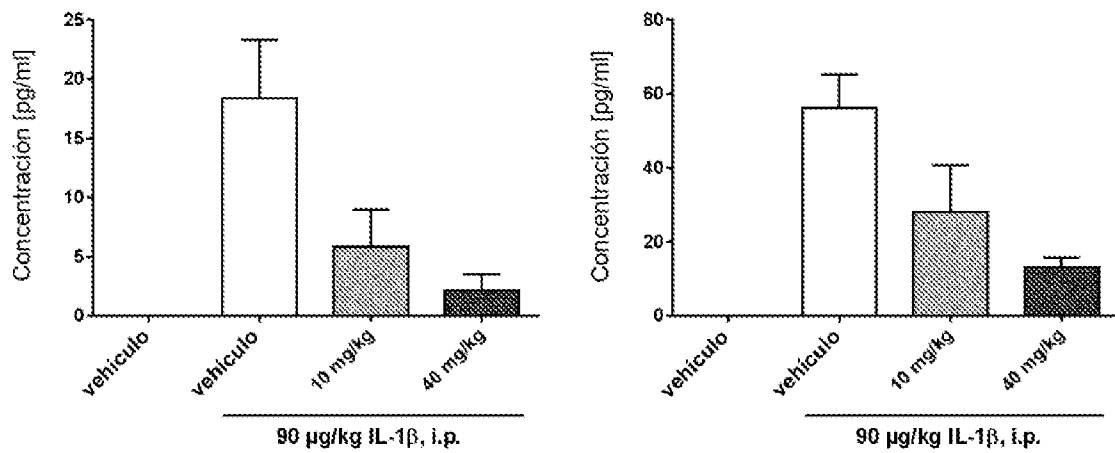


Figura 5

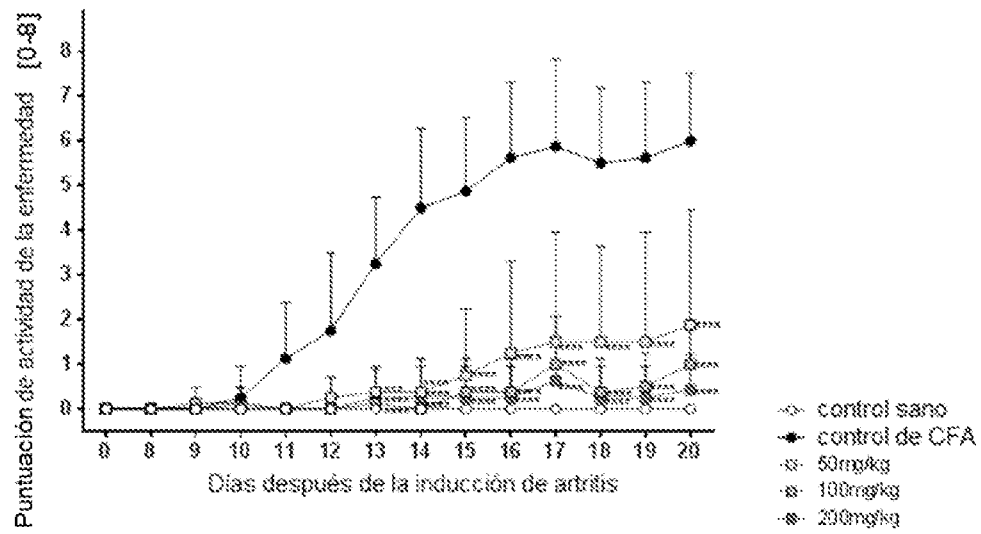


Figura 6

