



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 579**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05769167 .7**

96 Fecha de presentación : **24.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1758578**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54

Título: **Nuevas indazolcarboxamidas y su uso.**

30

Prioridad: **24.06.2004 US 582655 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73

Titular/es: **GLAXOSMITHKLINE L.L.C.**
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, Pennsylvania 19102, US

72

Inventor/es: **Kerns, Jeffrey, K. y**
Edwards, Christine

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 579 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

Nuevas indazolcarboxamidas y su uso

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a ciertos compuestos de indazolcarboxamida, que son inhibidores de actividad de cinasa. Más específicamente, los compuestos son inhibidores de IKK2. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad inadecuada de IKK2 (también conocido como IKK β), y en particular en el tratamiento y prevención de trastornos en los que intervengan mecanismos de IKK2, que incluyen trastornos inflamatorios y de reparación tisular. Estos trastornos incluyen la artritis reumatoide, el asma, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, siglas inglesas COPD).

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La familia de enzimas de las proteín-cinasas es una gran e importante familia de enzimas. En la actualidad se conocen aproximadamente 500 proteín-cinasas distintas. Sin embargo, puesto que de tres a cuatro por ciento del genoma humano codifica la formación de proteín-cinasas, podrían existir en el cuerpo humano muchos millares de cinasas distintas y separadas. Las proteín-cinasas sirven para catalizar la fosforilación de la cadena lateral de un aminoácido de diversas proteínas, mediante la transferencia del γ -fosfato del complejo ATP-Mg $^{2+}$ a dicha cadena lateral de aminoácido. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización dentro de las células, gobernando así la función celular, su crecimiento, diferenciación y destrucción (apoptosis) a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los radicales de serina, treonina y tirosina de las proteínas. Diversos estudios han demostrado que las proteín-cinasas son reguladores clave de muchas funciones celulares, entre ellas la transducción de señales, la regulación transcripcional, la motilidad celular, y la división celular. También se ha demostrado que varios oncogenes codifican proteín-cinasas, lo que sugiere que las cinasas desempeñan un papel en la oncogénesis. Estos procesos están sumamente regulados, a menudo a través de rutas interrelacionadas complejas, en donde cada cinasa está a su vez regulada por una o más cinasas. En consecuencia, una actividad aberrante o inadecuada de proteín-cinasa puede contribuir a la aparición de estados morbosos asociados con dicha actividad aberrante de cinasa. Debido a su importancia fisiológica, a su variedad y a su ubicuidad, las proteín-cinasas se han convertido en una de las familias de enzimas más importantes y más ampliamente estudiadas en la investigación bioquímica y médica.

La familia de enzimas de las proteín-cinasas se clasifica típicamente en dos subfamilias principales: las proteín-cinasas de tirosina y las proteín-cinasas de serina/treonina, dependiendo del radical de aminoácido que fosforilen. Las cinasas de serina/treonina (siglas inglesas PSTK) incluyen proteín-cinasas dependientes de AMP-cíclico y de GMP-cíclico, proteín-cinasas dependientes de calcio y de fosfolípidos, proteín-cinasas dependientes de calcio y de calmodulina, cinasas de caseína, proteín-cinasas del ciclo de división celular, y otras. Usualmente, estas cinasas son citoplasmáticas o están asociadas con las fracciones celulares que contienen partículas, posiblemente por anclar proteínas. Se ha implicado a la actividad aberrante de proteín-cinasas de serina/treonina, o se ha sospechado su implicación, en diversas patologías tales como la artritis reumatoide, psoriasis, choque séptico, osteopenia, muchos cánceres, y otras enfermedades proliferativas. Por tanto, las cinasas de serina/treonina y las rutas de transducción de señales de las cuales forman parte constituyen objetivos importantes para el diseño de fármacos. Las tirosín-cinasas fosforilan radicales de tirosina. Las tirosín-cinasas desempeñan un papel igualmente importante en la regulación celular. Estas cinasas incluyen varios receptores para moléculas tales como factores de crecimiento y hormonas, entre ellos el receptor de factor de crecimiento epidérmico, receptor de insulina, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas, y otros. Diversos estudios han indicado que muchas tirosín-cinasas son proteínas transmembránicas que tienen sus dominios de receptor situados en el exterior de la célula, y sus dominios de cinasa en el interior. También se halla en curso mucho trabajo de investigación para identificar moduladores de tirosín-cinasas.

El factor nuclear κ B (NF- κ B) pertenece a una familia de complejos de factores de transcripción dímeros, estrechamente relacionados, compuestos por diversas combinaciones de la familia de polipéptidos Rel/NF- κ B. La familia está compuesta en los mamíferos por cinco productos génicos individuales: RelA (p65), NF- κ B1 (p50/ p105), NF- κ B2 (p49/ p100), c-Rel, y RelB, pudiendo formar hetero- u homodímeros todos ellos. Estas proteínas comparten un dominio de 300 aminoácidos sumamente homólogo, el "dominio de homología Rel", que contiene los dominios de fijación y de dimerización de ADN. En el extremo C-terminal del dominio de homología Rel se encuentra una secuencia de translocación nuclear importante en el transporte de NF- κ B desde el citoplasma al núcleo. Además, p65 y cRel poseen potentes dominios de transactivación en sus extremos C-terminales.

La actividad de NF- κ B está regulada mediante su interacción con un miembro de la familia de proteínas de inhibidores I κ B. Esta interacción bloquea eficazmente la secuencia de localización nuclear de las proteínas NF- κ B, impidiendo así la migración del dímero al núcleo. Una amplia variedad de estímulos activan la NF- κ B, a través de lo que probablemente son rutas de transducción de señal múltiples. Entre ellos se incluyen productos bacterianos

(LPS), algunos virus (HIV-1, HTLV-1), citocinas inflamatorias (TNF α , IL-1), la tensión medioambiental y oxidante, y agentes que dañan el ADN. No obstante, aparentemente es común a todos estos estímulos la fosforilación y subsiguiente degradación de I κ B. El I κ B es fosforilado en dos serinas N-terminales por las recientemente identificadas I κ B-cinasas (IKK- α y IKK- β). También se conoce a la IKK- β como IKK2. Los estudios de mutagénesis localmente dirigida indican que estas fosforilaciones son críticas para la activación subsiguiente de NF- κ B, ya que una vez que ha sido fosforilada, la proteína queda señalada para la degradación a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma. Libres de I κ B, los complejos de NF- κ B activos son capaces de trasladarse al núcleo, donde se fijan de manera selectiva a secuencias intensificadoras específicas para gen, preferidas. Entre los genes regulados por NF- κ B se incluyen diversas citocinas y quimiocinas, moléculas de adhesión celular, proteínas de fase aguda, proteínas inmunorreguladoras, enzimas metabolizadoras de eicosanoides, y genes anti-apoptóticos.

Es bien sabido que el NF- κ B desempeña un papel clave en la expresión regulada de un gran número de mediadores pro-inflamatorios, que incluyen citocinas tales como TNF, IL-1 β , IL-6 y IL-8, moléculas de adhesión celular tales como ICAM y VCAM, y óxido nítrico-sintasa inducible (iNOS). Se sabe que estos mediadores desempeñan su papel en el reclutamiento de leucocitos en los lugares de inflamación, y en el caso de iNOS, pueden conducir a la destrucción del órgano en algunas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

La importancia del NF- κ B en trastornos inflamatorios queda aún más puesta de relieve por estudios de inflamación de las vías respiratorias, con inclusión del asma, en los cuales se ha demostrado que se activa NF- κ B. Esta activación puede ser la causa subyacente de la producción incrementada de citocinas y de la infiltración por leucocitos, que son características de estos trastornos. Además, se sabe que los esteroides inhalados reducen la hiperreactividad de las vías respiratorias, y suprimen la respuesta inflamatoria en vías respiratorias asmáticas. A la luz de los hallazgos recientes acerca de la inhibición de NF- κ B por glucocorticoides, se podría especular que en estos efectos interviene la inhibición de NF- κ B.

Una prueba adicional del papel de NF- κ B en los trastornos inflamatorios la proporcionan los estudios de la sinovia reumatoide. Aunque el NF- κ B está presente normalmente en forma de un complejo citoplasmático inactivo, estudios inmunohistoquímicos recientes han indicado que NF- κ B está presente en los núcleos, y por tanto es activo, en las células que constituyen la sinovia reumática. Además, se ha demostrado que el NF- κ B es activado en células sinoviales humanas en respuesta a la estimulación con TNF- α ó IL-1 β . Dicha distribución puede constituir el mecanismo responsable de la producción incrementada de citocinas y eicosanoides característica de este tejido. Véase Roshak, A. K., et al. J. Biol. Chem., 271, 31496-31501 (1996). Se ha demostrado la expresión de IKK- β en sinoviocitos de pacientes con artritis reumatoide, y estudios de transferencia génica han demostrado el papel central de IKK- β en la producción estimulada de mediador inflamatorio en estas células. Véanse Aupperle y otros, J. Immunology 1999; 163:427-433 y Aupperle y otros, J. Immunology 2001;166:2705-11. Más recientemente, se ha demostrado que la administración intraarticular de una construcción adenovírica de IKK- β de tipo natural origina hinchazón de las patas en la rata, mientras que la administración intraarticular de IKK β dominante-negativo inhibió la artritis inducida por adyuvante en la rata. Véase Tak y otros, Arthritis and Rheumatism 2001, 44:1897-1907.

También es probable que las proteínas NF- κ B/Rel y I κ B tengan un papel clave en la transformación y metástasis neoplásicas. Los miembros de la familia están asociados a la transformación celular *in vitro* e *in vivo* como consecuencia de la hiper-expresión, la multiplicación génica, y las transposiciones o translocaciones de genes. Además, en 20-25% de algunos tumores linfoides humanos se observa la transposición y/o la multiplicación de los genes que codifican estas proteínas. Además, el NF- κ B es activado por el *ras* oncogénico, el defecto más común en los tumores humanos, y el bloqueo de la activación de NF- κ B inhibe la transformación celular en la que interviene *ras*. También se ha informado del papel desempeñado por NF- κ B en la regulación de la apoptosis, lo que refuerza el papel de este factor de transcripción en la regulación de la proliferación de células tumorales. Se ha demostrado que el TNF, la radiación ionizante, y agentes que dañan ADN, activan el NF- κ B, lo cual, a su vez, conduce a la expresión, regulada por exceso, de diversas proteínas anti-apoptóticas. A la inversa, se ha demostrado que la inhibición de NF- κ B intensifica la muerte apoptótica originada por estos agentes en diversos tipos de células tumorales. Al representar este hecho un mecanismo principal de la resistencia de las células tumorales hacia la quimioterapia, los inhibidores de la activación de NF- κ B pueden ser agentes quimioterapéuticos útiles, tanto como agentes únicos, o en forma de una terapia adjunta. Informes recientes han implicado a NF- κ B como inhibidor de la diferenciación de las células esqueléticas, y como regulador de la consunción muscular inducida por citocinas (Guttridge y otros, Science; 2000; 289: 2363-2365) confirmando adicionalmente el potencial de los inhibidores de NF- κ B como nuevas terapias contra el cáncer.

Se describen varios inhibidores de NF- κ B en C. Wahl, et al. J. Clin. Invest. 101 (5), 1163-1174 (1998), R. W. Sullivan, et al. J. Med. Chem. 41, 413-419 (1998), J. W. Pierce, et al. J. Biol. Chem. 272, 21096-21103 (1997).

Se sabe que el producto natural marino himenialdisina inhibe NF- κ B. (Roshak, A. et al. JPET, 283, 955-961 (1997), Breton, J. J y Chabot-Fletcher, M. C., JPET, 282, 459-466 (1997).

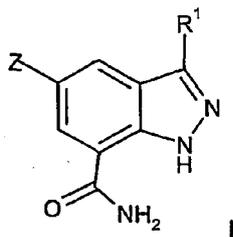
Además, se han presentado solicitudes de patente sobre aminotiofenos inhibidores del IKK2, véase Callahan et al.

5 WO 2002030353; Baxter et al. WO 2001058890, Faull et al. WO 2003010158; Griffiths et al. WO2003010163; Fancelli, et al. WO 200198290; imidazoles inhibidores de IKK2, véase Callahan et al. WO 200230423; anilino-fenilpirimidinas inhibidoras de IKK2, véase Kois et al. WO 2002046171; β -carbolinas inhibidoras de IKK2, véase Ritzeler et al. WO 2001068648, Ritzeler et al. EP 1134221; Nielsch et al. DE 19807993; Ritzeler et al. EP 1209158; indoles inhibidores de IKK2, véase Ritzeler et al. WO 2001030774; benzimidazoles inhibidores del IKK2, véase Ritzeler et al. DE 19928424; Ritzeler et al. WO 2001000610; Ritzeler et al. WO 2004022553; aminopiridinas inhibidoras de IKK2, véase Lowinger et al. WO 2002024679; Murata et al. WO 2002024693; Murata et al. WO 2002044153; pirazolquinazolinas inhibidoras de IKK2, véase Beaulieu et al. WO 2002028860; Burke et al. WO 2002060386, Burke et al. US 20030022898; quinolinas inhibidoras de IKK2, Browner et al. WO2002041843, Browner et al. US 20020161004 y piridilcianoguanidinas inhibidoras de IKK2, véase Bjorkling et al. WO 2002094813, Binderup et al. WO 2002094322 y Madsen et al. WO 200294265; pirazoles inhibidores de IKK2, véase Lennon et al. WO 2003095430, Geng et al. WO 2003027075, Xu et al. WO 2003070706, Bermanis et al. WO 2003024935. Se ha demostrado que los productos naturales estaurosporina, quercetina, K252a y K252b, son inhibidores de IKK2, véase Peet, G. W. y Li, J. J. Biol. Chem., 274, 32655-32661 (1999) y Wisniewski, D., et al. Analytical Biochem. 274, 220-228 (1999). También se han descrito inhibidores sintéticos de IKK2, véase Burke et al. J. Biol. Chem., 278, 1450-1456 (2003), Baxter et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 2817-2822 (2004); y Murata et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 913-198 (2003) han descrito inhibidores de IKK2.

20 Así, se han hecho intentos de preparar compuestos que inhiban la actividad de IKK2, y han sido divulgados en la técnica varios de estos compuestos. Sin embargo, a la vista del número de respuestas patológicas en las que interviene el IKK2, sigue habiendo una necesidad continua de inhibidores de IKK2 que puedan ser empleados en el tratamiento de diversos estados.

25 COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos derivados de indazolcarboxamida. Específicamente, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I:



30 en la cual R1 y Z se definen más adelante, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención son inhibidores de IKK2, y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad inadecuada de IKK2 (denominado también IKK β), tales como la artritis reumatoide, el asma, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, siglas inglesas COPD). Por consiguiente, la invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención se refiere, además, a métodos para inhibir la actividad de IKK2, y al tratamiento de trastornos asociados con la misma, empleando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la invención.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Al describir la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los elementos. Las abreviaturas y los símbolos aquí utilizados están de acuerdo con el uso común de tales abreviaturas y símbolos por parte de los expertos en las técnicas químicas y biológicas. Específicamente, en los Ejemplos, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, se pueden emplear las siguientes abreviaturas:

45 g (gramos);	mg (miligramos);
L (litros);	mL (mililitros);
μ L (microlitros);	psi (lb/pulgada ² ; del inglés: pounds per square inch);
M (molar);	mM (milimolar);
i. v. (intravenoso);	Hz (Hercios);
MHz (megahercios);	mol (moles);
mmol (milimoles);	t.a. (temperatura ambiente);

min (minutos);	h (horas);
p.f. (punto de fusión);	TLC (cromatografía en capa fina);
T _r (tiempo de retención);	RP (fase invertida);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);	THF (tetrahidrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	AcOEt (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano)	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropilurea);	CDI (1,1-carbonildiimidazol);
IBCF (cloroformiato de isobutilo);	HOAc (ácido acético);
HOSu (N-hidroxisuccinimida);	HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);	
EDC (hidrocloruro de 1-[(3-dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida);	
BOC (t-butiloxicarbonilo);	Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo);
DCC (diciclohexilcarbodiimida);	CBZ (benciloxicarbonilo);
Ac (acetilo);	atm (atmósfera);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);	TBS (t-butildimetilsililo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	BSA (albúmina sérica de bovino)
ATP (trifosfato de adenosina);	HRP (peroxidasa de rábano picante);
DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco);	
HPLC (cromatografía líquida de alta presión);	
BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);	
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);	
HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio).	
HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etansulfónico);	
DPPA (difenilfosforil azida);	
fHNO ₃ (HNO ₃ fumante); y	
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).	
TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina)	
NBS (N-bromosuccinimida)	
HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio)	
DIPEA (diisopropiletilamina)	
dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)	
NIS (N-yodosuccinimida)	

Cada vez que se menciona "éter" significa éter dietílico, y "salmuera" significa una solución acuosa saturada de NaCl.

5 Términos y definiciones

"Alquilo" hace referencia a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene el número de átomos miembros que se especifica. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados, representativos, tienen una, dos o

tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, isobutilo, y *t*-butilo), pentilo (*n*-pentilo, isopentilo, y neopentilo), y hexilo.

Alquileo hace referencia a una cadena hidrocarbonada divalente saturada, que tiene el número de átomos miembros que se especifica. Por ejemplo, alquileo C₁-C₆ hace referencia a un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos miembros. Los grupos alquileo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Los grupos alquileo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquileo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquileo incluye metileno, etileno, propileno (*n*-propileno e isopropileno), butileno (*n*-butileno, isobutileno, y *t*-butileno), pentileno (*n*-pentileno, isopentileno, y neopentileno), y hexileno.

"Alqueniilo" hace referencia a una cadena hidrocarbonada insaturada que tiene el número de átomos miembros que se especifica, y que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono dentro de la cadena. Por ejemplo, alqueniilo C₂-C₆ hace referencia a un grupo alqueniilo que tiene de 2 a 6 átomos miembros. En algunas realizaciones, los grupos alqueniilo tienen un enlace doble carbono-carbono dentro de la cadena. En otras realizaciones, los grupos alqueniilo tienen más de un enlace doble carbono-carbono dentro de la cadena. Los grupos alqueniilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Los grupos alqueniilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alqueniilo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alqueniilo incluye etilenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

"Alqueniileno" hace referencia a una cadena hidrocarbonada divalente insaturada que tiene el número de átomos miembros que se especifica, y que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono dentro de la cadena. Por ejemplo, alqueniileno C₂-C₆ hace referencia a un grupo alqueniileno que tiene de 2 a 6 átomos miembros. En algunas realizaciones, los grupos alqueniileno tienen un enlace doble carbono-carbono dentro de la cadena. En otras realizaciones, los grupos alqueniileno tienen más de un enlace doble carbono-carbono dentro de la cadena.

Los grupos alqueniileno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Los grupos alqueniileno pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alqueniileno ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alqueniileno incluye etilenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, y hexenileno.

"Alquinileno" hace referencia a una cadena hidrocarbonada divalente insaturada que tiene el número de átomos miembros que se especifica, y que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono dentro de la cadena. Por ejemplo, alquinileno C₂-C₆ hace referencia a un grupo alquinileno que tiene de 2 a 6 átomos miembros. En algunas realizaciones, los grupos alquinileno tienen un enlace triple carbono-carbono dentro de la cadena. En otras realizaciones, los grupos alquinileno tienen más de un enlace triple carbono-carbono dentro de la cadena. Para más claridad, las cadenas hidrocarbonadas divalentes insaturadas que tengan uno o más enlaces triples carbono-carbono dentro de la cadena, y uno o más enlaces dobles carbono-carbono dentro de la cadena, son grupos alquinileno. Los grupos alquinileno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Los grupos alquinileno pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquinileno ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquinileno incluye etilileno, propinileno, butinileno, pentinileno, y hexinileno.

"Ariilo" hace referencia a un anillo hidrocarbonado aromático. Los grupos ariilo son sistemas anulares monocíclicos o sistemas anulares bicíclicos. Un anillo arílico monocíclico hace referencia a fenilo. Los anillos arílicos bicíclicos hacen referencia a naftilo y a anillos en los cuales fenilo está fusionado a un anillo de cicloalquilo o de cicloalqueniilo que tiene 5, 6, ó 7 átomos miembros. Los grupos ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí.

"Cicloalquilo" hace referencia a un anillo hidrocarbonado saturado que tiene el número de átomos miembros que se especifica. Los grupos cicloalquilo son sistemas anulares monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₆ hace referencia a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

"Cicloalqueniilo" hace referencia a un anillo hidrocarbonado insaturado que tiene el número de átomos miembros que se especifica, y que tiene un enlace doble carbono-carbono dentro del anillo. Por ejemplo, cicloalqueniilo C₃-C₆ hace referencia a un grupo cicloalqueniilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. En algunas realizaciones, los grupos cicloalqueniilo tienen un enlace doble carbono-carbono dentro del anillo. En otras realizaciones, los grupos cicloalqueniilo tienen más de un enlace doble carbono-carbono dentro del anillo. Sin embargo, los anillos de cicloalqueniilo no son aromáticos. Los grupos cicloalqueniilo son sistemas anulares monocíclicos. Los grupos cicloalqueniilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Cicloalqueniilo incluye ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, y ciclohexenilo.

"Enriquecido enantioméricamente" hace referencia a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que cero. Por ejemplo, enriquecido enantioméricamente hace referencia a productos cuyo exceso enantiomérico (abreviado ee) es mayor que 50%, mayor que 75%, y mayor que 90%.

5 "Exceso enantiomérico" o "ee" es el exceso de un enantiómero sobre el otro, expresado como porcentaje. De acuerdo con esto, puesto que los dos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (ee 0%). Sin embargo, si se ha enriquecido un enantiómero de manera que constituye el 95% del producto, el exceso enantiomérico sería 90% (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

10 "Enantioméricamente puro" hace referencia a productos cuyo exceso enantiomérico es 99% o superior.

"Semivida" (o "semivida") hace referencia al tiempo que se requiere para que la mitad de la cantidad de una sustancia se convierta *in vitro* o *in vivo* en otra especie químicamente distinta.

15 "Halo" hace referencia al radical de halógeno fluoro, cloro, bromo, o yodo.

"Haloalquilo" hace referencia a un grupo alquilo en el cual al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro del grupo alquilo ha sido reemplazado por halo. Haloalquilo incluye trifluorometilo.

20 "Heteroarilo" hace referencia a un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros del anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Los grupos heteroarilo son sistemas anulares monocíclicos, o bien son sistemas anulares fusionados, espirobicíclicos o bicíclicos puenteados. Los anillos heteroarílicos monocíclicos tienen 5 ó 6 átomos miembros. Los anillos heteroarílicos bicíclicos tienen 7 a 11 átomos miembros. Los anillos heteroarílicos bicíclicos incluyen aquellos anillos en los cuales están unidos un anillo de fenilo y un anillo de heterocicloalquilo monocíclico, formando un sistema anular fusionado, espirobicíclico o bicíclico puenteado, y aquellos anillos en los cuales están unidos un anillo de heteroarilo monocíclico y un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, monocíclico, formando un sistema anular fusionado, espirobicíclico o bicíclico puenteado. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, benzopiránilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, fupiridinilo, y naftiridinilo.

35 "Heteroátomo" hace referencia a un átomo de nitrógeno, azufre, u oxígeno.

40 "Heterocicloalquilo" hace referencia a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros del anillo. Sin embargo, los anillos de heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como son definidos aquí. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas anulares monocíclicos que tienen de 4 a 7 átomos miembros. En algunas realizaciones, heterocicloalquilo es saturado. En otras realizaciones, heterocicloalquilo es insaturado, pero no aromático. Heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piránilo, tetrahidropiránilo, dihidropiránilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatíolanilo, 1,3-oxatíenilo, 1,3-dítianilo, y azetidínilo.

50 "Átomos miembros" hace referencia al átomo o átomos que forman una cadena o un anillo. Cuando en una cadena, y dentro de un anillo, están presentes más de un átomo miembro, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente dentro de la cadena o anillo. Los átomos que forman un grupo sustituyente de una cadena o anillo no son átomos miembros de la cadena o anillo.

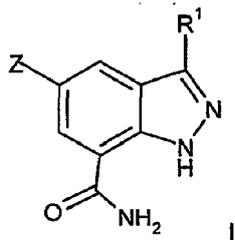
55 "Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, por ejemplo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, puede estar sin sustituir, o bien puede estar sustituido con uno o más sustituyentes tales como se definen en la presente memoria. "Sustituido", con relación a un grupo, indica que ha sido reemplazado un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida para el átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no sufra espontáneamente transformación, por ejemplo mediante transposición, ciclación, o eliminación). En algunas realizaciones, un único átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En la presente memoria se definen sustituyentes adecuados

para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

- 5 "Farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y formas de dosificación que son, dentro del alcance de la opinión médica fundada, adecuados para ser utilizados en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin una excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, y que cuentan con una relación beneficio/riesgo razonable.

Compuestos

- 10 La invención se refiere a compuestos según la Fórmula I:



en la cual:

- 15 Z es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, estando dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, CN, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Ra, C(O)NRaRb, C(O)NRxRy, SO₂NRaRb, SO₂NRxRy, ORc, N(Rb)C(O)NRaRb, N(Rb)C(O)NRxRy, N(Rb)C(O)ORd, estando dichos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo
- 20 consistente en: NRaRb, cicloalquilo C₃-C₆, ORc, fenilo, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆;

R1 es H, halo, ó -WX;

- 25 W es un enlace o alquileo C₁-C₆;

- X es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituido, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Re, N(Rb)C(O)ORd, N(Rb)C(O)NRaRb, ó N(Rb)C(O)NRxRy,
- 30 estando dichos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₄-C₇, y cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, ORc, C(O)Rg, C(O)ORf, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Ra, C(O)NRaRb, SO₂NRaRb, SO₂Re, y heterocicloalquilo, estando dichos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo;

- 35 cada Ra está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, ORc, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, y heteroarilo; y estando dichos fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, ORc, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;

- 40 cada Rb está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos ORc;

- 45 cada Rc está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, estando dichos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo
- 50 consistente en: cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo; y estando dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y OH; y estando dichos cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁-C₃;

- 55 cada Rd es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido de manera independiente, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: cicloalquilo C₃-C₆;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆; y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆;

5 cada Re está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₅-C₇ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en: ORc, trifluorometilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo
10 opcionalmente sustituido con ORc o con heterocicloalquilo, y NRaRb; estando dichos fenilo y heteroarilo
opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, CN, alquilo C₁-
C₆, haloalquilo C₁-C₆, N(Rb)C(O)Ra, y ORh; y estando dichos cicloalquilo C₅-C₇ y heterocicloalquilo opcionalmente
sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente
sustituido con ORc, y cicloalquilo C₃-C₆ ;

15 cada Rf está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, pudiendo estar dicho alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: cicloalquilo C₃-C₆; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
20 seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆; y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-
C₆;

25 cada Rg está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo y haloalquilo C₁₋₆ ; y estando dichos fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;

30 cada Rh está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-
C₆; y

Rx y Ry, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional como átomo miembro, siendo dicho anillo saturado o insaturado, pero no aromático, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos
35 sustituyentes alquilo C₁-C₃;

El significado de cualquier grupo funcional o sustituyente situado en el mismo cada vez que aparece en la Fórmula I, o en una de sus subfórmulas, es independiente de su significado, o del significado de cualquier otro grupo funcional o sustituyente, cada vez que aparece, salvo indicación específica en contrario.

40 Los compuestos según la Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diastereómeros, u otras formas estereoisómeras, o mezclas de los mismos. Los centros quirales, por ejemplo átomos de carbono quirales, pueden estar presentes también en un sustituyente, por ejemplo en un grupo alquilo. Cuando no esté especificada la
45 estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que abarque cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Así, los compuestos según la Fórmula I que contienen uno o más centros quirales pueden ser empleados como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente
puros.

50 Los estereoisómeros individuales de un compuesto según la Fórmula I que contenga uno o más centros asimétricos pueden ser resueltos por métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, esta resolución se puede llevar a cabo (1) formando sales, complejos, u otros derivados, diastereómeros; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico para un estereoisómero, por ejemplo mediante oxidación o reducción enzimáticas; o (3)
55 mediante cromatografía gas-líquido o cromatografía líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral fijado, o bien en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que cuando se convierte el estereoisómero deseado en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación antes descritos, se requiere una operación adicional para liberar la forma deseada. De manera alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica, empleando
60 reactivos, reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o bien convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos según la Fórmula I pueden contener también enlaces dobles u otros centros de asimetría geométrica. Cuando no esté especificada la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la

Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z), y todas las mezclas de los mismos. De manera similar, en la Fórmula I están incluidas también todas las formas tautómeras, existan tales tautómeros en equilibrio, o bien se presenten predominantemente en una forma.

El experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula I. De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, pueden preferirse las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula I si se comparan con la respectiva base libre o el respectivo ácido libre, ya que las sales comunican mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando con ello la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la invención se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la Fórmula I.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que presentan mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o bien se puede hacer reaccionar separadamente el compuesto purificado, en su forma de ácido libre o de base libre, con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

En algunas realizaciones, los compuestos según la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables, adecuadas, incluyen sales de estos grupos funcionales ácidos. Las sales representativas incluyen sales farmacéuticamente aceptables con metales, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y zinc; carbonatos y bicarbonatos de catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y zinc; aminas orgánicas primarias, secundarias, y terciarias, farmacéuticamente aceptables, que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, y representativas, incluyen el hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formiato, esstearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metansulfonato (mesilato), etansulfonato (esilato), 2-hidroxietansulfonato, bencensulfonato (besilato), *p*-aminobencensulfonato, *p*-toluensulfonato (tosilato), y naftalen-2-sulfonato.

Tal como se emplean en la presente memoria, el término "compuestos" y la expresión "compuestos de la invención" representan tanto los compuestos de acuerdo con la Fórmula I como sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "compuesto" y la expresión "un compuesto de la invención" también aparecen en la presente memoria, y se refieren tanto a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o en forma no cristalina, o como una mezcla de ambas. En cuanto a los compuestos de la invención que se encuentran en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los cuales se incorporan moléculas de disolvente dentro de la red cristalina, durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora en la red cristalina es el agua, se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El experto en la técnica apreciará, además, que algunos compuestos de la invención que existan en forma cristalina, con inclusión de los distintos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas son denominadas típicamente polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente puntos de fusión, espectros IR, y diagramas de difracción de rayos X, diferentes, lo cual se puede utilizar para la identificación de los mismos. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, empleados en la preparación del compuesto. Por ejemplo,

cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

Realizaciones representativas

5 Tal como se ha definido antes, Z es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, Z es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización, Z es fenilo sin sustituir. En otra realización, Z es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Ra, C(O)NRaRb, C(O)NRxRy, ORc, NRaRb, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Aún en otra realización, Z es fenilo sustituido con halo, di-halo, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Ra, ORc, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En una realización, en la cual Z es fenilo sustituido con alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con ORc, NRaRb, o heterocicloalquilo. En otra realización, en la cual Z es fenilo sustituido con alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con ORc ó con NRaRb.

15 En otra realización, Z es heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, Z es heteroarilo sin sustituir. En una realización adicional de la misma, Z es heteroarilo monocíclico. En aún otra realización adicional de la misma, Z es pirazolilo, tienilo, o pirimidinilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con ORc, NRaRb o heterocicloalquilo. En aún otra realización adicional de la misma, Z es pirazolilo, tienilo, o pirimidinilo, sin sustituir.

Tal como se ha definido antes, R1 es H, halo, ó -WX. En una realización R1 es -WX.

25 Tal como se ha definido antes, -WX es un enlace o alqueno C₁-C₆. En una realización, R1 es -WX y W es un enlace.

Tal como se ha definido antes, X es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituido, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Re, N(Rb)C(O)ORd, N(Rb)C(O)NRaRb, ó N(Rb)C(O)NRxRy,

30 En una realización, X es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional de la misma, X es piperidinilo opcionalmente sustituido. En una realización, X es piperidinilo sin sustituir. En otra realización, X es piperidinilo sustituido con C(O)Rg, C(O)ORf, ó SO₂Re.

35 En una realización en la cual X es piperidinilo sustituido con C(O)Rg, Rg es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional de la misma, Rg es alquilo C₁-C₃ sin sustituir o fenilo sin sustituir. En aún otra realización de la misma, en la cual Rg es alquilo C₁-C₃ sin sustituir, Rg es metilo.

40 En una realización en la cual X es piperidinilo sustituido con C(O)ORf, Rf es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido. En una realización adicional de la misma, Rf es *t*-butilo.

45 En una realización en la cual X es piperidinilo sustituido con SO₂Re, Re es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o bien heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, Re es alquilo C₁-C₆ sin sustituir. En otra realización, Re es alquilo C₁-C₆ sustituido con NRaRb o heterocicloalquilo. En una realización, Re es fenilo sin sustituir. En otra realización, Re es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, CN, N(Rb)C(O)Ra, y ORh. En una realización, Re es heteroarilo sin sustituir. En una realización adicional de la misma, Re es tienilo. En otra realización de la misma, Re es imidazolilo sin sustituir. En aún otra realización de la misma, Re es imidazolilo sustituido con alquilo C₁-C₆.

50 En otra realización en la cual X es piperidinilo sustituido con SO₂Re, Re es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido. En una realización, Re es alquilo C₁-C₃ sin sustituir. En otra realización, Re es alquilo C₁-C₃ sustituido con NRaRb. En aún otra realización adicional de la misma, Ra es H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido. En aún otra realización adicional de la misma, Ra es H, alquilo C₁-C₃ sin sustituir, o cicloalquilo C₃-C₇ sin sustituir. En aún otra realización adicional de la misma, Ra es alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más grupos ORc, o bien cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con uno o más grupos ORc. En otra realización, Re es alquilo C₁-C₃ sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con ORc o heterocicloalquilo. En otra realización adicional de la misma, heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, opcionalmente sustituidos con ORc o heterocicloalquilo. En aún otra realización adicional de la misma, heterocicloalquilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo, opcionalmente sustituidos con OH o piperazinilo.

60 Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

4-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo;

5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;

3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;

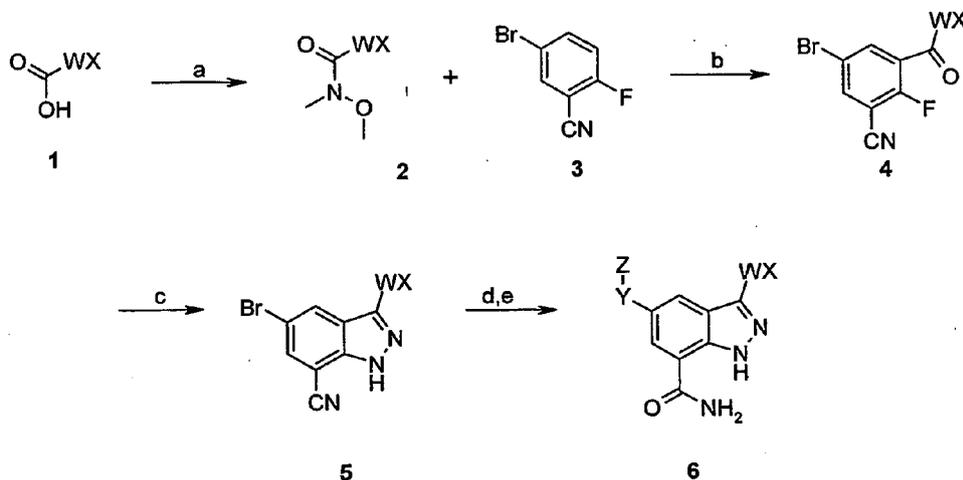
- 5-fenil-3-[1-(fenilcarbonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5 3-(1-acetil-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-fenil-3-[1-(fenilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(1-metiletil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(2-aminoetil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
10 3-(1-{[4-(acetilamino)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(4-cianofenil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[2-(dimetilamino)etil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
15 5-{1-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-[3-(acetilamino)fenil]-3-{1-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-[4-(acetilamino)fenil]-3-{1-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-{1-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
20 3-(1-{[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-bromo-3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-(1*H*-pirazol-4-il)-3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-[4-(hidroximetil)fenil]-3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
25 5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-(3,4-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
30 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-(3-fluorofenil)-3-(1-{[2-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[2-(dietilamino)etil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[2-(ciclopentilamino)etil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)etil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
35 5-(3-fluorofenil)-3-(1-{[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(dietilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-(3-fluorofenil)-3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(ciclopentilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(1,4'-bipiperidin-1'-il)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
40 5-(3-fluorofenil)-3-(1-{[3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-(3-fluorofenil)-3-(1-{[3-(4-morfolinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
45 3-(1-{[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(dimetilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-piridinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(4-morfolinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
50 3-(1-{[3-(4-morfolinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-fenil-3-[1-(2-tienilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-fenil-3-[1-{[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(ciclobutilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
55 3-(1-{[3-(4-morfolinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-fenil-3-[1-{[3-(1-piperazinil)propil]sulfonil}-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-{[3-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-(1-{[3-(ciclopentilamino)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-{[3-[(4-hidroxiciclohexil)amino]propil]sulfonil}-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
60 3-{1-[(3-{[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino}propil]sulfonil}-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;
3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-{3-[(metilamino)etil]fenil}-1*H*-indazol-7-carboxamida;
5-{3-[(etilamino)etil]fenil}-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida y
5-[(metilamino)etil]-3-(1-{[3-(metiloxi)propil]sulfonil}-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención se preparan empleando síntesis orgánicas convencionales. En los siguientes esquemas generales de reacción se dibujan rutas sintéticas adecuadas:

5

Esquema 1



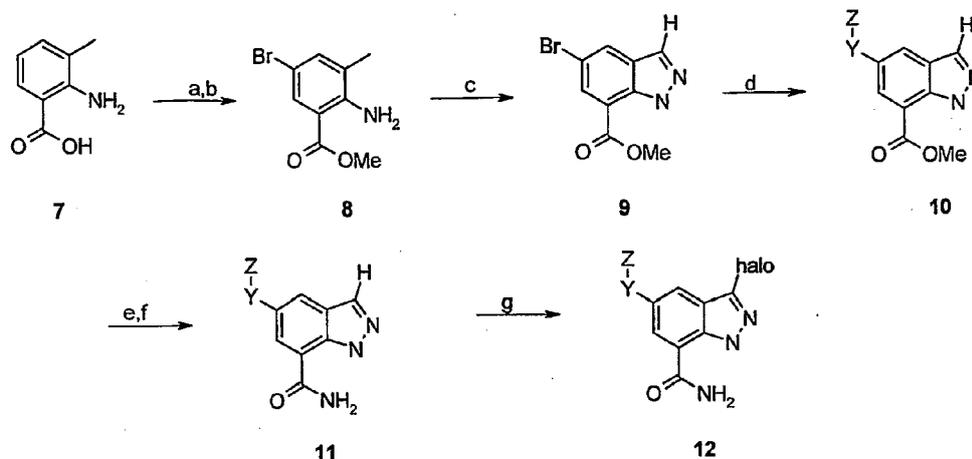
10 *Condiciones:* a) N,O-dimetilhidroxilamina, HATU, DMF b) LDA, THF, -78° C, c) hidrato de hidrazina, EtOH, reflujo d) Pd(dppf)Cl₂, ZYB(OR)₂, Cs₂CO₃, 1,4-dioxano; e) NaOH, EtOH, 80-100° C.

15 El Esquema 1 representa un esquema general para preparar compuestos según la Fórmula (I) en la cual R1 es – WX, salvo cuando W es un enlace y X es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₄-C₇, y cicloalquenilo C₅-C₇. En el Esquema 3, a continuación, se dibuja un esquema general de reacción para preparar compuestos según la Fórmula (I) en la cual W es un enlace y X es N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Re, N(Rb)C(O)ORd, N(Rb)C(O)NRaRb, ó N(Rb)C(O)NRxRy. En el Esquema 1, Y y Z son tales como han sido definidas antes, salvo que se definan de otro modo. El ácido carboxílico 1 dibujado como material de partida está comercialmente disponible o bien se puede preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, empleando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las condiciones de reacción son la que se han descrito antes en el Esquema; sin embargo, el experto apreciará que son posibles ciertas modificaciones en las condiciones de reacción y/o en los reactivos empleados.

25 Se convierte el ácido carboxílico 1 en la amida de Weinreb 2 mediante la copulación con N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de HATU. La posterior conversión al intermedio 4 se puede conseguir mediante la litación de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo con LDA y la reacción con la amida de Weinreb 2. Una vez que se dispone del intermedio 4, la reacción con hidrato de hidrazina en etanol a reflujo origina la formación de la hidrazona y la ciclación para producir el intermedio de indazol 5. La introducción del sustituyente YZ se puede conseguir mediante una copulación en la que interviene un metal de transición, empleando un catalizador y un co-reaccionante adecuados. Como ejemplo de tal transformación, en el caso del Esquema 1, condición "d", se puede conseguir una reacción de copulación cruzada de Suzuki empleando un éster o ácido borónico en presencia de Pd(dppf)Cl₂ y Cs₂CO₃ en 1,4-dioxano. La transformación adicional del nitrilo en la carboxamida primaria 6 se logra por reacción con hidróxido sódico en etanol. En caso de que WX y/o YZ contengan un grupo protector adecuado, se puede conseguir la eliminación del grupo protector en condiciones adecuadas, y se puede llevar a cabo la transformación ulterior para dar los otros productos deseados.

35

Esquema 2

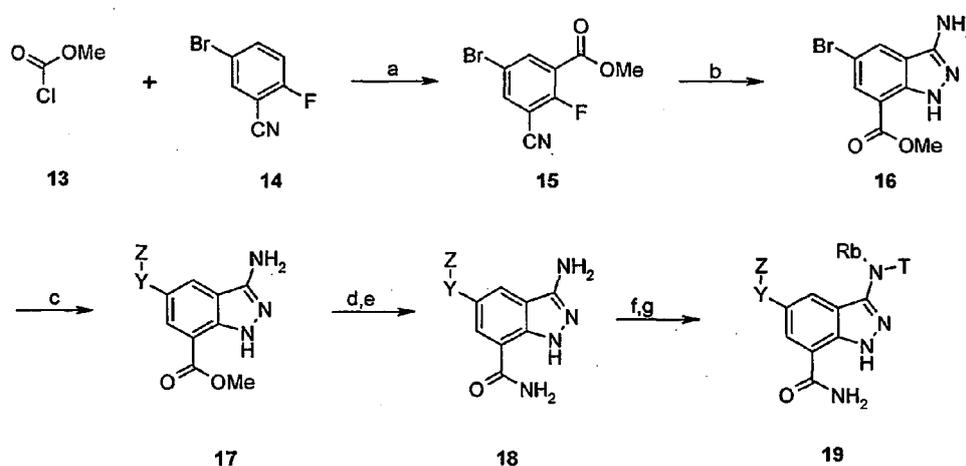


Condiciones: a) H_2SO_4 , MeOH b) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, H_2SO_4 ; c) i. nitrito de *i*-amilo, PhSNa; ii. *t*-BuOK, DMSO d) Pd(dppf) Cl_2 , ZYB(OR) $_2$, Cs_2CO_3 , 1,4-dioxano; e) NaOH, EtOH, 80-100° C; f) NH_3 , HATU, DMF; g) N-halosuccinimida, CH_2Cl_2 .

El Esquema 2 representa un esquema general para preparar compuestos según la Fórmula (I) en la cual R1 es H o halo. En el Esquema 2, Y y Z son tales como se han definido antes, a menos que se definan de otro modo. El ácido 2-metil-3-aminobenzoico (7) dibujado como material de partida está disponible comercialmente. Las condiciones de reacción son la que se han descrito antes en el Esquema; sin embargo, el experto apreciará que son posibles ciertas modificaciones en las condiciones de reacción y/o en los reactivos empleados.

El tratamiento de ácido 2-metil-3-aminobenzoico (7) con ácido sulfúrico en metanol produce el éster metílico deseado. A continuación se hace reaccionar éste con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína para producir el bromuro deseado 8. Después se puede conseguir la formación del indazol mediante diazotación y ciclación. Un método ilustrativo para la formación del anillo de indazoles el descrito por Dell'Erba y colaboradores (Tetrahedron 50(11), 1994, 3529-3536) en el cual se convierte la sal de diazonio intermedia en el arilazosulfuro mediante reacción con bencitoliato sódico. La ciclación y cierre del anillo, para dar el indazol, se consiguen después por tratamiento con *t*-butóxido potásico en DMSO. La introducción del sustituyente YZ se puede conseguir mediante una copulación en la que interviene un metal de transición, empleando un catalizador y un co-reaccionante adecuados. Como ejemplo de tal transformación, en el caso del Esquema 2, condición "d", se puede conseguir una reacción de copulación cruzada de Suzuki empleando un éster o ácido borónico en presencia de Pd(dppf) Cl_2 , y Cs_2CO_3 en 1,4-dioxano. La conversión del éster metílico en la carboxamida primaria 11 puede llevarse a cabo mediante la hidrólisis del éster con hidróxido sódico, seguida de copulación con amoníaco del ácido resultante, en presencia de HATU. Se puede convertir el compuesto 11 en el haluro C3 por tratamiento con un reactivo de halogenación electrófila tal como N-clorosuccinimida.

Esquema 3



30

Condiciones: a) LDA, THF, -78° C; b) hidrato de hidrazina, EtOH, reflujo; c) Pd(dppf)Cl₂, ZYB(OR)₂, Cs₂CO₃, 1,4-dioxano; d) NaOH, EtOH, 80-100° C; e) NH₃, HATU, DMF; f) RCHO, NaCNBH₃, HOAc, MeOH; g) TCl, TEA, CH₂Cl₂

5 El Esquema 3 representa un esquema general para la preparación de compuestos según la Fórmula (I) en la cual R1 es -WX, W es un enlace, y X es N(Rb)T, en donde "T" representa: -SO₂Re, -C(O)Re, -C(O)ORd, -C(O)NRaRb, ó -C(O)NRxRy.

10 En el Esquema 3, Y y Z son tales como se han definido antes, a menos que se definan de otro modo. El 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo dibujado como material de partida está disponible comercialmente. Las condiciones de reacción son la que se han descrito antes en el Esquema; sin embargo, el experto apreciará que son posibles ciertas modificaciones en las condiciones de reacción y/o en los reactivos empleados.

15 El tratamiento de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (14) con LDA, seguido de reacción con cloroformiato de metilo (7) proporciona éster 15. La formación de aminoindazol que da lugar a 16 se puede llevar a cabo después mediante la reacción con hidrato de hidrazina en etanol. La introducción del sustituyente YZ se puede conseguir mediante una copulación en la que interviene un metal de transición, empleando un catalizador y un co-reaccionante adecuados. Como ejemplo de tal transformación, en el caso del Esquema 3, condición "c", se puede conseguir una reacción de copulación cruzada de Suzuki empleando un éster o ácido borónico en presencia de Pd(dppf)Cl₂, y Cs₂CO₃ en 1,4-dioxano. La conversión del éster metílico en la carboxamida primaria 18 puede llevarse a cabo mediante la hidrólisis del éster con hidróxido sódico, seguida de copulación con amoníaco del ácido resultante, en presencia de HATU. En caso de que Rb sea alquilo C1-C3, se puede incorporar el grupo alquilo mediante una aminación reductora empleando el aldehído apropiado. En caso de que Rb sea H, los expertos apreciarán que se puede omitir el paso "f" del Esquema 3. La posterior transformación por reacción con el precursor apropiado de T produce entonces el producto deseado 19.

25 El experto apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos que aquí se han descrito, se puede proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede ser eliminado en un punto adecuado dentro de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo, deseado. Los grupos protectores adecuados, y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el empleo de dichos grupos protectores adecuados, son bien conocidos por los expertos en la técnica, y se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que, o bien es útil como un compuesto intermedio, o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Métodos de empleo

40 Los compuestos de la invención son inhibidores de IKK2. Estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los cuales la patología subyacente sea (al menos en parte) atribuible a una actividad inadecuada de IKK2 (también denominado IKKβ), tales como la artritis reumatoide, la enfermedad intestinal inflamatoria, el asma, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, siglas inglesas COPD). La actividad inadecuada de IKK2 hace referencia a cualquier actividad de IKK2 que se desvíe de la actividad normal de IKK2 esperada en un paciente particular. La actividad inadecuada de IKK2 puede tomar la forma de, por ejemplo, un incremento anormal de la actividad o una aberración en el tiempo y o control de la actividad de IKK2. Tal actividad inadecuada puede ser el resultado, por ejemplo, de la hiperexpresión o mutación de la proteína-cinasa, que conducen a una activación inadecuada o incontrolada. Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar tales trastornos.

50 Estos trastornos incluyen trastornos inflamatorios y de la reparación tisular, en particular la artritis reumatoide, la enfermedad intestinal inflamatoria, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, siglas inglesas COPD); osteoartritis, osteoporosis y enfermedades fibróticas; dermatosis, incluyendo la psoriasis, dermatitis atópica y lesiones cutáneas inducidas por la radiación ultravioleta (UV); .

55 Los métodos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto según la Fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un paciente con necesidad de ello. Realizaciones individuales de la invención incluyen métodos para tratar cualquiera de los trastornos antes mencionados, administrando una cantidad segura y eficaz de un compuesto según la Fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un paciente con necesidad de ello.

60 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "tratar", refiriéndose a un trastorno, significa: (1) aliviar o prevenir el trastorno, o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce al trastorno, o que es responsable del mismo, o bien (b) una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, 3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con el

trastorno, o bien retrasar la progresión del trastorno o de una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

5 Tal como se ha indicado antes, el tratamiento de un trastorno "incluye la prevención de dicho trastorno. Los expertos en la técnica apreciarán que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un trastorno o de una de sus manifestaciones biológicas, o para retardar el comienzo de dicho trastorno o de su manifestación biológica.

10 Tal como se usa en la presente memoria, "cantidad segura y eficaz", refiriéndose a una cantidad del compuesto de la invención o de otro agente farmacéuticamente activo, significa una cantidad del compuesto que es suficiente para tratar el estado del paciente, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance de la opinión médica fundada.

15 La cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención variará con el compuesto particular elegido (p.ej. dependiendo de la potencia, la eficacia y la semivida del compuesto); de la ruta de administración elegida; del trastorno que se está tratando; de la gravedad del trastorno que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que se está tratando; la historia clínica del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero, no obstante, puede ser determinada de forma rutinaria por el experto en la técnica.

20 Tal como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un ser humano o a otro animal.

25 Los compuestos de la invención pueden ser administrados por cualquier ruta adecuada de administración, incluidas tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración por vía oral, la administración por vía parenteral, la administración transdérmica, la administración por vía rectal y la administración por inhalación. La administración por vía parenteral se refiere a rutas de administración distintas de la enteral, transdérmica o por inhalación, y típicamente se realiza por inyección o infusión. La administración por vía parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

35 Los compuestos de la invención pueden ser administrados de una vez o según un régimen de dosificación en el cual se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo determinado de tiempo. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Se pueden administrar las dosis hasta que se obtiene el efecto terapéutico deseado, o bien indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración de los mismos, para un compuesto de la invención, dependen del trastorno que se está tratando, de la gravedad del trastorno que se está tratando, de la edad y del estado físico del paciente que se está tratando, de la historia clínica del paciente que se va a tratar, de la naturaleza de la terapia simultánea, del efecto terapéutico deseado y de factores similares dentro del conocimiento y pericia del experto en la técnica. Además, los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes en función de la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el transcurso del tiempo cuando el paciente individual necesite un cambio.

Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la ruta particular de administración elegida. Las dosis diarias típicas para la administración por vía oral abarcan de 0,001 mg a 50 mg por kg de peso corporal total.

50 Además, los compuestos de la invención pueden ser administrados como profármacos. Tal como se emplea el término en la presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, al ser administrado a un paciente, eventualmente libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención en forma de un profármaco puede permitir al experto en la técnica una o varias de las siguientes cosas: (a) modificar el comienzo de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos empleados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son escindidas químicamente o enzimáticamente *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la técnica.

60 La invención proporciona también un compuesto de la invención para ser empleado en la terapia médica, y en particular en el tratamiento de trastornos en los que intervenga actividad de IKK2. Así, en un aspecto adicional, la invención se refiere al empleo de un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno caracterizado por una actividad de IKK2 inadecuada.

Los trastornos particulares caracterizados por una actividad de IKK2 inadecuada incluyen trastornos inflamatorios y de la reparación tisular, en particular dermatosis, incluyendo la psoriasis, dermatitis atópica y lesiones cutáneas inducidas por la radiación ultravioleta (UV); enfermedades autoinmunitarias que incluyen el lupus sistémico eritematoso, la esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos y de órganos, enfermedad de Alzheimer, infarto, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, cáncer, con inclusión de la enfermedad de Hodgkins, caquexia, inflamación asociada con la infección y ciertas infecciones víricas, entre ellas el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, y ataxia telangiectasia, como consecuencia de la inhibición de la proteín-cinasa IKK2.

Composiciones

Los compuestos de la invención serán formulados normalmente, aunque no necesariamente, en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas y envasadas a granel, de donde se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y administrarla entonces al paciente, tal como ocurre con los polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas y envasadas en una forma de dosificación unitaria, donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando han sido preparadas en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener, típicamente, por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, o de 1 mg a 700 mg, o bien de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Tal como se emplea en la presente memoria la expresión, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada uno de los excipientes debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcle con ellos, de manera que se eviten interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando sea administrado al paciente, e interacciones que darían lugar a composiciones farmacéuticas que no fuesen farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada uno de los excipientes debe tener una pureza suficientemente alta que lo haga farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o los excipientes farmacéuticamente aceptables serán formulados típicamente en una forma de dosificación adaptada para ser administrada al paciente por la ruta de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las que se destinan a (1) administración por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración por vía parenteral tal como soluciones, suspensiones y polvos para reconstituir, esterilizados; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración por vía rectal, tal como supositorios; (5) inhalación, tal como aerosoles, soluciones, y polvos secos; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular que se elija en cada caso. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, para una función particular que puedan desempeñar en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser elegidos en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser elegidos en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser elegidos en virtud de su capacidad para facilitar el soporte y transporte del compuesto o de los compuestos de la invención, una vez que se administran al paciente, desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticos pueden ser elegidos en virtud de su capacidad para mejorar el compromiso del paciente con el tratamiento.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, adecuados, incluyen los siguientes tipos de excipientes: Diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulgentes, edulcorantes, agentes

saporíferos, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y reguladores del pH. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que está presente en la formulación y de los demás ingredientes que están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen unos conocimientos y una experiencia en la técnica que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, en las cantidades apropiadas para el uso en la invención. Además, hay varias fuentes disponibles para los expertos en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles para elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Como ejemplos, se pueden citar Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos que son conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos utilizados corrientemente en la técnica están descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o una cápsula, que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p.ej., almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (p.ej. celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p.ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma de guar, povidona, y celulosa y sus derivados (p.ej. celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular las formulaciones de dosificación unitaria para administración por vía oral. también se puede preparar la composición para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo revistiendo material en forma de partículas con polímeros, ceras o similares, o bien incluyéndolo en los mismos.

También se pueden combinar los compuestos de la invención con polímeros solubles, en calidad de vehículos dirigibles de fármacos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con radicales palmitoilo. Además, se pueden combinar los compuestos de la invención con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden ser preparados en una forma de dosificación unitaria, de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan empleando un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando el compuesto de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulgentes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, y polioxietilen-éteres de sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta o bien edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para ser administrada a un paciente por inhalación. Por ejemplo, se puede inhalar el compuesto de la invención hacia los pulmones en forma de un polvo seco, un aerosol, una suspensión, o una solución.

Las composiciones en polvo seco para ser administradas en el pulmón mediante inhalación comprenden típicamente un compuesto de la invención en forma de un polvo finamente dividido, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en forma de polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en particular para ser empleados en polvos secos son conocidos para los expertos en la técnica, e incluyen lactosa, almidón, manitol, y mono-, di-, y polisacáridos.

El polvo seco puede ser administrado al paciente por medio de un inhalador de polvo seco con depósito (RDPI, siglas inglesas de reservoir dry powder inhaler), que tiene un depósito adecuado para contener múltiple dosis (no

medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Los RDPIs incluyen típicamente medios para llevar de manera medida cada una de las dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de administración. El medio dosificador puede comprender, por ejemplo, una copa dosificadora, que puede moverse desde una primera posición en la cual la copa puede llenarse con el medicamento del depósito, a una segunda posición en la cual la dosis del medicamento dosificada queda disponible para su inhalación por el paciente.

De manera alternativa, se puede presentar el polvo seco en cápsulas (por ejemplo de gelatina o de plástico), cartuchos, o envases vesiculares para ser empleados en un inhalador de polvos secos multi-dosis (siglas inglesas MDPI). Los MDPIs son inhaladores en los cuales el medicamento está comprendido en un envase multi-dosis que contienen (o lleva de cualquier otro modo) dosis definidas múltiples (o partes de las mismas) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como un envase vesicular, comprende múltiples vesículas para contener el medicamento en forma de polvo seco. Las vesículas se disponen, de forma típica, de un modo regular para facilitar la liberación del medicamento desde ellas. Por ejemplo, se pueden disponer las vesículas de una forma generalmente circular sobre un envase vesicular en forma de disco, o bien las vesículas pueden tener una forma alargada, por ejemplo formando una tira o cinta. Cada cápsula, cartucho o vesícula puede contener, por ejemplo, entre 20µg y 10 mg de compuesto de la invención.

Se pueden formar aerosoles suspendiendo o disolviendo un compuesto de la invención en un propelente licuado. Los propelentes adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos, y otros gases licuados. Los propelentes representativos incluyen: triclorofluorometano (propelente 11), diclorofluorometano (propelente 12), diclorotetrafluoroetano (propelente 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano, y pentano. Los aerosoles que comprenden un compuesto de la invención serán administrados típicamente a un paciente por medio de un inhalador de dosis medida (siglas inglesas MDI). Tales dispositivos son conocidos por los expertos en la técnica.

El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, que se empleen típicamente con MDIs, tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes, para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el funcionamiento de la válvula, para mejorar la solubilidad, o para mejorar el sabor.

También se pueden administrar a un paciente suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de la invención por medio de un nebulizador. El disolvente o agente suspensionante utilizado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, p.ej., etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc., o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que tienen escasa o nula actividad farmacológica tras la administración. Se pueden emplear para este fin tanto sales inorgánicas, tales como sales de halógenos con metales alcalinos o con amonio, p.ej. cloruro de sodio, cloruro de potasio, o sales orgánicas, tales como sales de potasio, de sodio y de amonio de ácidos orgánicos, p.ej. ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc.

Se pueden añadir a la suspensión o solución otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Se puede estabilizar el compuesto de la invención mediante la adición de un ácido inorgánico, p.ej. ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, p.ej., ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, y ácido tartárico, etc., un agente complejante tal como EDTA o ácido cítrico, y sales de los mismos; o un antioxidante tal como la vitamina E o el ácido ascórbico. Se pueden emplear estos agentes solos o en combinación, para estabilizar el compuesto de la invención. Se pueden añadir conservantes tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico, y sales del mismo. Se pueden añadir tensioactivos, en particular para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Estos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato disódico, ácido oleico, y ésteres de sorbitán.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado desde el parche mediante iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden ser formuladas como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, se pueden aplicar las composiciones en forma de una pomada o crema tópica. Cuando se formula como una pomada, se puede emplear el compuesto de la invención con una base para pomadas parafínica, o bien con una base para pomadas miscible con agua. De manera alternativa, se puede formular el compuesto de la invención en una crema con una base para cremas de aceite en agua o con una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía nasal en las cuales el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500

micrómetros, que es administrado mediante la inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo, sostenido cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las cuales el vehículo es un líquido, para administración como pulverizaciones nasales o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto de la invención.

5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía parenteral incluyen soluciones para inyección esterilizadas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes suspensionantes y agentes
10 espesantes. Se pueden presentar las composiciones en envases de dosis unitaria o en envases multidosis, por ejemplo ampollas cerradas y viales, y se pueden conservar en estado liofilizado, que requiera sólo la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas, a partir de polvos, gránulos y comprimidos esterilizados.

15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino proporcionar una guía para que el experto en la técnica prepare y use los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, los expertos en la
20 técnica apreciarán que se pueden hacer algunos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se utilizaron sin más purificación. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están expresadas en
25 °C (grados centígrados). A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente.

Los compuestos han sido purificados mediante HPLC preparativa o cromatografía en gel de sílice. La expresión "HPLC preparativa" hace referencia a métodos en los cuales se purifica el material mediante cromatografía líquida a
30 alta presión. La HPLC preparativa se ha llevado a cabo en una columna de fase invertida C18 (columna Genesis de 10 cm x 2,1 cm de diámetro interno, con tamaño de partícula de 7 µm), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (que contenía 0,1% de ácido trifluoroacético) en agua (que contenía 0,1% de ácido trifluoroacético) con un caudal de 5 ml/min. Se utilizó detección UV a 230 nm, salvo indicación en contrario. Salvo indicación en contrario, la expresión "cromatografía instantánea en columna de gel de sílice" se refiere a la purificación de material empleando columnas
35 instantánea de gel de sílice pre-empaquetadas Redisep™, en un aparato ISCO sq16x, con los sistemas de disolvente que se indican.

Los espectros de masas se registraron en los siguientes equipos: (1) Platform LCT con fuente de electrospray funcionando en modo de ion positivo. Bomba Waters 1525 Ic funcionando a 2,0 ml/min, muestreador automático
40 HTS PAL, con separador de 200 µl/min hacia la fuente ESI con detector en línea UV Waters UV2488 para dos longitudes de onda, a 254 nm y detección Sedex ELS. Columna - Higgins Clipeus C18 5 µm 100 x 3,0 mm, o bien (2) Finnigan TSQ700 con fuente de electrospray funcionando en modo de ion positivo o en modo de ion negativo. Sistema HP1050 funcionando a 2,0 mL/min, separador de 200 µL/min hacia la fuente ESI, con detector UV en línea HP1050 de longitud de onda única, a 254 nm. Columna - Higgins Clipeus C18, 5 µm, 100 x 3,0 mm, o bien
45 (3) LC/MS de cuadrupolo único PE Sciex Single Quadrupole API-150:

Cromatógrafo de líquidos:

Sistema: Sistema Shimadzu LC con controlador SCL-10A y detector UV dual
Automuestreador: Leap CTC con un inyector Valco de seis puertos
Columna: Aquasil/Aquasil (C18 40x1 mm)
Volumen de inyección (µL): 2,0
Disolvente A: H2O, TFA al 0,02%
Disolvente B: MeCN, TFA al 0,018%
Gradiente: lineal
Canal A: UV 214 nm
Canal B: ELS

Paso	Tiempo (min)	Dura.(min)	Caudal (µL/min)	Sol.A	Sol.B
0	0.00	0.00	300.0095.00	5.00	
1	0.00	0.01	300.0095.00	5.00	

Paso	Tiempo (min)		Dura.(min)	Caudal (μL/min)	Sol.A	Sol.B
2	0.01	3.20	300.0010.00	90.00		
3	3.21	1.00	300.0010.00	90.00		
4	4.21	0.10	300.0095.00	5.00		
5	4.31	0.40	300.0095.00	5.00		

Espectrómetro de masas: PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150

Polaridad: Positiva

Modo de adquisición: Perfil

5 Los espectros de ^1H NMR fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 o en un Bruker AC 400, que funcionan a 400 MHz para ^1H . CDCl_3 es deuterocloroformo, DMSO-d_6 es hexadeuterodimetilsulfóxido, y CD_3OD es tetradeuterometanol. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) campo abajo del patrón interno tetrametilsilano. Las abreviaturas de los datos de NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento NMR medida en Hercios.

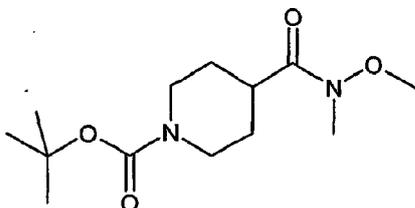
10 Salvo indicación en contrario, la expresión "cromatografía relámpago en columna de gel de sílice" se refiere a la purificación de material empleando columnas instantáneas de gel de sílice pre-empaquetadas RedisepTM, en un aparato ISCO sq16x, con los sistemas de disolvente que se indican.

Intermedios

15 Intermedio 1

4-[[Metil(metiloxi)amino]carbonil]-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

20

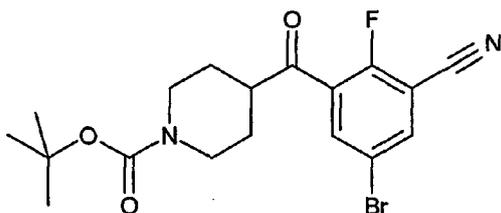


25 Se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,26 g, 43,7 mmol), di-isopropiletilamina (33,88 g, 45,66 mL, 262,2 mmol) y HATU (19,94 g, 52,4 mmol) a una solución de ácido N-Boc-piperidin-4-carboxílico (11,03 g, 48,1 mmol) en DMF seca (250 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Se eliminó la DMF en vacío, y se distribuyó el residuo entre acetato de etilo (200 mL) y bicarbonato sódico acuoso saturado (200 mL). Se separó la fase orgánica, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 mL) y con salmuera (200 mL), y se secó sobre MgSO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó un aceite oscuro (21,0 g) que fue purificado mediante cromatografía relámpago (sílice, elución con gradiente de pentano/acetato de etilo 9:1 v/v a 3:2 v/v) para proporcionar el compuesto del título (12,5 g, 95%) como una goma.

30 LC/MS – M+H 273

Intermedio 2

35 4-[[5-Bromo-3-ciano-2-fluorofenil]carbonil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

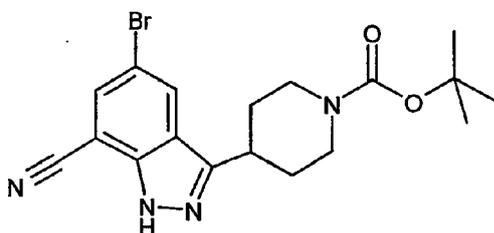


Se enfrió a -78°C , bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (7,34 g, 36,7

mmol) en THF seco (90 mL). Se añadió, en el transcurso de 15 minutos, una solución 2M de LDA en THF (21,48 mL, 43,0 mmol), y se agitó la mezcla a -78°C , durante 2 horas, dando una solución de color azul oscuro. Se añadió 4-[[metil(metiloxi)amino]carbonil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (12,5 g, 45,9 mmol) en THF seco (45 mL), se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas (durante una noche). Se añadió cloruro amónico acuoso saturado (200 mL), seguido de acetato de etilo (200 mL). Se trató la mezcla con carbón activo para decolorarla, se filtró, y se separó la fase orgánica. Se lavó la capa orgánica con cloruro amónico acuoso saturado, y se secó sobre MgSO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó un sólido verde (16,8 g). El sólido fue purificado mediante cromatografía relámpago (cargado en seco sobre sílice, elución con gradiente de pentano/acetato de etilo 9:1 v/v a 3:2 v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,35 g, 9%) como una goma de color verde.
LC/MS – MH 407

Intermedio 3

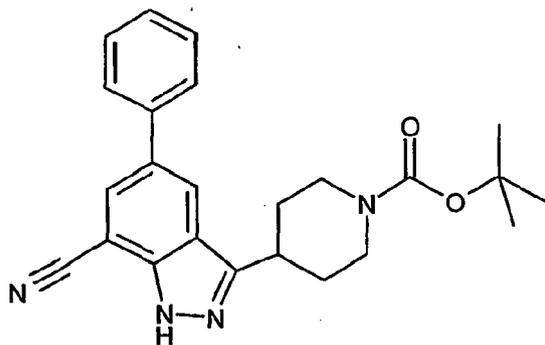
15 4-(5-Bromo-7-ciano-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



20 Se calentó a reflujo durante una noche una mezcla de 4-[[5-bromo-3-ciano-2-fluorofenil]carbonil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,35 g, 3,3 mmol) e hidrato de hidrazina (0,21 ml, 6,9 mmol) en etanol (30 mL). Después de enfriar se evaporó el disolvente, y se purificó el residuo mediante cromatografía relámpago, eluyendo con pentano/acetato de etilo 4:1 v/v, para proporcionar el compuesto del título (0,78 g) como un sólido amarillo (59%).
25 LC/MS – M+H 405

Intermedio 4

30 4-(7-Ciano-5-fenil-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



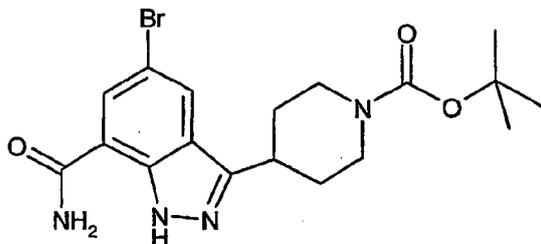
35 Se distribuyó a partes iguales entre recipientes de reacción para microondas, de 4,5 ml, una mezcla de 4-(5-bromo-7-ciano-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,78 g, 1,9 mmol), ácido fenilborónico (0,26 g, 2,1 mmol), carbonato de cesio acuoso (4 mL, 2M), y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,16 g, 0,19 mmol) en dioxano (12 mL). Una se calentó a 100°C durante 1800 segundos mientras que la otra se calentó a 100°C durante 2700 segundos. Se combinaron los contenidos de los viales, y se distribuyeron entre acetato de etilo y agua. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar 0,62 g de un sólido amarillo. El análisis mediante ^1H
40 NMR indicó una mezcla de producto deseado, ácido fenilborónico, y bromuro de partida. Se sometió de nuevo la mezcla, junto con $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,03 g, 0,034 mmol), solución 2M de carbonato de cesio (0,68 mL, 1,4 mmol) y dioxano (2 mL), a las condiciones de reacción (irradiación con microondas, 100°C , 1800 segundos). Se distribuyó entre acetato de etilo y agua la mezcla resultante. Se secó sobre MgSO_4 la capa orgánica, se filtró, y se concentró para proporcionar una goma oscura. Esta fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice, empleando como

fase móvil acetato de etilo al 20% en pentano, para proporcionar 0,24 g de un sólido amarillo.
LC/MS – M+H 403

Intermedio 5

5

4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



10

Se añadió KOH (0,45 g, 7,4 mmol) a 4-(5-bromo-7-ciano-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,30 g, 0,74 mmol) en 2-metil-2-propanol (30 mL). Se calentó a reflujo durante una noche la mezcla de reacción. Después de enfriar, se evaporó el disolvente, y se redisolvió el residuo en acetato de etilo (150 mL) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, para proporcionar el compuesto del título (300 mg) como un sólido amarillo (99%).

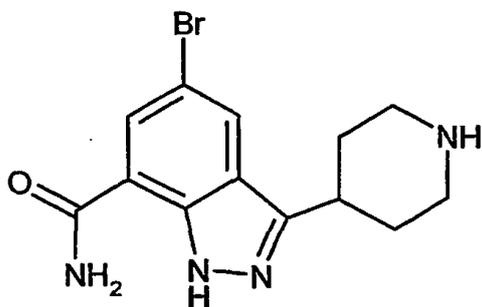
15

LC/MS (ESI) 423,2 [M+H]⁺ Rt 2,10 min

Intermedio 6

20

5-bromo-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



25

Se calentó a 50°C durante 2 horas una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 5) (1 g, 2,36 mmol) y HCl concentrado (3 mL) en metanol (75 mL). Se enfrió la solución, y se eliminó en vacío el disolvente, para proporcionar la sal de hidrocloreto de amina bruta (0,8 g, 94%), que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

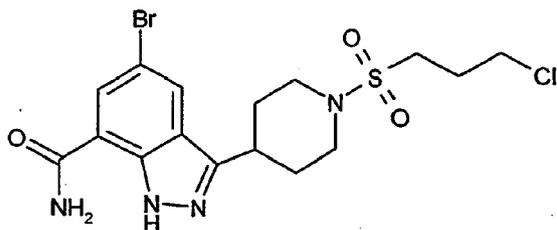
30

LC/MS: 323 Rt. 1,28 min

Intermedio 7

5-Bromo-3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-1*H*-indazol-7-carboxamida

35

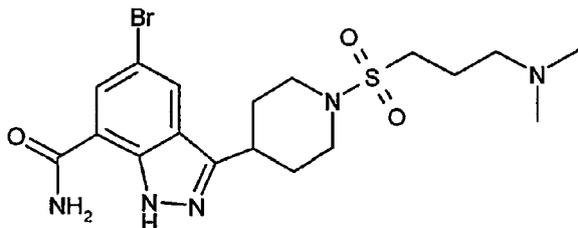


Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-bromo-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (100 mg, 0,31 mmol) con cloruro de 3-cloro-1-propansulfonilo (63 μ L, 0,46 mmol) en presencia de diisopropiletilamina (0,24 mL, 1,38 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) para proporcionar el compuesto del título, bruto (140 mg, 98%), que fue utilizado en el paso siguiente sin más purificación.

LC/MS: 463,2 Rt. 2,02 min

Intermedio 8

10 5-Bromo-3-(1-[[3-(dimetilamino)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

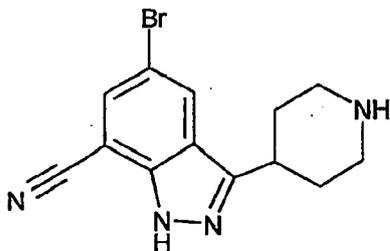


15 A una solución de 5-bromo-3-{1-[(3-cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indazol-7-carboxamida (intermedio 7) (200 mg, 0,432 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron K_2CO_3 (250 mg), yoduro sódico (10 mg), y dimetil amina 2M en DMF (1 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante una noche. Se filtró la solución. El filtrado fue purificado empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, y eluyendo con 40% de B hasta 80% de B en 3,2 min, y manteniendo 1 min, donde A = H_2O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH_3CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 49%)

20 LC/MS: 473,0 Rt: 1,54 min

Intermedio 9

25 5-Bromo-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carbonitrilo

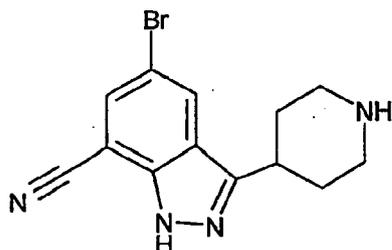


30 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de 4-(5-bromo-7-ciano-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 3) (0,200 g, 0,493 mmol) y ácido trifluoroacético (0,25 mL) en diclorometano (5 mL). Se enfrió la solución, y se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar la sal de trifluoroacetato bruta de la amina (222 mg), que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

35 LC/MS: 305,0 Rt: 1,33 min

Intermedio 10

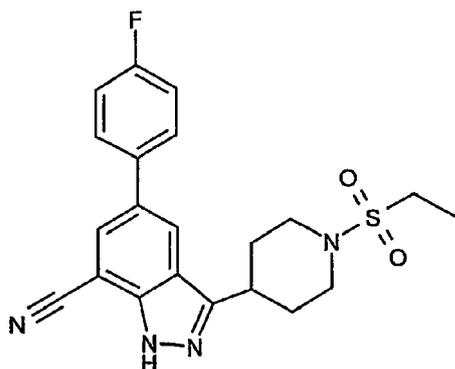
40 5-Bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carbonitrilo



5 Se suspendió en diclorometano (5 mL) el 5-bromo-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carbonitrilo (intermedio 9) bruto (0,222 g, 0,493 mmol), y se trató con diisopropil etil amina (0,257 mL, 1,48 mmol), y cloruro de etansulfonilo (0,070 mL, 0,74 mmol) a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas, se concentró a sequedad la mezcla en vacío a temperatura ambiente, se trató con agua (25 mL), y se extrajo con diclorometano (100 mL). Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo claro. Este fue purificado mediante combiflash (columna 10g, eluyendo con 100% de diclorometano, 5% de acetato de etilo/ diclorometano, 30% de acetato de etilo/ diclorometano), para proporcionar el compuesto del título (0,083 g, 24%).
10 LC/MS: 397,0 Rt: 2,16 min

Intermedio 11

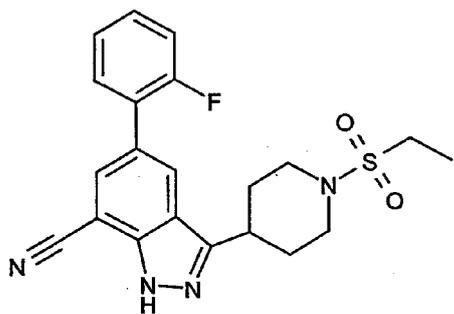
15 3-[1-(Etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carbonitrilo



20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carbonitrilo (intermedio 10) (50 mg, 0,102 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (42 mg, 0,306 mmol), carbonato potásico (84 mg, 0,612 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua (6/1, 3,5 mL), para proporcionar el compuesto del título bruto.
LC/MS: 414,4 Rt. 1,89 min

25 Intermedio 12

3-[1-(Etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carbonitrilo



30 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-

piperidinil]-1*H*-indazol-7-carbonitrilo (intermedio 10) (50 mg, 0,102 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (42 mg, 0,306 mmol), hidróxido potásico (84 mg, 0,612 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua (6/1, 3,5 mL), para proporcionar el compuesto del título bruto.

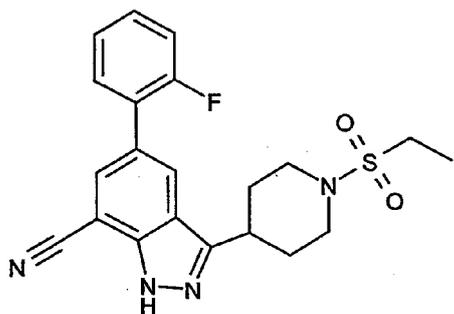
LC/MS: 414,4 Rt. 1,93 min

5

Intermedio 13

5-Bromo-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida

10



Se suspendió en diclorometano (20 mL) la 5-bromo-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (intermedio 6) bruta (1,23 mmol), y se trató con trietilamina (0,856 mL, 6,15 mmol), y cloruro de etansulfonylo (0,175 mL, 1,85 mmol) a 0 °C. Al cabo de 2 horas, se concentró a sequedad la mezcla en vacío a temperatura ambiente, se trató con agua (25 mL), y se extrajo con diclorometano (100 mL). Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo claro. Este fue purificado mediante combiflash (columna 10g, eluyendo con 100% de diclorometano, 5% de acetato de etilo/ diclorometano, 30% de acetato de etilo/ diclorometano), para proporcionar el compuesto del título (0,161 g, 32%).

15

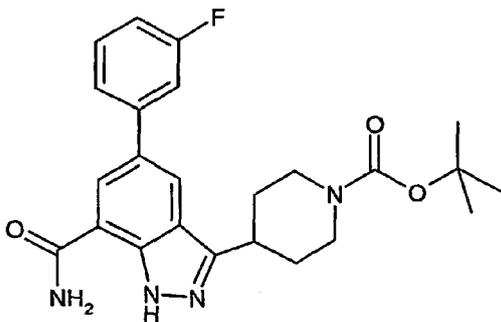
20

LC/MS: 417,0 Rt: 1,71 min

Intermedio 14

4-[7-(Aminocarbonil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

25



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (400 mg, 0,545 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (397 mg, 2,84 mmol), carbonato potásico (782 mg, 5,67 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (218 mg, 0,189 mmol) en dioxano / agua (7 mL / 1 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 68%).

30

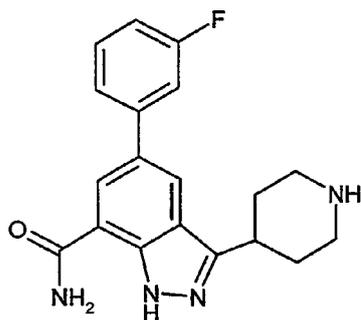
35

LC/MS: 439,4 Rt. 2,46 min

Intermedio 15

5-(3-Fluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

40

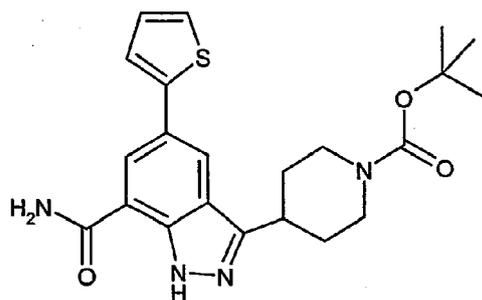


5 Se hizo burbujear HCl (gas), durante 3 minutos, a través de una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-(3-fluorofenil)-1H-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 14) (1,057 g, 2,41 mmol) y HCl 4M en dioxano (30 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó en vacío el disolvente, para proporcionar la sal de hidrocloreto bruta de la amina (1,10 g, 94%), que fue utilizada en el paso siguiente sin purificación adicional.

LC/MS: 339,4 Rt. 1,59 min

10 Intermedio 16

4-[7-(Aminocarbonil)-5-(2-tienil)-1H-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



15

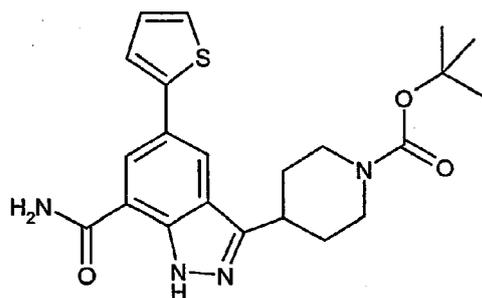
20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1H-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (100 mg, 0,24 mmol), ácido 2-tienilborónico (92 mg, 0,72 mmol), carbonato potásico (197 mg), y Pd(PPh3)4 (28 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H2O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH3CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 55%)

25

Intermedio 17

3-(4-Piperidinil)-5-(2-tienil)-1H-indazol-7-carboxamida

30

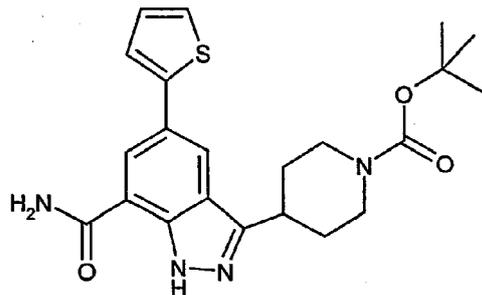


Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 16) (56 mg, 0,131 mmol) y HCl 4M en dioxano (1,1 mL) en metanol (2 mL). Se enfrió la solución, y se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar la sal de hidrocloreto bruta de la amina, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

5 LC/MS: 327,0 Rt. 1,32 min

Intermedio 18

10 4-[7-(Aminocarbonil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

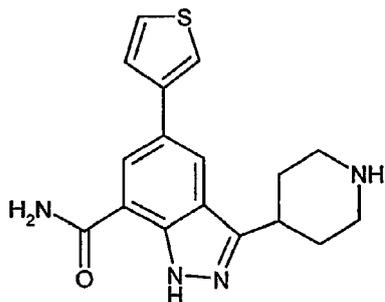


15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (100 mg, 0,24 mmol), ácido 3-tienilborónico (92 mg, 0,72 mmol), carbonato potásico (197 mg), y Pd(PPh₃)₄ (28 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 55%)

20 LC/MS: 427,0 Rt. 2,19 min

Intermedio 19

25 3-(4-Piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

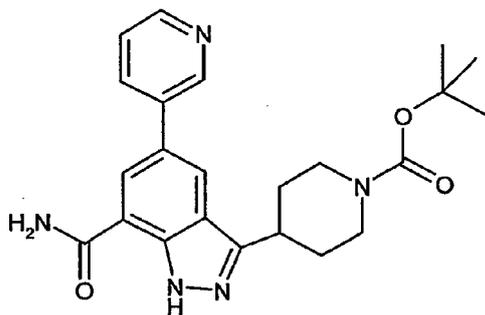


30 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 18) (56 mg, 0,131 mmol) y HCl 4M en dioxano (1,1 mL) en metanol (2 mL). Se enfrió la solución, y se eliminó en vacío el disolvente, para proporcionar la sal de hidrocloreto bruta de la amina, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

35 LC/MS: 327,0 Rt. 1,56 min

Intermedio 20

40 4-[7-(Aminocarbonil)-5-(3-piridinil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

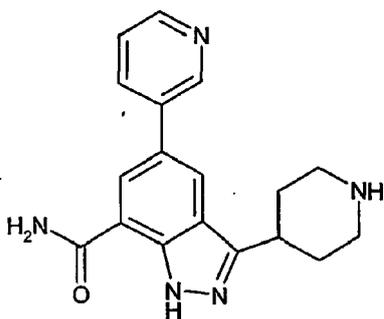


5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (100 mg, 0,24 mmol), ácido 3-piridinilborónico (88,5 mg, 0,72 mmol), carbonato potásico (197 mg), y Pd(PPh₃)₄ (28 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 38%)

10 LC/MS: 366,4 Rt. 1,52 min

Intermedio 21

15 3-(4-Piperidinil)-5-(3-piridinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

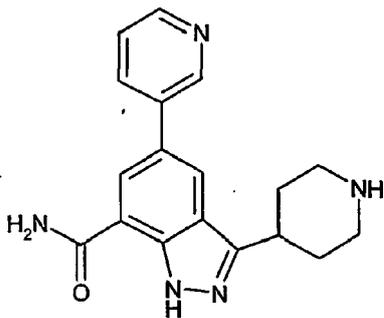


20 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-(3-piridinil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 20) (33 mg, 0,09 mmol) y HCl 4M en dioxano (0,8 mL) en metanol (2 mL). Se enfrió la solución, y se eliminó en vacío el disolvente, para proporcionar la sal de hidrocloreto bruta de la amina, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

LC/MS: 322,2 Rt. 0,81 min

25 Intermedio 22

3-(1-[(3-Cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



30

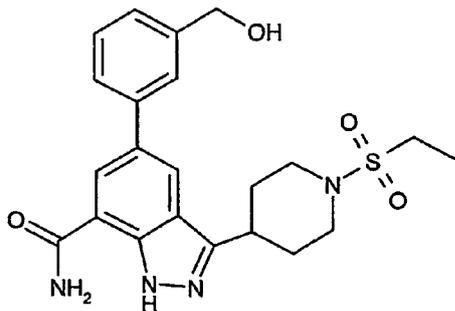
Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (140 mg, 0,437 mmol) con cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (58 μ L, 0,480 mmol) en presencia de diisopropiletamina (305 μ L, 1,75 mmol) y DMAP (53 mg, 0,437 mmol) en diclorometano (5 mL), para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 77%)

5

Intermedio 23

3-[1-(Etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indazol-7-carboxamida

10



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 13) (180 mg, 0,4337 mmol), ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (264 mg, 1,74 mmol), carbonato de cesio (282 mg, 0,868 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,021 mmol) en dioxano / agua (2 mL/ 0,7 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 68%)

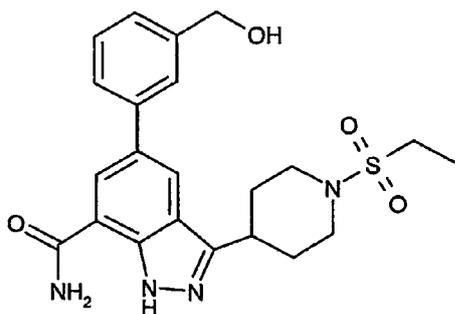
15

20

Intermedio 24

3-[1-(Etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-formilfenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

25



Se añadió MnO₂ (900 mg, 8,8 mmol) a una solución de 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 23) (130 mg, 0,294 mmol) en THF (50 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título bruto, que fue utilizado en el paso siguiente sin más purificación.

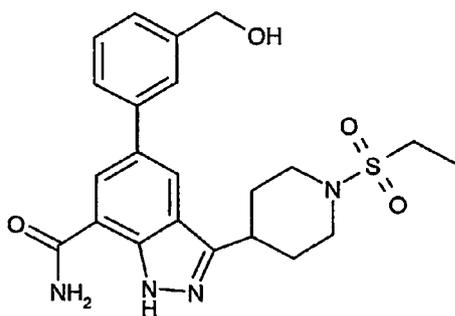
30

35

Intermedio 25

5-Bromo-3-(1-[[3-(metiloxi)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

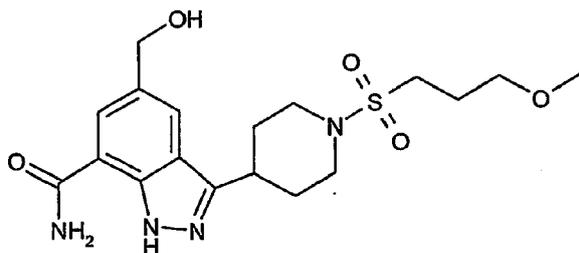
40



5 Se añadieron metóxido sódico 3,8 M en MeOH (1 mL) y yoduro sódico (5,0 mg) a una solución de 5-bromo-3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 7) en MeOH (1,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante una noche, y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (15 ml), y se lavó con agua (5 mL). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto (30 mg), que fue utilizado en el paso siguiente sin más purificación.
LC/MS: 459,2 Rt. 1,80 min

10 Intermedio 26

5-(Hidroximetil)-3-(1-[[3-(metiloxi)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

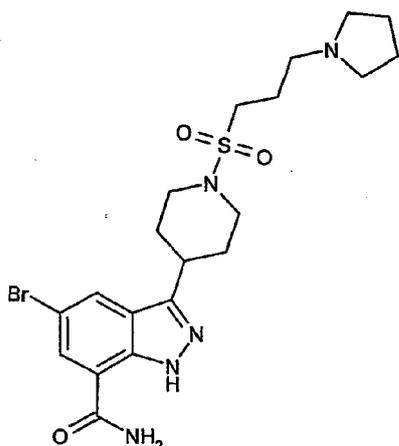


15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 65, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-(1-[[3-(metiloxi)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 25) (30 mg, 0,065 mmol), ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (40 mg, 0,26 mmol), carbonato de cesio (42,5 mg, 0,13 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (22 mg) en dioxano / agua (2 mL/ 0,7 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min para proporcionar el compuesto del título (18,0 mg, 14%)
LC/MS: 487,4 Rt. 1,69 min

25 Intermedio 27

5-Bromo-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

30

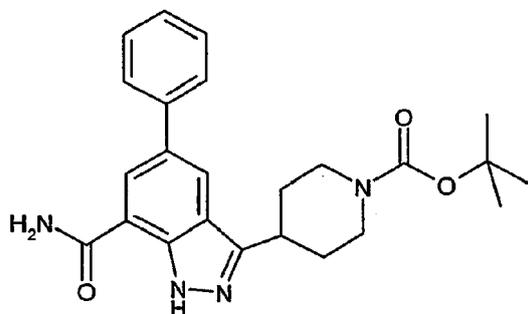


Se añadieron K_2CO_3 (120 mg), yoduro sódico (2 mg), y pirrolidina (0,15 mL) a una solución de 5-bromo-3-[[3-(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 7) (200 mg, 0,432 mmol) en DMF (5 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 horas. Se filtró la solución. El filtrado fue purificado empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, y eluyendo con 40% de B hasta 80% de B en 3,2 min, y manteniendo 1 min, donde A = H_2O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH_3CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 46%)

LC/MS: 499,0 Rt: 1,55 min

Ejemplo 1:

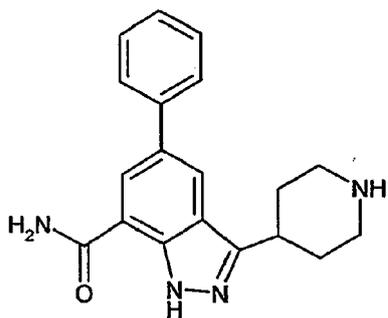
4-[7-(Aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se calentó una mezcla de 4-(7-ciano-5-fenil-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 4) (1,1 g, 2,7 mmol), e hidróxido potásico (1,53 g, 27,3 mmol) en *n*-butanol (100 mL), a 85°C durante 2-3 días, y después a reflujo durante una noche. Se enfrió la solución, y se eliminó en vacío el disolvente. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 50% acetato de etilo/pentano, 100% acetato de etilo, y 30% metanol/acetato de etilo, para proporcionar 0,68 g de un sólido amarillo. LC/MS – M+H 421

Ejemplo 2:

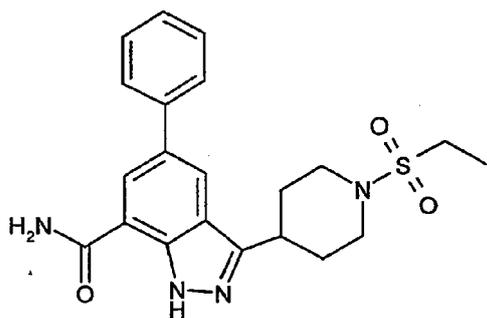
Hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



Se calentó a 40°C una solución de 4-[7-(aminocarbonil)-5-fenil-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 1) (0,200 g, 0,48 mmol) y HCl concentrado (1 mL) en metanol (8 mL), hasta que no quedó material de partida (por TLC). Se enfrió la solución, y se eliminó en vacío el disolvente, para proporcionar la sal de hidrocloreto bruta de la amina, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.
LC/MS – M+H 321

Ejemplo 3:

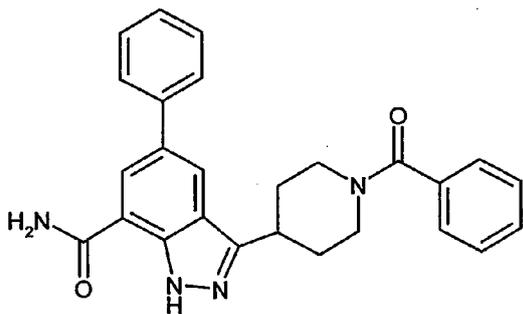
3-[1-(Etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



Se suspendió en DMF (8 mL) el hidrocloreto bruto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2), y se trató con trietilamina (0,3 mL, 2,2 mmol), DMAP (0,0056 g, 0,065 mmol), y cloruro de etansulfonylo (0,044 mL, 0,47 mmol), a temperatura ambiente. Al cabo de 12 horas, se concentró la mezcla hasta sequedad en vacío a temperatura ambiente, se trató con agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo claro. Éste fue purificado mediante HPLC preparativa, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) para proporcionar 0,080 g de un sólido blanco.
LC/MS – M+H 413

Ejemplo 4:

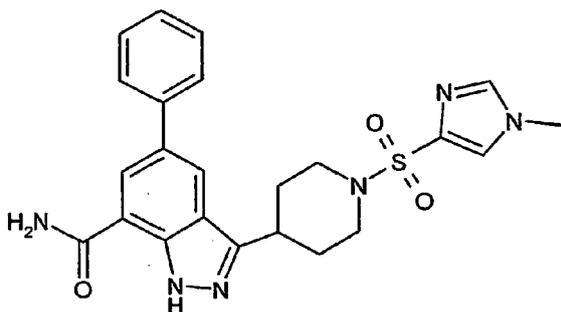
5-Fenil-3-[1-(fenilcarbonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida



Se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,051 g, 0,17 mmol), trietilamina (0,1 mL, 0,71 mmol), DMAP (0,0021 g, 0,017 mmol), y cloruro de benzoilo (0,020 mL, 0,17 mmol) en DMF (3 mL). Se concentró en vacío la mezcla, y el residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético), para proporcionar 0,036 g de un sólido blanco. LC/MS – M+H 425

Ejemplo 5:

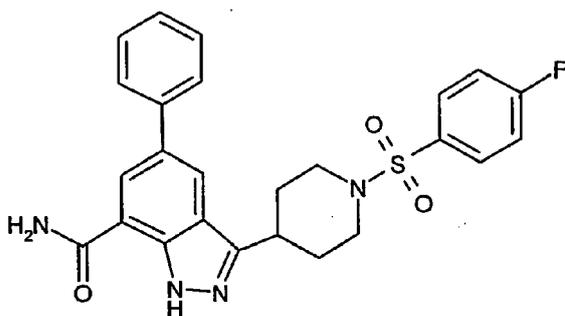
3-{1-[(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,057 g, 0,17 mmol) con cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonylo (0,031 g, 0,17 mmol) en presencia de trietilamina (0,1 mL, 0,71 mmol) y DMAP (0,0021 g, 0,017 mmol) en DMF (3 mL), para proporcionar 0,048 g de sólido blanco. LC/MS – M+H 465

Ejemplo 6:

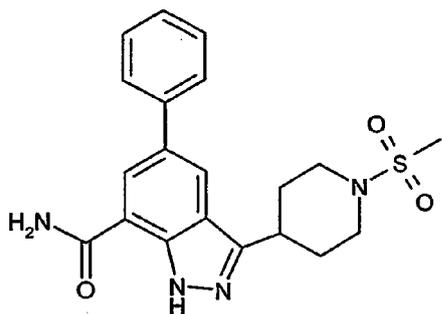
3-{1-[(4-Fluorofenil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,057 g, 0,17 mmol) con cloruro de 4-fluorofenil-sulfonylo (0,033 g, 0,17 mmol) en presencia de trietilamina (0,1 mL, 0,71 mmol) y DMAP (0,0021 g, 0,017 mmol) en DMF (3 mL), para proporcionar 0,048 g de sólido blanco. LC/MS – M+H 475

Ejemplo 7:

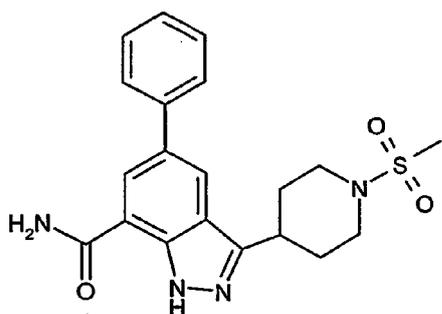
3-{1-(Metilsulfonyl)-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida (0,057 g, 0,17 mmol) con cloruro de metansulfonilo (0,013 mL, 0,17 mmol) en presencia de trietilamina (0,1 mL, 0,71 mmol) y DMAP (0,0021 g, 0,017 mmol) en DMF (3 mL) para proporcionar 0,009 g de un sólido blanco.
LC/MS – M+H 399

Ejemplo 8:

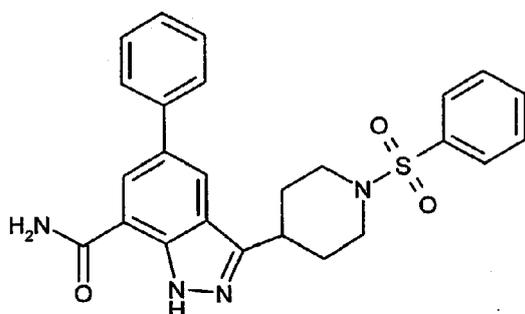
3-(1-Acetil-4-piperidinil)-5-fenil-1H-indazol-7-carboxamida



Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida (0,057 g, 0,17 mmol) con cloruro de acetilo (0,012 mL, 0,17 mmol) en presencia de trietilamina (0,1 mL, 0,71 mmol) y DMAP (0,0021 g, 0,017 mmol) en DMF (3 mL) para proporcionar 0,030 g de un sólido blanco.
LC/MS – M+H 363

Ejemplo 9:

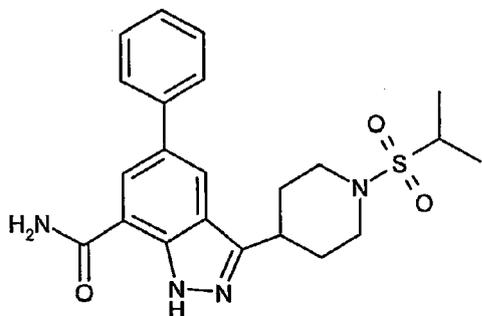
5-Fenil-3-[1-(fenilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indazol-7-carboxamida



Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida (0,057 g, 0,17 mmol) con cloruro de fenilsulfonilo (0,022 mL, 0,17 mmol) en presencia de trietilamina (0,1 mL, 0,71 mmol) y DMAP (0,0021 g, 0,017 mmol) en DMF (3 mL) para proporcionar 0,007 g de sólido de color amarillo claro.

LC/MS – M+H 461

Ejemplo 10:

5 3-{1-[(1-Metiletil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida

10 Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,057 g, 0,17 mmol) con cloruro de isopropilsulfonilo (0,02 mL, 0,17 mmol) en presencia de trietilamina (0,1 mL, 0,71 mmol) y DMAP (0,0021 g, 0,017 mmol) en DMF (3 mL) para proporcionar 0,015 g de un sólido blanco.

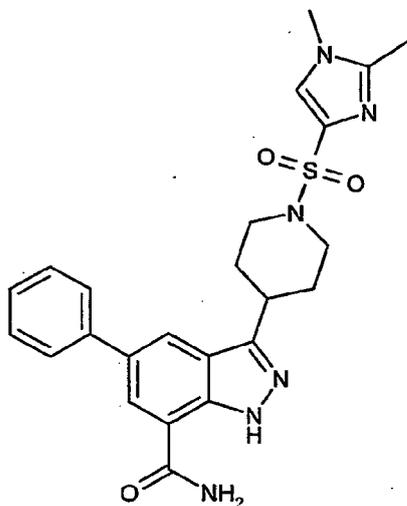
LC/MS – M+H 427

15

Ejemplo 11:

3-{1-[(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida

20

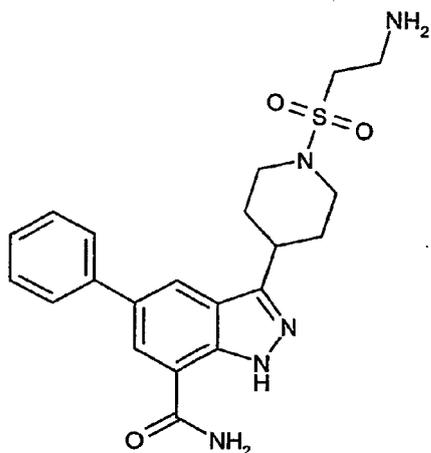


25 A una solución de hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 mL) se añadió diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (20 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo (33 mg, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la solución. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 37%)

30 LC/MS (ESI) 479,2 [M+H]⁺ Rt 2,28 min

Ejemplo 12:

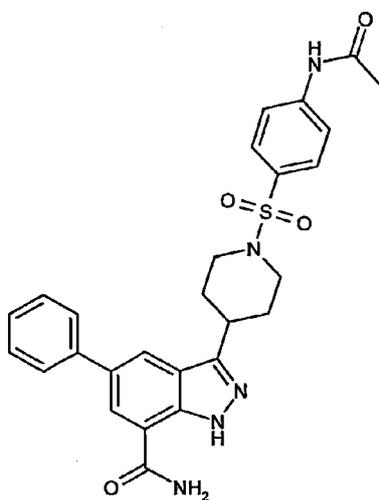
35 3-{1-[(2-Aminoetil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida;



5 A una solución de hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 2-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)etansulfonilo (53 mg, 0,168 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, se añadió hidrazina (4 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Se filtró la solución. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 17%)
 10 LC/MS: 428,0 Rt: 1,54 min

15 Ejemplo 13:

3-(1-[4-(Acetilamino)fenil]sulfonil)-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida

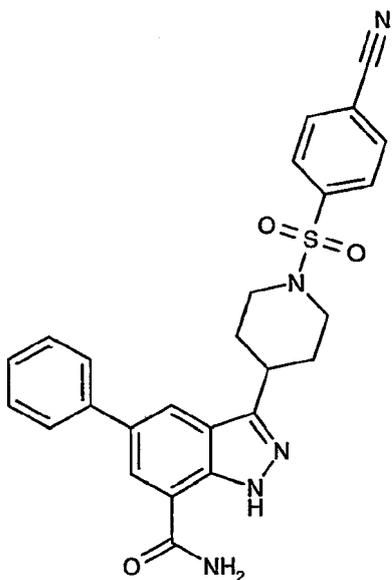


20 Siguiendo el procedimiento general de Ejemplo 11, se hicieron reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (50 mg, 0,14 mmol), diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)bencensulfonilo (44 mg, 0,168 mmol), para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 28%).
 25 LC/MS: 518,2 Rt. 2,25 min

Ejemplo 14:

3-(1-[4-Cianofenil]sulfonil)-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida

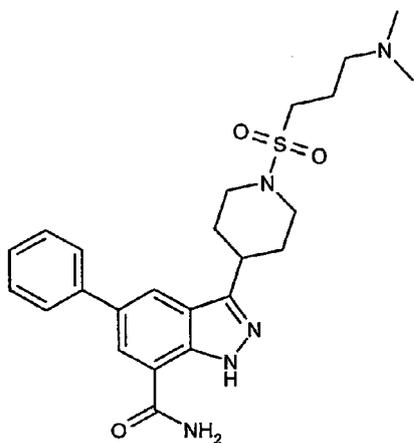
30



5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (50 mg, 0,14 mmol), diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 4-cianobencensulfonilo (34 mg, 0,168 mmol), para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 41%).
LC/MS: 486,2 Rt. 2,12 min

10 Ejemplo 15:

3-(1-[[3-(Dimetilamino)propil]sulfonyl]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida

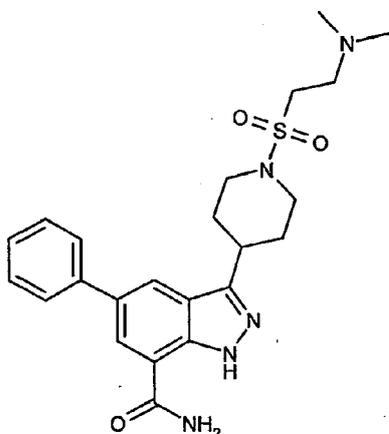


15 A una solución de hidrocloreto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 mL) se añadió diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 3-cloro-1-propansulfonilo (28 μ L, 0,21 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron yoduro sódico (20 mg), K_2CO_3 (40 mg) y dimetilamina 2M en DMF (0,32 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Se filtró la solución. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H_2O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH_3CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 46%)
LC/MS: 470,4 Rt: 1,60 min

25

Ejemplo 16:

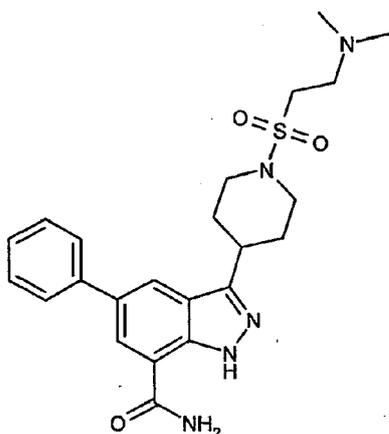
3-(1-[[2-(Dimetilamino)etil]sulfonyl]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 A una solución de hidrocloruro de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (3 mL) se añadió diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 2-cloroetansulfonilo (25 μ L, 0,21 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron yoduro sódico (20 mg), K_2CO_3 (40 mg) y dimetilamina 2M en DMF (0,32 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Se filtró la solución. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo
 10 empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H_2O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH_3CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 16%)
 LC/MS: 456,2 Rt: 1,51 min

15 Ejemplo 17:

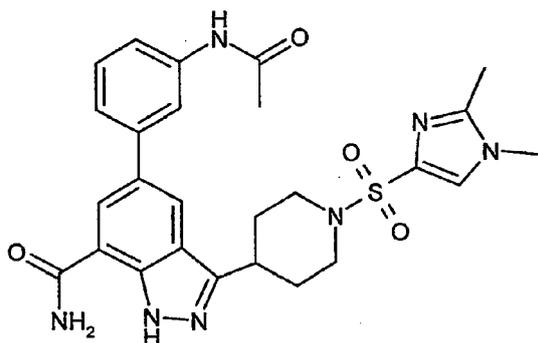
3-{1-[(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar 5-{3-[(metilsulfonil)-amino]fenil}-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 67) (0,07 mmol), diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo (33 mg, 0,17 mmol), para proporcionar el
 25 compuesto del título (5 mg, 13% en 3 pasos).
 LC/MS: 572,2 Rt: 1,64 min

Ejemplo 18:

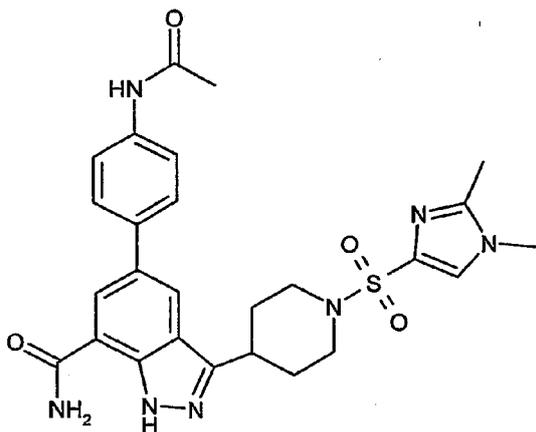
30 5-[3-(Acetilamino)fenil]-3-{1-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar 5-[3-(acetilamino)fenil]-3-(4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 69) (0,07 mmol), diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (33 mg, 0,17 mmol), para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 27% en 3 pasos).

Ejemplo 19:

10 5-[4-(Acetilamino)fenil]-3-{1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-1H-indazol-7-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar 5-[4-(acetilamino)fenil]-3-(4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 71) (0,07 mmol), diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (33 mg, 0,17 mmol), para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 13% en 3 pasos).

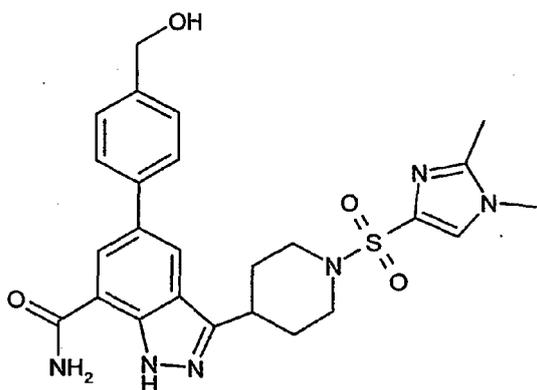
LC/MS: 536,4 Rt: 1,52 min

20

Ejemplo 20:

3-{1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indazol-7-carboxamida

25

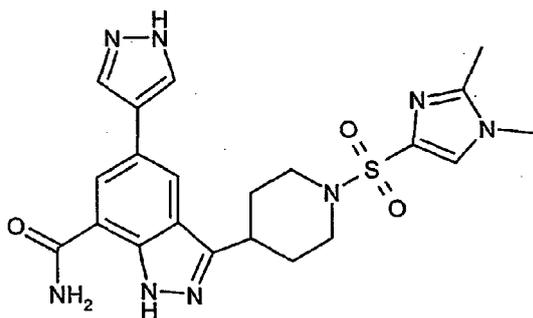


5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar 5-[4-(hidroximetil)fenil]-3-(4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 73) (0,07 mmol), diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (33 mg, 0,17 mmol), para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 31% en 3 pasos).

LC/MS: 509,2 Rt: 1,42 min

10 Ejemplo 21:

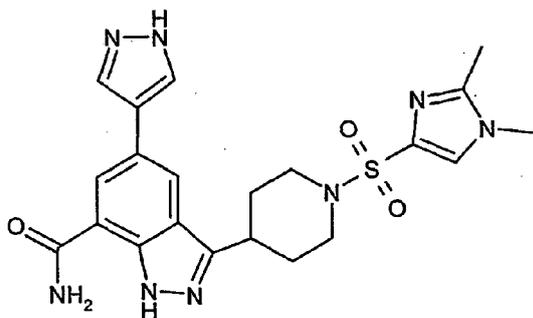
3-{1-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]-4-piperidinil}-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-7-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 11, se hicieron reaccionar 3-(4-piperidinil-4)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 75) (0,07 mmol), diisopropiletilamina (100 μ L, 0,56 mmol), DMAP (25 mg, 0,014 mmol) y cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (33 mg, 0,17 mmol), para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 27% en 3 pasos). LC/MS: 469,4 Rt: 1,33 min

20 Ejemplo 22:

3-(1-[[3-(Dimetilamino)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-{4-[(trifluorometil)oxil]fenil}-1H-indazol-7-carboxamida

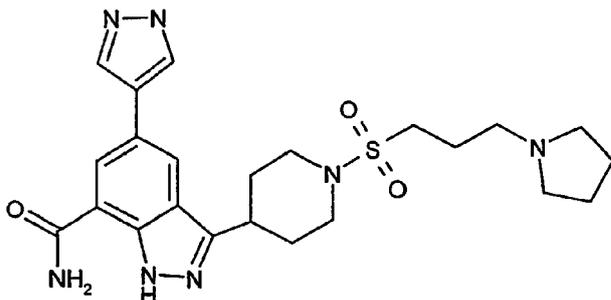


25 A una solución de 5-bromo-3-(1-[[3-(dimetilamino)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida (Intermedio 8) (20 mg, 0,04 mmol) en dioxano/ agua (1:1, 5 mL) se añadieron ácido {4-[(trifluorometil)oxil]fenil}borónico (30 mg,

0,12 mmol), carbonato potásico (40 mg), y Pd(dppf)Cl₂ (8 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1800 segundos. Se distribuyó el contenido del vial entre acetato de etilo y agua. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar 0,62 g de un sólido amarillo. Este fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, empleando como fase móvil acetato de etilo al 20% en pentano, para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 23%).
LC/MS: 554,6 Rt: 1,77 min

Ejemplo 23:

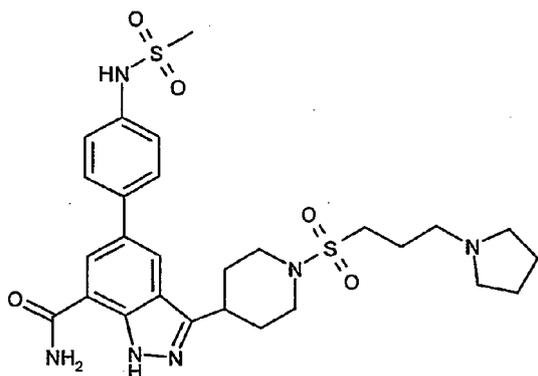
10 5-(1*H*-Pirazol-4-il)-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 27) (24 mg, 0,048 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (28 mg, 0,144 mmol), carbonato potásico (40 mg), y Pd(PPh₃)₄ (3 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 43%) LC/MS: 486,2 Rt. 1,24 min

Ejemplo 24:

25 5-{4-[(Metilsulfonil)amino]fenil}-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil] sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

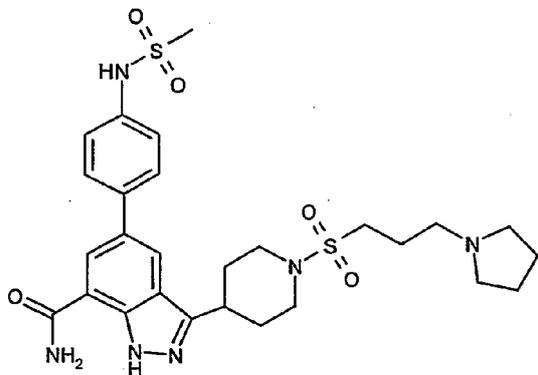


30 Siguiendo el procedimiento general de Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 27) (24 mg, 0,048 mmol), ácido {4-[(metilsulfonil)amino]fenil}borónico (31 mg, 0,144 mmol), carbonato potásico (40 mg), y Pd(PPh₃)₄ (3 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 53%)
LC/MS: 589,2 Rt. 1,39 min

Ejemplo 25:

5-{3-[(Metilsulfonil)amino]fenil}-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil) propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

5



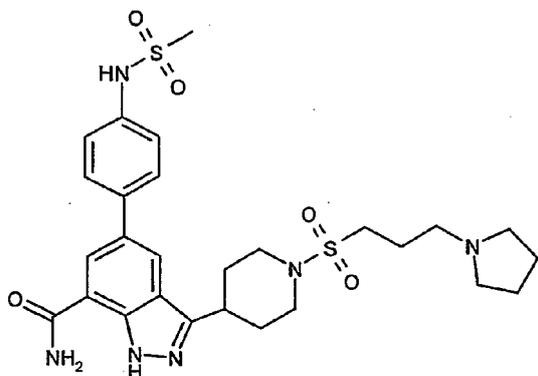
10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 27) (24 mg, 0,048 mmol), ácido {3-[(metilsulfonil)amino]fenil}borónico (31 mg, 0,144 mmol), carbonato potásico (40 mg), y Pd(PPh₃)₄ (3 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 18%)

15 LC/MS: 589,2 Rt. 1,41 min

Ejemplo 26:

5-[4-(Hidroximetil)fenil]-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

20



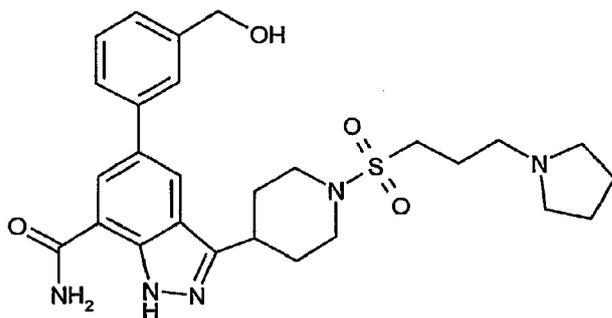
25 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 27) (50 mg, 0,10 mmol), ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (50 mg, 0,30 mmol), carbonato de cesio (200 mg), y Pd(PPh₃)₄ (5 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 29%)

30 LC/MS: 526,6 Rt. 1,46 min

Ejemplo 27:

5-[3-(Hidroximetil)fenil]-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

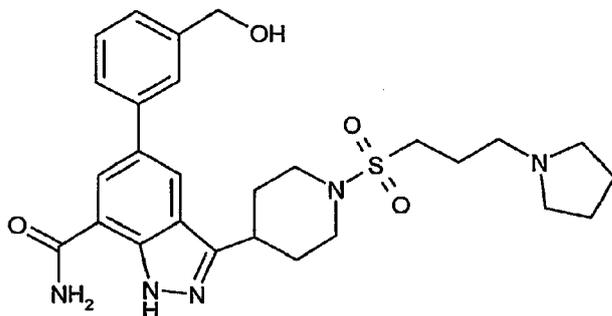
35



5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 27) (100 mg, 0,20 mmol), ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (91 mg, 0,60 mmol), carbonato de cesio (400 mg), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 19%)
10 LC/MS: 526,6 Rt. 1,46 min

Ejemplo 28:

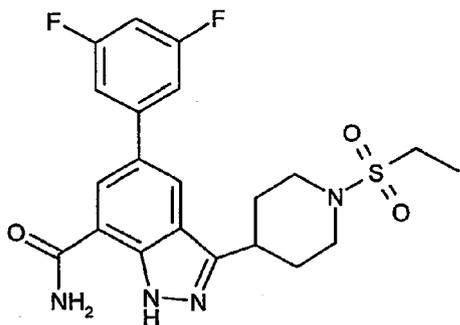
15 5-(3,4-Difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carbonitrilo (Intermedio 10) (50 mg, 0,102 mmol), ácido 3,4-difluorofenilborónico (48 mg, 0,306 mmol), carbonato potásico (84 mg, 0,612 mmol), y cloro(di-2-norbonilfosfino)-(2-dimetilaminometil-ferrocen-1-il)paladio (3 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 24%)
25 LC/MS: 449,0 Rt. 2,06 min

Ejemplo 29:

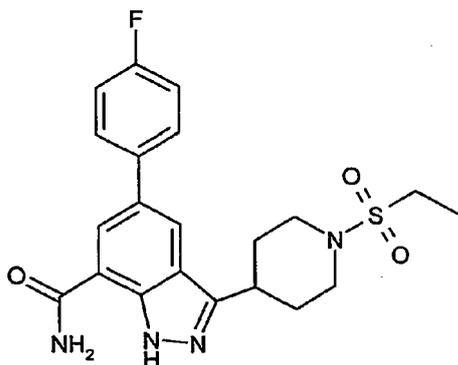
30 5-(3,5-Difluorofenil)-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carbonitrilo (Intermedio 10) (61.3 mg, 0,125 mmol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (59 mg, 0,375 mmol), carbonato potásico (104 mg, 0,75 mmol), y cloro(di-2-norbonilfosfino)-(2-dimetilaminometil-ferrocen-1-il)paladio (15 mg, 0,025 mmol) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 33%)
 10 LC/MS: 449,0 Rt. 2,07 min

Ejemplo 30:

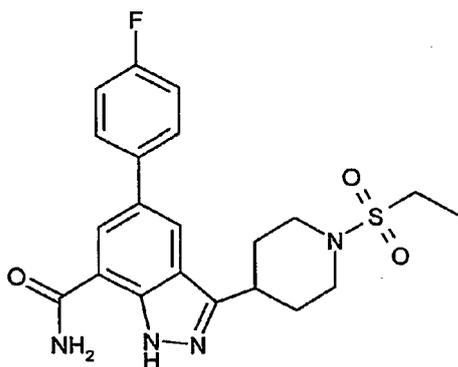
15 3-[1-(Etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 Se calentó durante una noche una mezcla de 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carbonitrilo (Intermedio 11) (0,102 mmol) e hidróxido potásico (26 mg, 0,51 mmol) en 2-metil-2-propanol (4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 70% de B en 3,2 minutos, y manteniendo 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético)
 25 bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 48% en 2 pasos).
 LC/MS: 431,0 Rt. 1,94 min

Ejemplo 31:

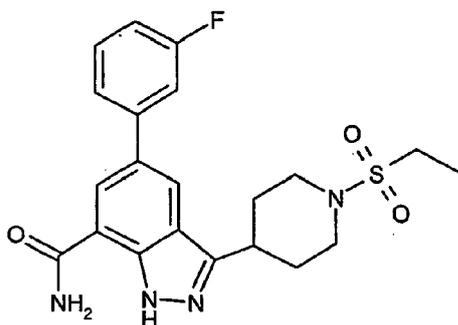
30 3-[1-(Etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 Se calentó durante una noche una mezcla de 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(2-fluorofenil)-1H-indazol-7-carbonitrilo (Intermedio 12) (0,102 mmol) e hidróxido potásico (26 mg, 0,51 mmol) en 2-metil-2-propanol (4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 25% en 2 pasos)
LC/MS: 431,0 Rt. 1,95 min

10 Ejemplo 32:

3-[1-(Etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1H-indazol-7-carboxamida

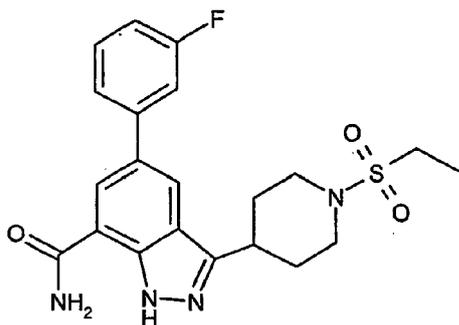


15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 5-bromo-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1H-indazol-7-carboxamida (Intermedio 13) (30 mg, 0,072 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (30 mg, 0,216 mmol), carbonato de cesio (60 mg, 0,433 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (8 mg, 0,0072 mmol) en dioxano (2 mL) y agua (1 mL).
20 Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (6,57 mg, 21%)
LC/MS: 431,2 Rt. 1,96 min

25 Ejemplo 33:

5-(3-Fluorofenil)-3-(1-[[2-(1-pirrolidinil)etil]sulfonyl]-4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida

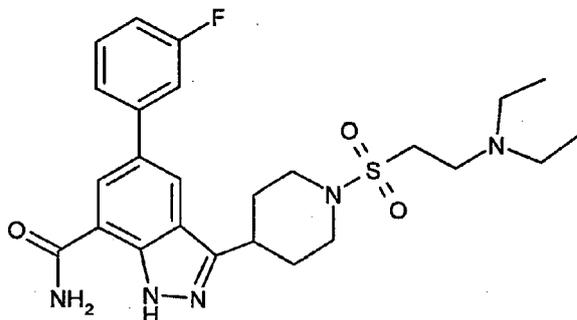
30



Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 16. Así, se hizo reaccionar 5-(3-fluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 15) (75 mg, 0,167 mmol) con cloruro de 2-cloro-1-etansulfonilo (17 μ L, 0,167 mmol) en presencia de trietilamina (93 μ L, 0,665 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C. Al cabo de 10 minutos se añadieron K_2CO_3 (46 mg, 0,334 mmol) y pirrolidina (41 μ L, 0,501 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante una noche. Se filtró la suspensión resultante. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H_2O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH_3CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (12,6 mg, 15% en 2 pasos)
LC/MS: 500,6 Rt: 1,51 min

Ejemplo 34:

3-(1-[[2-(Dietilamino)etil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33. Así, se hizo reaccionar 5-(3-fluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 15) (75 mg, 0,167 mmol) con cloruro de 2-cloro-1-etansulfonilo (17 μ L, 0,167 mmol) en presencia de trietilamina (93 μ L, 0,665 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C. Al cabo de 10 minutos se añadieron K_2CO_3 (46 mg, 0,334 mmol) y dietilamina (52 μ L, 0,501 mmol), para proporcionar el compuesto del título (12,1 mg, 14% en 2 pasos).
LC/MS: 502,4 Rt: 1,63 min

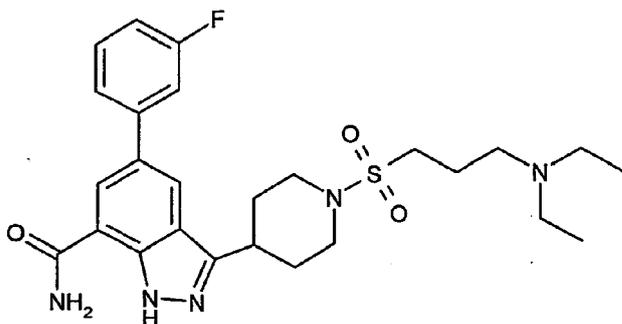
Ejemplo 35:

3-(1-[[2-(Ciclopentilamino)etil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

reaccionar 5-(3-fluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 15) (75 mg, 0,167 mmol) con cloruro de 2-cloro-1-etansulfonilo (17 μ L, 0,167 mmol) en presencia de trietilamina (93 μ L, 0,665 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C. Al cabo de 10 minutos, se añadieron K₂CO₃ (46 mg, 0,334 mmol) y 4-piperidinol (51 mg, 0,501 mmol), para proporcionar el compuesto del título (17,9 mg, 20% en 2 pasos). LC/MS: 530,0 Rt: 1,44 min

Ejemplo 38:

3-(1-[[3-(Dietilamino)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



38a) 3-{1-[[3-(Cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar 5-(3-fluorofenil)-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 15) (106 mg, 0,222 mmol) con cloruro de 3-cloropropansulfonilo (34 μ L, 0,275 mmol) en presencia de trietilamina (124 μ L, 0,888 mmol) en DMF (4 mL), para proporcionar 3-{1-[[3-(cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

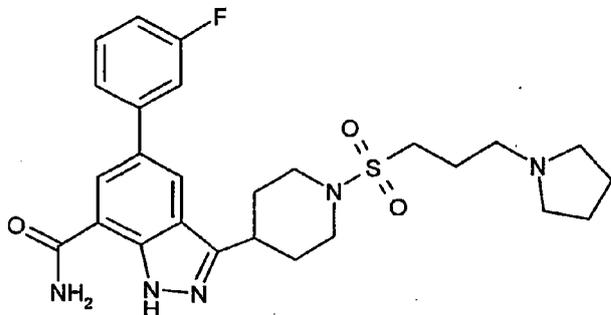
38b) 3-(1-[[3-(Dietilamino)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

Se añadieron K₂CO₃ (61 mg, 0,444 mmol) y dietilamina (115 μ L, 1,11 mmol) a una solución de 3-{1-[[3-(cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,222 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante una noche. Se filtró la solución, y se purificó el filtrado empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 minutos, y manteniendo 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (24,7 mg, 22% en 2 pasos).

LC/MS: 516,4 Rt: 1,71 min.

Ejemplo 39:

5-(3-Fluorofenil)-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



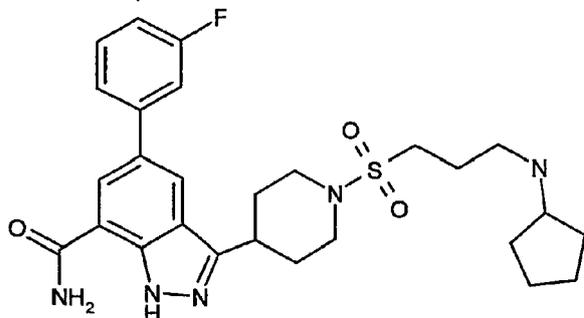
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[[3-(cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 38a) (0,222 mmol) en DMF (4 mL), con K₂CO₃ (61 mg, 0,444 mmol) y pirrolidina (92 μ L, 1,11 mmol), para proporcionar el compuesto del título (23,5 mg, 21% en 2 pasos).

LC/MS: 514,4 Rt: 1,61 min

Ejemplo 40:

3-(1-[[3-(Ciclopentilamino)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

5



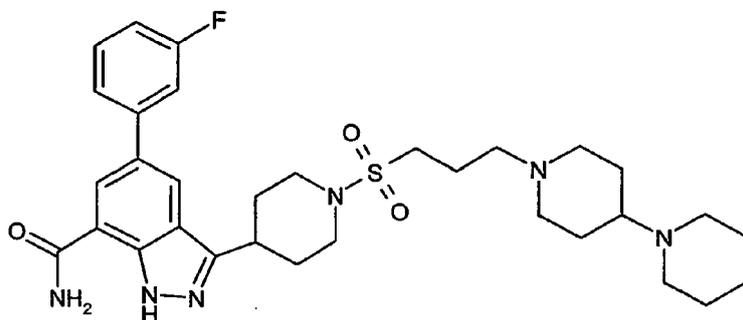
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[[3-(3-cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 38a) (0,222 mmol) en DMF (4 mL), con K₂CO₃ (61 mg, 0,444 mmol) y ciclopentilamina (110 μL, 1,11 mmol), para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 7% en 2 pasos).

10

LC/MS: 528,4 Rt: 1,75 min

Ejemplo 41:

15

3-(1-[[3-(1,4'-Bipiperidin-1'-il)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

20

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[[3-(3-cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-(3-fluorofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 38a) (0,222 mmol) en DMF (4 mL), con K₂CO₃ (61 mg, 0,444 mmol) y 4-piperidino-piperidina (187 mg, 1,11 mmol), para proporcionar el compuesto del título (53,14 mg, 39% en 2 pasos).

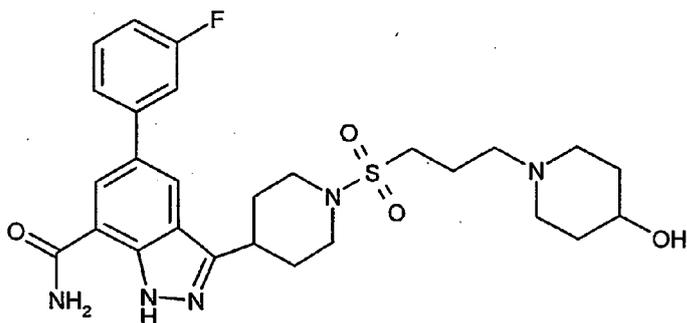
25

LC/MS: 611,2 Rt: 1,53 min

Ejemplo 42:

5-(3-Fluorofenil)-3-(1-[[3-(4-hidroxi-1-piperidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

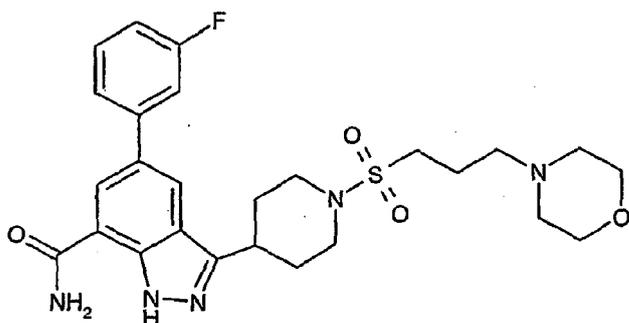
30



5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(3-fluorofenil)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 38a) (0,222 mmol) en DMF (4 mL), con K₂CO₃ (61 mg, 0,444 mmol) y 4-hidroxi-piperidina (112 mg, 1,11 mmol), para proporcionar el compuesto del título (32,07 mg, 27% en 2 pasos).

Ejemplo 43:

10 5-(3-Fluorofenil)-3-(1-{[3-(4-morfolinil)propil]sulfonyl}-4-piperidinil)-1H-indazol-7-carboxamida



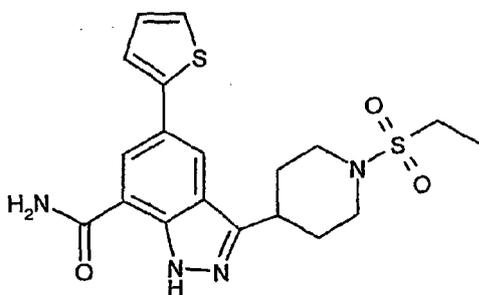
15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(3-fluorofenil)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 38a) (0,222 mmol) en DMF (4 mL), con K₂CO₃ (61 mg, 0,444 mmol) y morfolina (97 µL, 1,11 mmol), para proporcionar el compuesto del título (37,73 mg, 32% en 2 pasos).

LC/MS: 530,2 Rt: 1,45 min

20

Ejemplo 44:

25 3-[1-(Etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(2-tienil)-1H-indazol-7-carboxamida



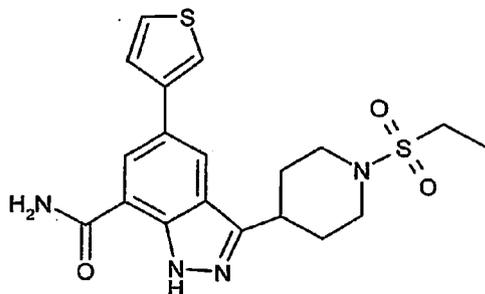
30 Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 3-(4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1H-indazol-7-carboxamida (Intermedio 17) (0,117mmol) con cloruro de etansulfonylo (0,02 mL, 0,234 mmol) en presencia de trietilamina (0,04 mL, 0,468 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, 10% en los dos últimos pasos)

LC/MS: 419,4 Rt: 1,92 min

Ejemplo 45:

3-[1-(Etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

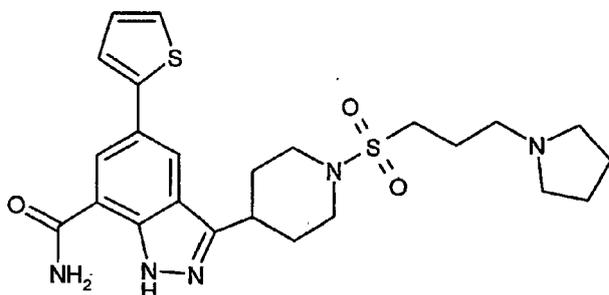
5



10 Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 3-(4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 19) (0,117mmol) con cloruro de etansulfonylo (0,02 mL, 0,234 mmol) en presencia de trietilamina (0,04 mL, 0,468 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (9,4 mg, 19% en los dos últimos pasos)
LC/MS: 419,4 Rt: 1,85 min

15 Ejemplo 46:

3-(1-[[3-(1-Pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil]-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



20

46a) 3-{1-[[3-(1-Pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

25 Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 38a. Así, se hizo reaccionar hidrocloreto de 3-(4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 17) (25 mg, 0,076 mmol) con cloruro de 3-cloropropansulfonylo (30 µL, 0,242 mmol) en DMF (4 mL), para proporcionar 3-{1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

46b) 3-(1-[[3-(1-Pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

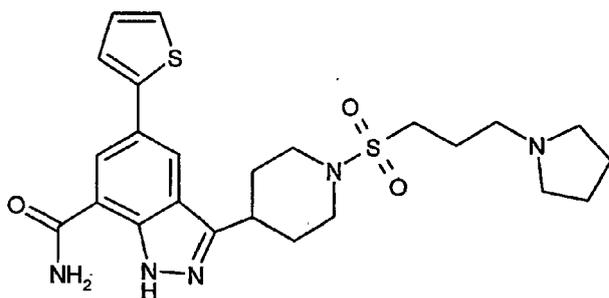
30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,076 mmol) en DMF (4 mL) con K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol), yoduro sódico (2 mg) y pirrolidina (26,98 mg, 0,4 mmol) para proporcionar el compuesto del título (16,2 mg, 42%).
LC/MS: 502,4 Rt: 1,58 min

35

Ejemplo 47:

3-(1-[[3-(Dimetilamino)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

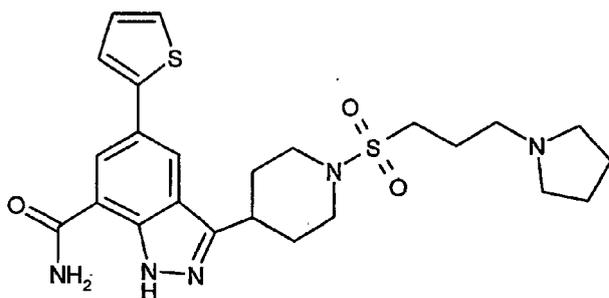
40



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(2-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 46a) (0,076 mmol) en DMF (4 mL) con K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol), yoduro sódico (2 mg) y dimetil amina (0,2 mL, 0,4 mmol) para proporcionar el compuesto del título (13,9 mg, 38%).
LC/MS: 476,2 Rt: 1,52 min

Ejemplo 48:

3-(1-[[3-(1-Pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



48a) 3-{1-[(3-Cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

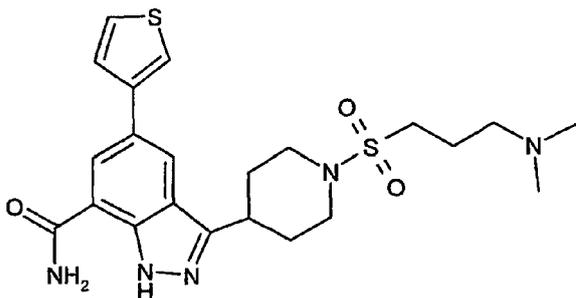
Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 38a. Así, se hizo reaccionar hidrocloreuro de 3-(4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 19) (25 mg, 0,076 mmol) con cloruro de 3-cloropropansulfonylo (30 μL, 0,242 mmol) en DMF (4 mL), para proporcionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

48b) 3-(1-[[3-(1-Pirrolidinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,076 mmol) en DMF (4 mL), con K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol), yoduro sódico (2 mg) y pirrolidina (26,98 mg, 0,4 mmol) para proporcionar el compuesto del título (14,2 mg, 37%).
LC/MS: 502,4 Rt: 1,53 min

Ejemplo 49:

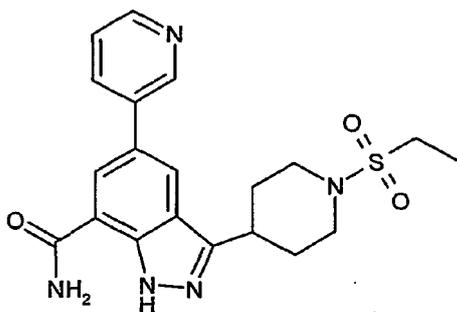
3-(1-[[3-(Dimetilamino)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(3-tienil)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 48a) (0,076 mmol) en DMF (4 mL), con K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol), yoduro sódico (2 mg) y dimetilamina (0,2 mL, 0,4 mmol) para proporcionar el compuesto del título (16,9 mg, 47%).
LC/MS: 476,4 Rt: 1,51 min

10 Ejemplo 50:

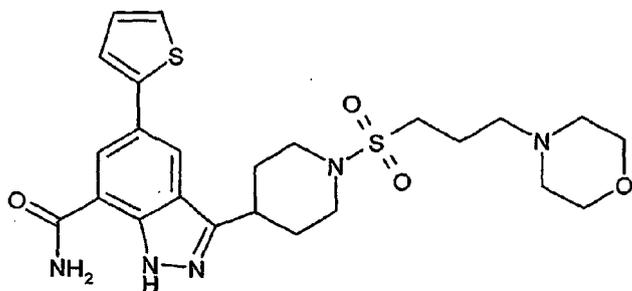
3-[1-(Etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-piridinil)-1H-indazol-7-carboxamida



15 Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocloreuro de 3-(4-piperidinil)-5-(3-piridinil)-1H-indazol-7-carboxamida (Intermedio 21) (0,09mmol) con cloruro de etansulfonylo (0,01 mL, 0,217 mmol) en presencia de trietilamina (0,04 mL, 0,468 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, 13% en los dos últimos pasos)
20 LC/MS: 414,4 Rt: 1,31 min

Ejemplo 51:

25 3-(1-{[3-(4-Morfolinil)propil]sulfonyl}-4-piperidinil)-5-(2-tienil)-1H-indazol-7-carboxamida

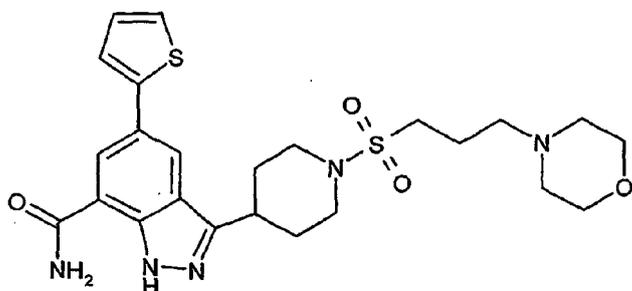


30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-(2-tienil)-1H-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 48a) (0,1 mmol) en DMF (2 mL) con K₂CO₃ (27,6 mg, 0,2 mmol), trietilamina (83 μL, 0,6 mmol) y morfolina (43 μL, 0,5 mmol), para proporcionar el compuesto del título (29,4 mg, 57%).
LC/MS: 518,4 Rt: 1,58 min

Ejemplo 52:

3-(1-[[3-(4-Morfolinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida

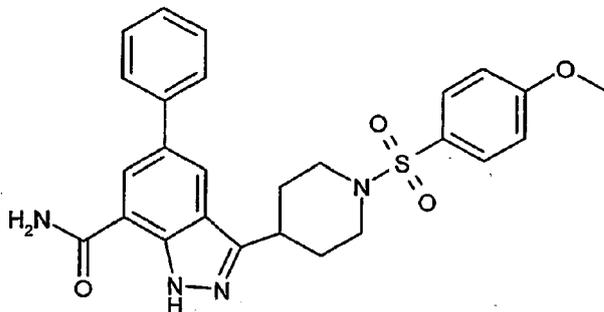
5



10 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38b. Así, se hizo reaccionar 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil}-5-(3-tienil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 48a) (0,05 mmol) en DMF (2 mL) con K₂CO₃ (14 mg, 0,1 mmol), trietilamina (42 μ L, 0,3 mmol) y morfolina (22 μ L, 0,25 mmol), para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg, 8,8%).

LC/MS: 518,4 Rt: 1,57 min

15 Ejemplo 53:

3-(1-[[4-(Metiloxi)fenil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida

20

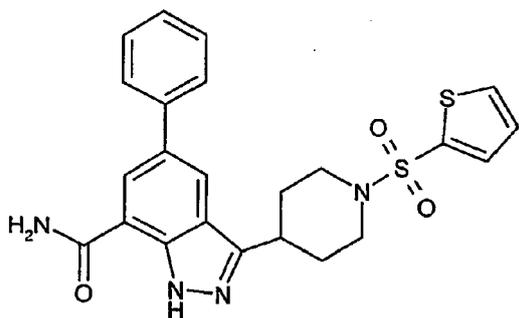
25 Se suspendió en diclorometano (8 mL) el hidrocloreto bruto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (21,1mg, 0,066 mmol) (Ejemplo 2), y se trató con diisopropiletilamina (46 μ L, 0,264 mmol), DMAP (8 mg, 0,065 mmol), y cloruro de 4-(metiloxi)bencensulfonilo (21 mg, 0,1 mmol) a 0°C. Al cabo de 12 horas, se concentró la mezcla hasta sequedad en vacío a temperatura ambiente, se trató con agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo claro. Este fue purificado mediante HPLC preparativa, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético), para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 55%).

30 LC/MS: 491,2 Rt: 2,19 min

Ejemplo 54:

5-Fenil-3-[1-(2-tienilsulfonil)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida

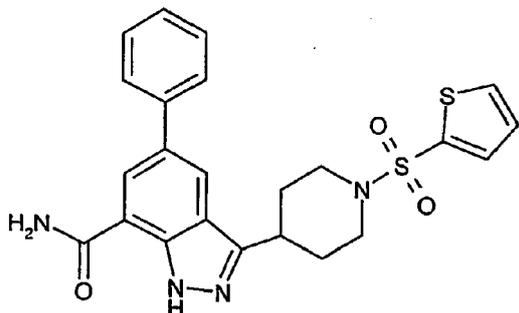
35



5 Se suspendió en diclorometano (2 mL) el hidrocloreto bruto de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (20mg, 0,06 mmol) (Ejemplo 2), y se trató con diisopropilamina (46 μ L, 0,24 mmol), DMAP (8 mg, 0,06 mmol), y cloruro de 2-tiofensulfonilo (19 mg, 0,09 mmol) a 0 °C. Al cabo de 12 horas, se concentró la mezcla hasta sequedad en vacío a temperatura ambiente, se trató con agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Se lavó con agua la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo claro. Este fue purificado mediante HPLC preparativa, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético), para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 24%).
10 LC/MS: 467,2 Rt: 2,2 min

Ejemplo 55:

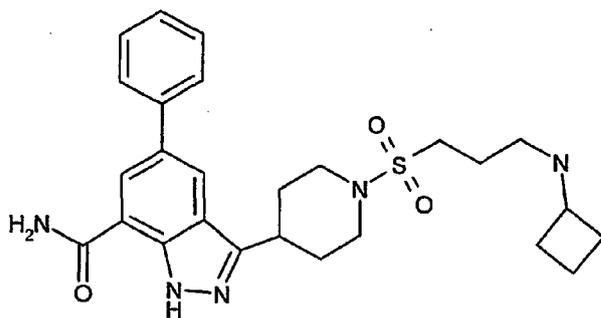
15 5-Fenil-3-(1-[[3-(1-pirrolidinil)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 A una solución de 3-{1-[[3-(3-cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (18 mg, 0,039 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadieron K₂CO₃ (25 mg, 0,156 mmol), pirrolidona (19 μ L, 0,196 mmol) y yoduro sódico (0,7 mg, 0,0039 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en
25 10 min, y manteniendo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético), bombeados a 25 mL/min para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 28%).
LC/MS: 496,4 Rt: 1,59 min.

Ejemplo 56:

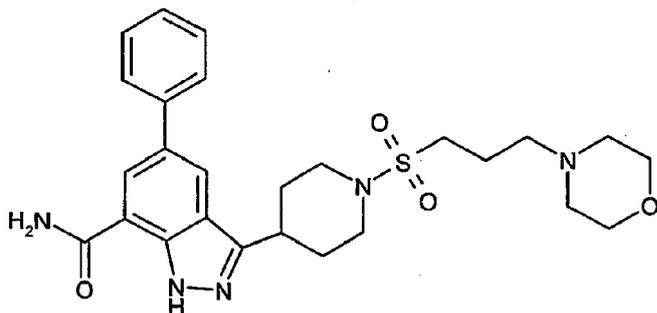
30 3-(1-[[3-(Ciclobutilamino)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 A una solución de 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (20 mg, 0,0435 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron K₂CO₃ (27 mg, 0,174 mmol), ciclobutilamina (18 μL, 0,217 mmol) y yoduro sódico (0,8 mg, 0,00438 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 14 horas. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (4,1 mg, 19%).
10 LC/MS: 496,4 Rt: 1,58 min.

Ejemplo 57:

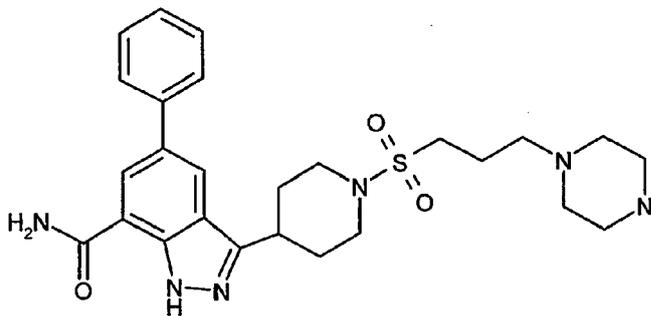
15 3-(1-[[3-(4-Morfolinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 A una solución de 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil}-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (20 mg, 0,0435 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadieron K₂CO₃ (27 mg, 0,174 mmol), morfina (19 μL, 0,219 mmol) y yoduro sódico (0,8 mg, 0,00435 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 14 horas. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (3,6 mg, 16%).
25 LC/MS: 512,4 Rt: 1,54 min.

Ejemplo 58:

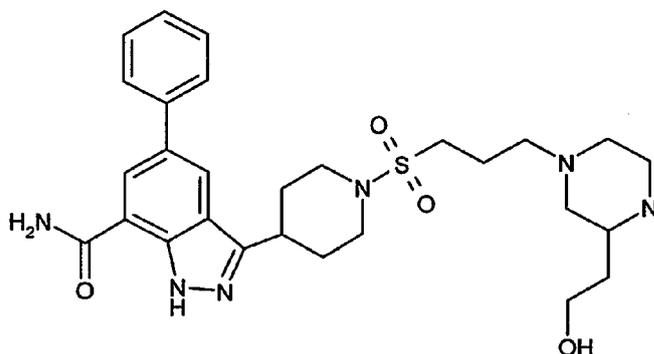
30 5-Fenil-3-(1-[[3-(1-piperazinil)propil]sulfonyl]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 A una solución de 3-[1-[(3-(3-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil]sulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (20 mg, 0,0435 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadieron K₂CO₃ (27 mg, 0,174 mmol), piperazina (18,9 mg, 0,219 mmol) y yoduro sódico (0,8 mg, 0,00435 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 14 horas. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (11,0 mg, 49%).
10 LC/MS: 511,2 Rt: 1,25 min.

Ejemplo 59:

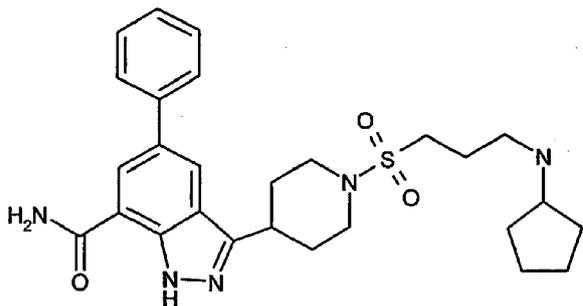
15 3-[1-[(3-[3-(2-Hidroxietil)-1-piperazinil]propil]sulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 A una solución de 3-[1-[(3-(3-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)propil]sulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (20 mg, 0,0435 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadieron K₂CO₃ (27 mg, 0,174 mmol), 2-(2-piperazinil)etanol (20 μL, 0,219 mmol) y yoduro sódico (0,8 mg, 0,00435 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 14 horas. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (7,0 mg, 30%).
25 LC/MS: 555,4 Rt: 1,38 min.

Ejemplo 60:

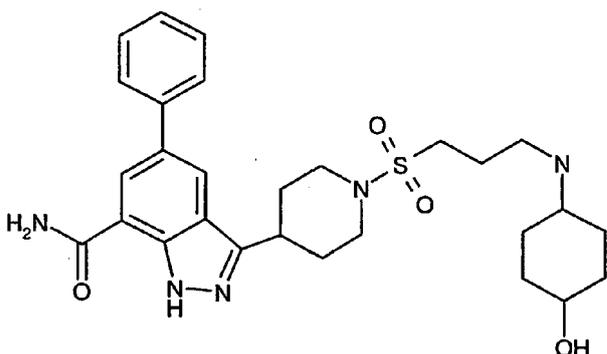
30 3-[1-[(3-(3-(ciclopentilamino)propil]sulfonyl)-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 A una solución de 3-[1-[(3-cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (19 mg, 0,0413 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron K₂CO₃ (25 mg, 0,165 mmol), ciclopentilamina (22 μL, 0,2065 mmol) y yoduro sódico (1,0 mg). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 14 horas. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 26%).
10 LC/MS: 510,4 Rt: 1,67 min.

Ejemplo 61:

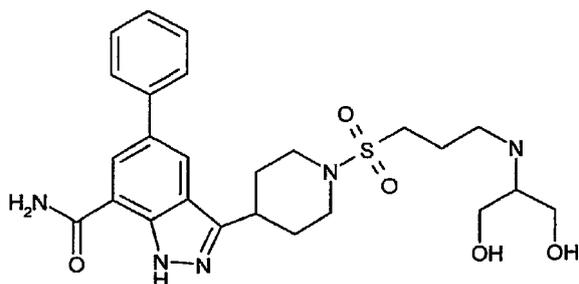
15 3-[1-[(3-[(4-Hidroxiciclohexil)amino]propil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 A una solución de 3-[1-[(3-cloropropil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (19 mg, 0,0413 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron K₂CO₃ (25 mg, 0,165 mmol), 4-hidroxiciclohexilamina (33 mg, 0,2065 mmol) y yoduro sódico (1,0 mg). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 14 horas. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (12,2 mg, 55%).
25 LC/MS: 540,4 Rt: 1,40 min.

Ejemplo 62:

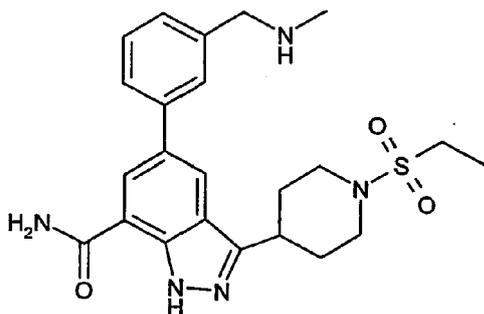
30 3-[1-[(3-[[2-Hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]propil)sulfonil]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 A una solución de 3-[1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-4-piperidinil]-5-fenil-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 22) (19 mg, 0,0413 mmol) en DMF (1 mL) se añadieron K₂CO₃ (25 mg, 0,165 mmol), 2-amino-1,3-propanodiol (20 mg, 0,2065 mmol) y yoduro sódico (1,0 mg). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante 14 horas. Se filtró la solución, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (5,8 mg, 27%).
10 LC/MS: 516,4 Rt: 1,43 min.

Ejemplo 63:

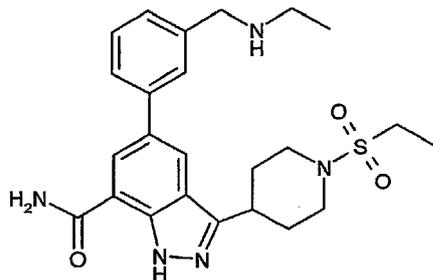
15 3-[1-(Etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-{3-[(metilamino)metil]fenil}-1*H*-indazol-7-carboxamida



20 A una solución de 3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-5-(3-formilfenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 24) (30 mg, 0,068mmol) en DCM/ MeOH (1 mL/ 1 mL) se añadieron metilamina 2,0 M en THF (0,2 mL) y una gota de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadir borohidruro sódico (16 mg, 0,408 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 42%).
25 LC/MS: 456,2 Rt: 1,34 min.

Ejemplo 64:

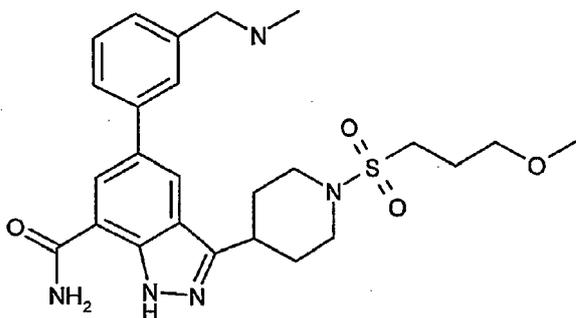
30 5-{3-[(Etilamino)metil]fenil}-3-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-1*H*-indazol-7-carboxamida



- 5 A una solución de 3-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-5-(3-formilfenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 24) (30 mg, 0,068mmol) en DCM/ MeOH (1 mL/ 1 mL) se añadieron etilamina 2,0 M en THF (0,2 mL) y una gota de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadir borohidruro sódico (16 mg, 0,408 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y se concentró. Se purificó el residuo empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 min, y manteniéndolo durante 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (5,1 mg, 16%).
- 10 LC/MS: 470,2 Rt: 1,56 min.

Ejemplo 65:

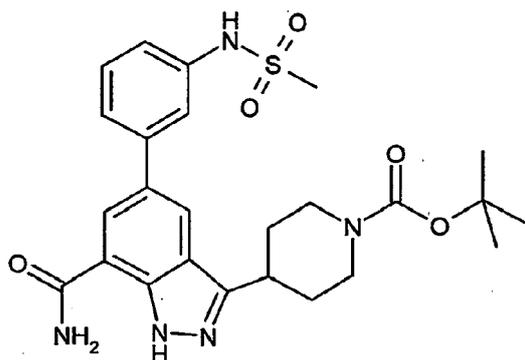
- 15 5-[(Metilamino)metil]-3-(1-[[3-(metiloxi)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



- 20 Se añadió MnO₂ (120 mg, 1,18 mmol) a una solución de 5-(hidroximetil)-3-(1-[[3-(metiloxi)propil]sulfonil]-4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Intermedio 26) (18 mg, 0,04 mmol) en THF (15 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto de aldehído bruto, que fue utilizado en el paso siguiente sin más purificación.
- 25 A una solución del aldehído precedente (8 mg, 0,017 mmol) en DCM/ MeOH (1mL, 1mL) se añadieron metilamina (50 µL, 0,106 mmol) y una gota de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añadió borohidruro sódico (4.0 mg, 0,106 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en DMSO (0,9 ml), y se purificó empleando un sistema de HPLC semipreparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de diámetro interno, eluyendo con 10% de B hasta 80% de B en 10 minutos, y manteniendo 1 minuto, donde A = H₂O (0,1% de ácido trifluoroacético) y B = CH₃CN (0,1% de ácido trifluoroacético) bombeados a 25 mL/min, para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg, 31%).
- 30 LC/MS: 500,6 Rt: 1,42 min.

35 Ejemplo 66:

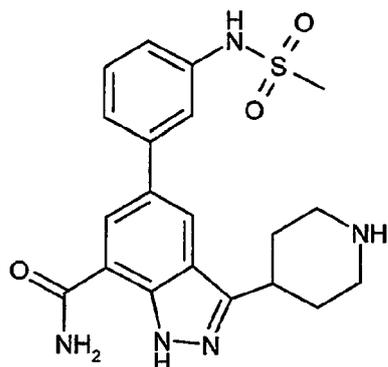
4-(7-(Aminocarbonil)-5-[3-[(metilsulfonil)amino]fenil]-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



5 Se calentó a 160°C durante 2700 segundos (irradiación de microondas) una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (30 mg, 0,07 mmol), ácido {3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}borónico (46 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (150 mg), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL). Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en cloruro de metileno y se filtró. Se concentró el filtrado, y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
LC/MS: 514 Rt. 2,01 min.

10 Ejemplo 67:

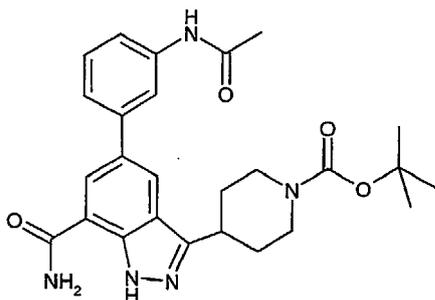
5-{3-[(Metilsulfonyl)amino]fenil}-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, se hizo reaccionar una mezcla de 4-(7-(aminocarbonil)-5-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1*H*-indazol-3-il)-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 66) (0,07 mmol) y HCl concentrado (1mL) en dioxano/ agua (3 / 1, 10 mL), para proporcionar la sal de hidrocloreto bruta de la amina, que
20 fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.
LC/MS: 414 Rt. 1,33 min.

Ejemplo 68:

25 4-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-7-(aminocarbonil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

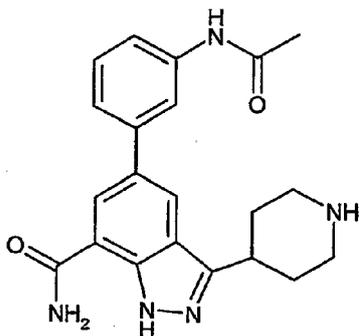


5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (30 mg, 0,07 mmol), ácido [3-(acetilamino)fenil]borónico (38 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (150 mg), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL), para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: 478 Rt. 1,91 min.

Ejemplo 69:

10 5-[3-(Acetilamino)fenil]-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[5-[3-(acetilamino)fenil]-7-(aminocarbonil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 68) (0,07 mmol) y HCl concentrado (1mL) en dioxano/ agua (3 / 1, 10 mL), para proporcionar la sal de hidrocioruro bruta de la amina, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.

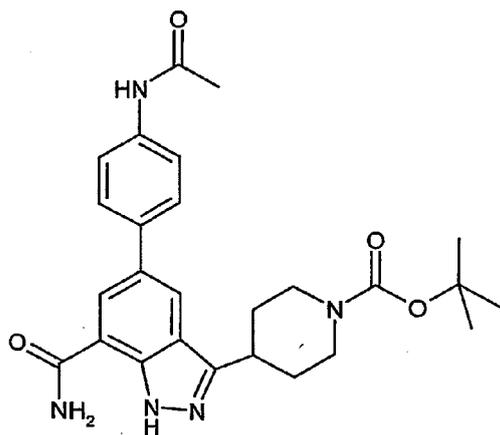
LC/MS: 378 Rt. 1,29 min.

20

Ejemplo 70:

4-[5-[4-(Acetilamino)fenil]-7-(aminocarbonil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

25

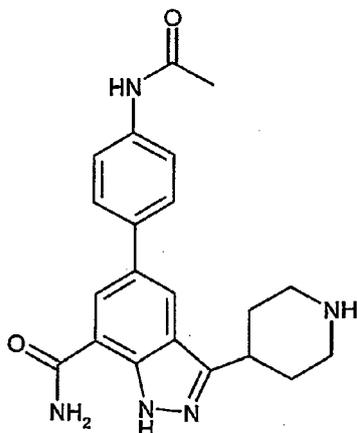


30 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (30 mg, 0,07 mmol), *N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (55 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (150 mg), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL), para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: 478 Rt. 1,95 min.

35 Ejemplo 71:

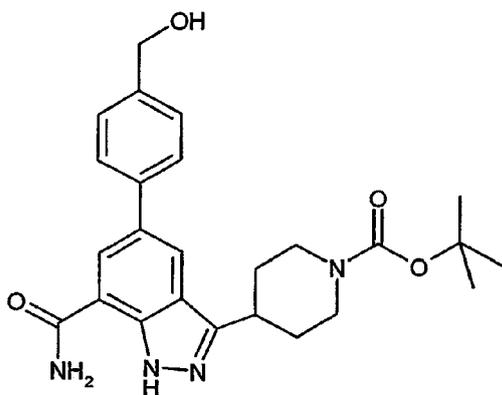
5-[4-(Acetilamino)fenil]-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[5-[4-(acetilamino)fenil]-7-(aminocarbonil)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarbonilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 70) (0,07 mmol) y HCl concentrado (1mL) en dioxano/ agua (3 / 1, 10 mL), para proporcionar la sal de hidrocloreto bruta de la amina, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.
LC/MS: 378 Rt. 1,17 min.

10 Ejemplo 72:

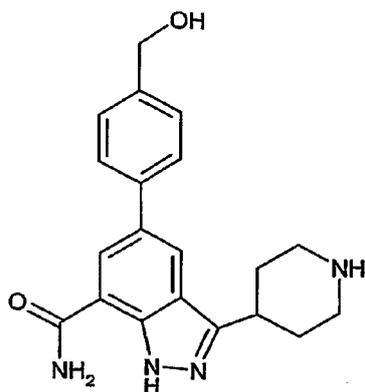
4-{7-(Aminocarbonil)-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1*H*-indazol-3-il}-1-piperidincarbonilato de 1,1-dimetiletilo



15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-bromo-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarbonilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (30 mg, 0,07 mmol), ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico (32 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (150 mg), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua
20 (3/1, 4 mL), para proporcionar el compuesto del título.
LC/MS: 451 Rt. 2,12 min.

Ejemplo 73:

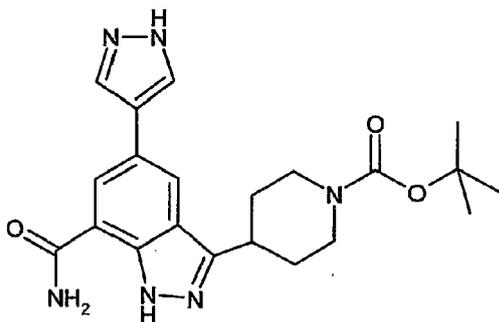
25 5-[4-(Hidroximetil)fenil]-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonyl)-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 72) (0,07 mmol) y HCl concentrado (1mL) en dioxano/ agua (3 / 1, 10 mL), para proporcionar la sal de hidrocloreuro bruta de la amina, que fue utilizada en el paso siguiente sin más purificación.
LC/MS: 351 Rt. 1,23 min.

10 Ejemplo 74:

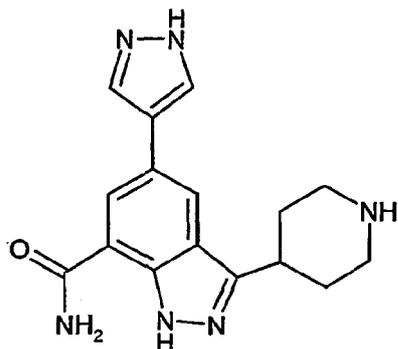
4-[7-(Aminocarbonyl)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 66, se hizo reaccionar una mezcla de 4-[7-(aminocarbonyl)-5-bromo-1H-indazol-3-il]-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 5) (30 mg, 0,07 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (41 mg, 0,21 mmol), carbonato de cesio (150 mg), y Pd(PPh₃)₄ (10 mg) en dioxano / agua (3/1, 4 mL), para proporcionar el compuesto del título.
20 LC/MS: 411 Rt. 1,71 min.

Ejemplo 75:

25 3-(4-Piperidinil)-5-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-7-carboxamida



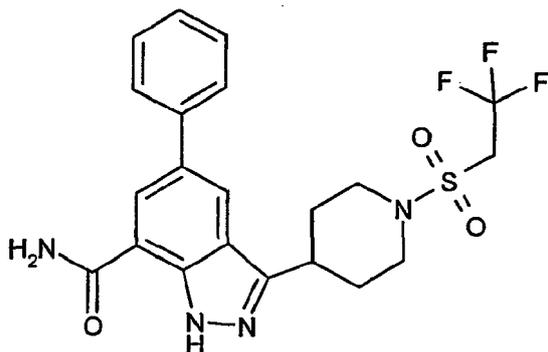
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, una mezcla de 4-[7-(aminocarbonil)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-3-il]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

(Ejemplo 74) (0,07 mmoles) y HCl concentrado (1mL) en dioxano/agua (3/1, 10 mL) se hizo reaccionar para dar la sal hidrocioruro de la amina bruta que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

LC/MS: 311 Rt. 1,09 min.

Ejemplo 76:

10 5-Fenil-3-{1-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]-4-piperidinil}-1*H*-indazol-7-carboxamida



15 Se preparó este compuesto de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 3. Así, se hizo reaccionar hidrocioruro de 5-fenil-3-(4-piperidinil)-1*H*-indazol-7-carboxamida (Ejemplo 2) (0,030 g, 0,07 mmol) con cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (0,015mL, 0,105 mmol) en presencia de trietilamina (0,04 mL, 0,28 mmol) en DMF (2 mL), para proporcionar 6,7 mg de sólido blanco.

LC/MS – M+H 467

20

Ensayos y datos biológicos

Ensayo con IKK2

25 Se expresó IKKβ humana recombinante (restos 1-737) en baculovirus, en forma de una proteína de fusión marcada C-terminalmente con GST, y se determinó su actividad empelando un ensayo de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET, siglas inglesas de time-resolved fluorescence resonance energy transfer). En resumen, se añadió IKK2 (5 nM final), diluido en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, CHAPS 1 mM pH 7,4 con DTT 1 mM y BSA al 0,01% p/v) a pocillos que contenían diversas concentraciones de compuesto o de vehículo de DMSO (3% final). Se inició la reacción mediante la adición de sustrato GST-IκBα (25 nM final)/ATP (1 μM final), en un volumen total de 30 μl. Se incubó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después se terminó mediante la adición de 15 μl de EDTA 50 mM. Se añadió reactivo de detección (15 μl) en tampón (HEPES 100 mM pH 7,4, NaCl 150 mM y BSA al 0,1% p/v) que contenía anticuerpo monoclonal 12C2 antifosfoserina-IκBα-32/36 (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, EE.UU.) marcado con quelato de europio W-1024 (Wallac OY, Turku, Finlandia), y un anticuerpo anti-GST marcado con APC (Prozyme, San Leandro, California, EE.UU.), y se continuó incubando la reacción durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se midió el grado de fosforilación de GST-IκBα empleando un lector de placas Packard Discovery (Perkin-Elmer Life Sciences, Pangbourne, Reino Unido) como la relación de la señal de transferencia de energía específica a 665 nm respecto a la señal de referencia de europio a 620 nm.

40

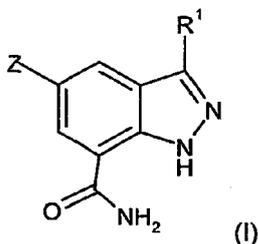
Resultados

Se ensayaron en busca de actividad contra IKK2 muchos de los compuestos antes ilustrados, y todos los compuestos ensayados frente a IKK2 resultaron ser inhibidores de IKK2. Todos los compuestos ensayados tenían un pIC₅₀ de 5,0 o superior.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (I):



5 en la cual:

Z es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, estando dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de manera independiente, del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, CN, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Ra, C(O)NRaRb, C(O)NRxRy, SO₂NRaRb, SO₂NRxRy, ORc, N(Rb)C(O)NRaRb, N(Rb)C(O)NRxRy, N(Rb)C(O)ORd, estando dichos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: NRaRb, cicloalquilo C₃-C₆, ORc, fenilo, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆;

15 R1 es H, halo, ó -WX;

W es un enlace o alquileo C₁-C₆;

20 X es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituido, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Re, N(Rb)C(O)ORd, N(Rb)C(O)NRaRb, ó N(Rb)C(O)NRxRy, estando dichos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₄-C₇, y cicloalqueno C₅-C₇ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, ORc, C(O)Rg, C(O)ORf, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Ra, C(O)NRaRb, SO₂NRaRb, SO₂Re, y heterocicloalquilo, estando dichos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo;

30 cada Ra está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, ORc, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, y heteroarilo; y estando dichos fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, ORc, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;

35 cada Rb está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más grupos ORc;

40 cada Rc está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, estando dichos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo; y estando dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y OH; y estando dichos cicloalquilo C₃-C₇ y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁-C₃;

50 cada Rd es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido de manera independiente, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: cicloalquilo C₃-C₆; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆; y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆;

55 cada Re está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: alquilo C₁-C₆ opcionalmente

- 5 sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₅-C₇ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en: ORc, trifluorometilo, fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con ORc o con heterocicloalquilo, y NRaRb; estando dichos fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, N(Rb)C(O)Ra, y ORh; y estando dichos cicloalquilo C₅-C₇ y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con ORc, y cicloalquilo C₃-C₆ ;
- 10 cada Rf está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, pudiendo estar dicho alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: cicloalquilo C₃-C₆; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆; y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en:
- 15 halo, alquilo C₁-C₆, y cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 cada Rg está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo y haloalquilo C₁₋₆ ; y estando dichos fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆;
- 25 cada Rh está seleccionado, de manera independiente, del grupo consistente en: H, alquilo C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆; y
- 30 Rx y Ry, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional como átomo miembro, siendo dicho anillo saturado o insaturado, pero no aromático, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁-C₃;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 **2.** Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R1 es -WX.
- 3.** Un compuesto según la reivindicación 2, en donde W es un enlace.
- 40 **4.** Un compuesto según la reivindicación 3, en donde Z es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 5.** Un compuesto según la reivindicación 3, en el cual Z es arilo opcionalmente sustituido.
- 6.** Un compuesto según la reivindicación 5, en el cual X es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 45 **7.** Un compuesto según la reivindicación 5, en el cual Z es fenilo opcionalmente sustituido y X es piperidinilo opcionalmente sustituido.
- 8.** Un compuesto según la reivindicación 7, en el cual Z es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en: halo, N(Rb)SO₂Re, N(Rb)C(O)Ra, C(O)NRaRb, C(O)NRxRy, ORc, NRaRb, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 50 **9.** Un compuesto según la reivindicación 8, en el cual Z es fenilo sustituido con uno o más alquilos C₁-C₆ opcionalmente sustituidos, estando dichos alquilos C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con ORc, NRaRb, o heterocicloalquilo.
- 55 **10.** Un compuesto según la reivindicación 4, en donde X es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 11.** Un compuesto según la reivindicación 10, en donde X es piperidinilo opcionalmente sustituido.
- 60 **12.** Un compuesto según la reivindicación 8, en el cual X es piperidinilo sustituido con C(O)Rg, C(O)ORf, o SO₂Re.
- 13.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5
14. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
- 10
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, siglas inglesas COPD); osteoartritis, osteoporosis, psoriasis, dermatitis atópica, lesiones cutáneas inducidas por radiación ultravioleta (UV), lupus sistémico eritematoso, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, rechazo de tejidos, rechazo de órganos, enfermedad de Alzheimer, infarto, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, enfermedad de Hodgkins, caquexia, inflamación asociada con la infección y ciertas infecciones víricas, entre ellas el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome de dificultad respiratoria en adultos, y ataxia telangiectasia.
- 15
16. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno es un trastorno inflamatorio o de la reparación de tejido.
- 20
17. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno es artritis reumatoide, asma o COPD.
18. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, infarto, aterosclerosis, restenosis, diabetes, glomerulonefritis, osteoartritis, osteoporosis, y ataxia telangiectasia.
- 25
19. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno es una enfermedad autoinmune.
- 30
20. El compuesto para uso según la reivindicación 19, en donde la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en: lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriática o espondilitis anquilosante.
21. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno es cáncer o caquexia.
22. El compuesto para uso según la reivindicación 21, en donde el cáncer es enfermedad de Hodgkin.
- 35
23. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno es artritis reumatoide.
24. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno es asma.
25. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde el trastorno es COPD.