

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 246**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09757571 .6**  
96 Fecha de presentación: **03.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2280959**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2011**

54 Título: **4-amino-indazoles**

30 Prioridad:  
**05.06.2008 US 58956 P**  
**09.03.2009 US 158426 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.06.2012**

73 Titular/es:  
**Glaxo Group Limited**  
**Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue**  
**GreenfordMiddlesexUB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:  
**BALDWIN, Ian, Robert; DOWN, Kenneth, David;**  
**FAULDER, Paul; GAINES, Simon;**  
**HAMBLIN, Julie, Nicole; LE, Joelle;**  
**LUNNISS, Christopher, James; PARR, Nigel,James;**  
**RITCHIE, Timothy, John;SIMPSON, Juliet, Kay y**  
**SMETHURST, Christian, Alan, Paul**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 383 246 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

4-amino-indazoles.

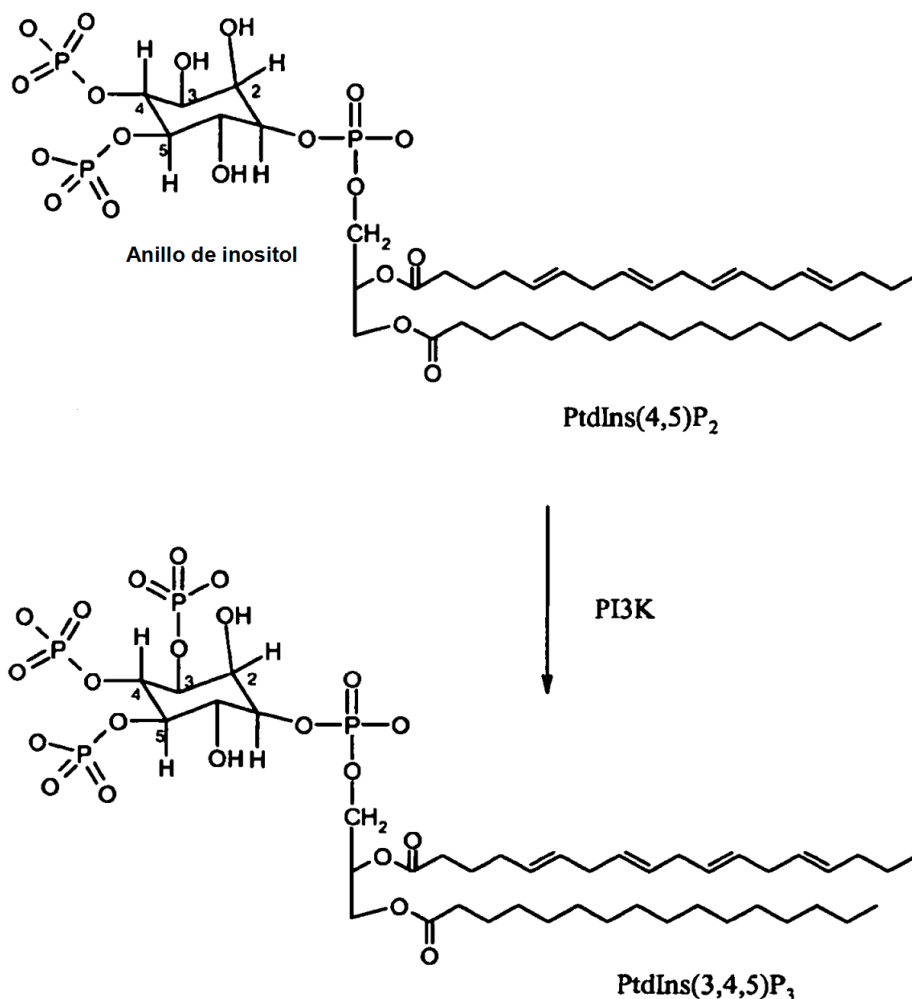
**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos nuevos que son inhibidores de la actividad o la función de la familia de las fosfoinositida-3'OH-quinasas (denominadas, en lo sucesivo, PI 3-quinasas), a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos o de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Más específicamente, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o la función de, por ejemplo, PI3K $\delta$ , PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  y / o PI3K $\gamma$ . Los compuestos que son  
10 inhibidores de la actividad o la función de las PI 3-quinasas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como enfermedades respiratorias, entre las que se incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, entre las que se incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes, entre las que se incluyen artritis reumatoide y esclerosis múltiple; enfermedades inflamatorias, entre las que se incluyen enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares, entre las que se incluyen trombosis y aterosclerosis; enfermedades hematológicas malignas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer, movilidad del esperma;  
15 rechazo a trasplantes; rechazo a injertos; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide o osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (trauma), neuralgia del trigémino y dolor central.

**Antecedentes de la invención**

20 Las membranas celulares representan un gran almacén de segundos mensajeros que pueden conseguir el apoyo de una variedad de vías de transducción de señales. En relación con la función y la regulación de las enzimas efectoras en las vías de señalización de fosfolípidos, las PI 3-quinasas de clase I (por ejemplo, PI3K  $\delta$ ) generan segundos mensajeros de mezclas de fosfolípidos de la membrana. Las PI3K de clase I convierten el fosfolípido de la membrana PI(4,5)P<sub>2</sub> en PI(3,4,5)P<sub>3</sub>, que funciona como un segundo mensajero. PI y PI(4)P también son sustratos de PI3K y se  
25 pueden fosforilar y convertir en PI3P y PI(3,4)P<sub>2</sub>, respectivamente. Además, estas fosfoinositidas se pueden convertir en otras fosfoinositidas mediante fosfatasa específicas de 3' y de 5'. Por lo tanto, la actividad enzimática de PI3K da como resultado bien directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinositidas que funcionan como segundos mensajeros en las vías de transducción de señales intracelulares (*Trends Biochem. Sci.* 22(7) p. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck *et al.*; *Chem. Rev.* 101(8) p. 2365-80 (2001) por Leslie *et al.*; *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17 p. 615-75 (2001) por Katso *et al.*; y *Cell. Mol. Life Sci.* 59(5) p. 761-79 (2002) por Toker). Hasta la fecha, se han  
30 identificado ocho PI3K de mamíferos, divididas en tres clases principales (I, II y III) en base a la homología secuencial, a la estructura, a las parejas de unión, al modo de activación y la preferencia por el sustrato. *In vitro*, la clase I de PI3K puede fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P<sub>2</sub>) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato PI(3,4)P<sub>2</sub> y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>, respectivamente. Las PI3K de clase II pueden fosforilar PI y PI4P. Las PI3K de clase III sólo pueden fosforilar PI (Vanhaesebroeck *et al.* (1997), anterior; Vanhaesebroeck *et al.*, *Exp. Cell Res.* 253(1) p. 239-54 (1999); y Leslie *et al.* (2001), anterior).

La PI3K de clase I es un heterodímero que consiste en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora, y la familia se divide a su vez en enzimas de clase Ia y Ib en base a las parejas reguladoras y los mecanismos de  
40 regulación. Las enzimas de clase Ia consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ ) que se dimerizan con cinco subunidades reguladoras diferentes (p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  y p55 $\gamma$ ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las PI3K de clase Ia se activan generalmente como respuesta a la estimulación de los factores de crecimiento de los receptores tirosina quinasa, a través de la interacción de los dominios SH2 de las subunidades reguladoras con residuos de fosfotirosina específicos del receptor activado o de proteínas adaptadoras tales como IRS-1. Las GTPasas pequeñas (por ejemplo, ras) también están implicadas en la activación de PI3K en combinación con la activación de los receptores tirosina quinasa. Tanto p110 $\alpha$  y p110 $\beta$  se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de p110 $\delta$  se restringe más a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la única clase enzima de clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110 $\gamma$  que  
45 interactúa con una subunidad reguladora p101. Además, la enzima de clase Ib se activa como respuesta a sistemas de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y su expresión parece limitarse a los leucocitos.

**Esquema A: Conversión de PI(4,5)P<sub>2</sub> en PI(3,4,5)P<sub>3</sub>**

Como se ilustra en el Esquema A anterior, fosfoinositida-3-quinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de las fosfoinositidas para generar PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> y PtdIns(3)P produce segundos mensajeros para una variedad de vías de transducción de señal, incluyendo aquéllas esenciales para la proliferación celular, la diferenciación celular, el crecimiento celular, el tamaño celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la adhesión, la movilidad celular, la migración celular, la quimiotaxis, la invasión, la reorganización del citoesqueleto, los cambios en las formas de las células, el tráfico de vesículas y la vía metabólica (Katso *et al* (2001), anterior; y *Mol. Med. Today* 6(9) p. 347-57 (2000) por Stein *et al.*).

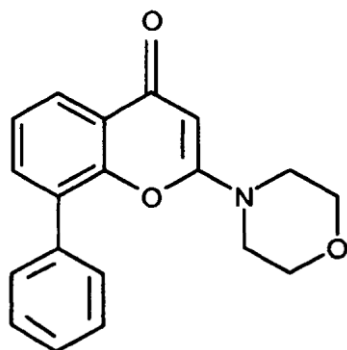
- 5
- 10 La actividad de las PI 3-quinasas responsables de la generación de estos productos de señalización fosforilados se identificó originalmente como asociada con las oncoproteínas virales y los receptores tirosina quinasa de los factores de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el hidroxilo 3' del anillo de inositol (Panayotou *et al. Trends Cell Biol.* 2 p. 358-60 (1992)). Sin embargo, estudios bioquímicos más recientes han revelado que las PI 3-quinasas de clase I (por ejemplo, la isoforma PI3δ de clase IA) son enzimas quinasas específicas duales,
- 15 lo que significa que presentan tanto la actividad de las quinasas de lípidos (fosforilación de fosfoinositidas), como la actividad de las quinasas de proteínas, y son capaces de fosforilar otra proteína como sustratos, incluyendo la auto-fosforilación como un mecanismo regulador intramolecular (*EMBO J.* 18 (5) p. 1292-302 (1999) por Vanhaesebroeck *et al.*). Los procesos celulares en los que las PI3K desempeñan un papel esencial incluyen la inhibición de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de la actina, el crecimiento de los miocitos cardíacos, la estimulación de la glucógeno sintasa por la insulina, el cebado de neutrófilos mediado por el TNFα y la generación de
- 20 superóxidos, y la migración de leucocitos y la adhesión a las células endoteliales .

Se cree que la activación de las PI 3-quinasas está implicada en una amplia selección de respuestas celulares, entre las que se incluyen el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis (Parker, *Current Biology*, 5(6) p. 577-79 (1995); y Yao *et al. Science* 267(5206) p. 2003-06 (1995)). La PI 3-quinasa parece estar implicada en una serie de

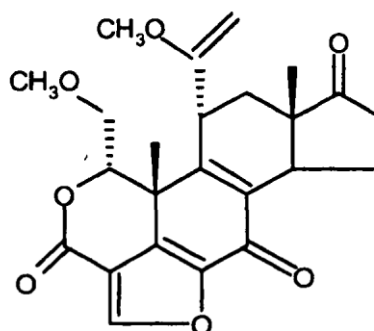
aspectos de la activación de los leucocitos. Se ha demostrado que una PI 3-quinasa asociada a p85 está asociada físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de los linfocitos T en respuesta al antígeno (Pagès *et al. Nature* 369 p. 327-29 (1994); y Rudd, *Immunity* 4 p. 527-34 (1996)). La activación de células T a través de CD28 reduce el umbral para la activación por parte del antígeno y aumenta la magnitud y la duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están vinculados al aumento de la transcripción de una serie de genes, entre los que se incluyen la interleucina-2 (IL-2), un factor de crecimiento de linfocitos T importante (Fraser *et al. Science* 251 (4991) p. 313-16 (1991)).

Se ha identificado la PI3K $\gamma$  como un mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad de JNK, siendo las G beta-gamma subunidades de proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca *et al. J. Biol. Chem.* 273(5) p. 2505-8 (1998)). Recientemente, (Laffargue *et al. Immunity* 16(3) p. 441-51 (2002)) se ha descrito que la PI3K $\gamma$  transmite las señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados a G(i) y que es esencial para la función de los mastocitos, los estímulos en el contexto de los leucocitos y la inmunología incluyendo citoquinas, quimioquinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas, por ejemplo, (J. Cell Sci. 114 (Pt 16) p. 2903-10 (2001) por Lawlor *et al.*; Laffargue *et al.*, (2002), anterior; y *Curr. Opinion Cell Biol.* 14(2) p. 203-13 (2002) por Stephens *et al.*).

Los inhibidores específicos contra miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas muy valiosas para descifrar las funciones de cada enzima. Hay dos compuestos, el LY294002 y la wortmanina (en lo sucesivo), que se han usado ampliamente como inhibidores de las PI 3-quinasas. Estos compuestos son inhibidores inespecíficos de las PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI 3-quinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de  $CI_{50}$  de la wortmanina contra cada una de las diversas PI 3-quinasas de clase I están en el intervalo de 1-10nM. De igual manera, los valores de  $CI_{50}$  para LY294002 contra cada una de estas PI 3-quinasas es de aproximadamente 15-20 $\mu$ M (Fruman *et al. Ann. Rev. Biochem.* 67 p. 481-507 (1998)), también de 5-10 $\mu$ M en la proteína quinasa CK2 y alguna actividad inhibitoria sobre fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito micótico que inhibe irreversiblemente la actividad PI3K mediante la unión covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K realizada por la wortmanina elimina la posterior respuesta celular hacia el factor extracelular. Por ejemplo, los neutrófilos responden a la quimioquina fMet-Leu-Phe (fMLP) mediante la estimulación de PI3K y la síntesis de PtdIns (3,4,5)P<sub>3</sub>. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de neutrófilos de los microorganismos invasores. El tratamiento de los neutrófilos con wortmanina impide la respuesta del estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91 p. 4960 a 64 (1994)). De hecho, estos experimentos con wortmanina, así como otras pruebas experimentales, muestran que la actividad PI3K en células del linaje hematopoyético, en particular, neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en gran parte de la respuesta inmune sin memoria asociada con la inflamación aguda y crónica.



LY294002



WORTMANINA

En base a estudios en los que se usa la wortmanina, hay pruebas de que la función de las PI 3-quinasa también es necesaria para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteínas G (Thelen *et al.* (1994), anterior). Además, se ha demostrado que la wortmanina y el LY294002 bloquean la migración de los neutrófilos y la liberación de superóxido.

Ahora se sabe bien que la desregulación de los oncogenes y los genes supresores tumorales contribuyen a la formación de tumores malignos, por ejemplo, mediante el aumento del crecimiento celular y la proliferación o el aumento de la supervivencia celular. También se sabe actualmente que las vías de señalización mediadas por la familia PI3K tienen un papel esencial en una serie de procesos celulares, entre los que se incluyen la proliferación y la supervivencia, y la desregulación de estas vías es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y de otras enfermedades (Katso *et al. Annual Rev. Cell Dev. Biol.* (2001) 17 p. 615-675 y Foster *et al. J. Cell Science* (2003) 116(15) p. 3037-3040). Las proteínas efectoras PI3K inician las vías de señalización y las redes mediante el

traslado a la membrana plasmática a través de un dominio de homología de Pleckstrina (PH) conservado, que interacciona específicamente con PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> (Vanhaesebroeck *et al. Annu. Rev. Biochem.* (2001) 70 p. 535-602). La señalización de proteínas efectoras a través de PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> y los dominios PH incluyen las quinasas serina/treonina (Ser / Thr), tirosina quinasas, los GEF Rac o Arf (factores de intercambio de nucleótidos de guanina) y las GAP Arf (proteínas activadoras de GTPasa).

En los linfocitos B y T, las PI3K tienen un papel importante a través de la activación de la familia Tec de proteínas tirosina quinasas, que incluyen la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en los linfocitos B y la quinasa de linfocitos T inducible mediante la interleucina-2 (ITK) en los linfocitos T. Tras la activación de PI3K, BTK o ITK se trasladan a la membrana plasmática, en la que posteriormente son fosforiladas por las quinasas Src. Uno de los objetivos principales de la ITK activada es la fosfolipasa C-gamma (PLCγ1), que hidroliza PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> en Ins(3,4,5)P<sub>3</sub> e inicia un aumento intracelular de los niveles de calcio y diacilglicerol (DAG), que puede activar las proteínas quinasas C en linfocitos T.

A diferencia de p110α y p110β de clase IA, p110δ se expresa de una forma restringida a un tejido. Su alto nivel de expresión en los linfocitos y los tejidos linfoides sugiere un papel en la señalización mediada por PI3K en el sistema inmune. Los ratones muertos sometidos a knock-in de quinasa p110δ también son viables y su fenotipo se limita a defectos en la señalización inmune (Okkenhaug *et al. Sciences* (2002) 297 p. 1031-4). Estos ratones transgénicos han permitido comprender la función de PI3Kδ en la señalización de los linfocitos B y T. En particular, p110δ es necesario para la formación de PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> secuencia abajo de la señalización de CD28 y/o del receptor de linfocitos T (TCR). Un efecto clave de la señalización de PI3K secuencia abajo de TCR es la activación de Akt, que fosforila factores antiapoptóticos, así como diversos factores de transcripción para la producción de citoquinas. Por consiguiente, los linfocitos T con p110δ inactivo presentan defectos en la proliferación y la secreción de las citoquinas Th1 y Th2. La activación de los linfocitos T a través de CD28 reduce el umbral para la activación de TCR por el antígeno y aumenta la magnitud y la duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están mediados por el aumento dependiente de PI3Kδ en la transcripción de una serie de genes, incluyendo la IL-2, un importante factor de crecimiento de linfocitos T.

Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de PI3K proporcionarán un beneficio terapéutico a través de su papel en la modulación de las respuestas inflamatorias mediadas por los linfocitos T asociadas con enfermedades respiratorias tales como el asma, la EPOC y la fibrosis quística. Además, nada indica que las terapias dirigidas a los linfocitos T puedan proporcionar propiedades de recambio de corticosteroides (Alexander *et al. Lancet* (1992) 339 p. 324-8), lo que sugiere que puede proporcionar una terapia útil, bien independientemente o en combinación con glucocorticosteroides inhalados u orales en las enfermedades respiratorias. También se podría usar un inhibidor de PI3K junto con otras terapias convencionales, tales como un agonista beta de acción prolongada (LABA) contra el asma.

En la vasculatura, PI3Kδ se expresa en las células endoteliales y participa en el tráfico de neutrófilos mediante la modulación del estado de proadhesivo de estas células como respuesta a TNFα (Puri *et al. "Blood"* (2004) 103 (9) p. 3448-56). El papel de PI3Kδ en la señalización inducida por TNFα de las células endoteliales se demuestra mediante la inhibición farmacológica de la fosforilación de Akt y la actividad de PDK1. Además, PI3Kδ está implicada en la permeabilidad vascular y el edema del tejido de las vías respiratorias a través de la vía del VEGF (Lee *et al. J. Allergy Clin. Immunol.* (2006) 118 (2) p. 403-9). Estas observaciones sugieren otros beneficios adicionales de la inhibición de PI3Kδ en el asma mediante la reducción combinada de la extravasación de leucocitos y la permeabilidad vascular asociada con el asma. Además, la actividad PI3Kδ es necesaria para la función de los mastocitos, tanto *in vitro* como *in vivo* (Ali *et al. Nature* (2004) 431 p. 1007-11; y Ali *et al. J. Immunol.* (2008) 180 (4) p. 2538-44), lo que sugiere además que la inhibición de PI3K debería ser terapéuticamente beneficiosa para las afecciones alérgicas como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica.

El papel de PI3Kδ en la proliferación de los linfocitos B, la secreción de anticuerpos, la señalización de antígenos contra los linfocitos B y de los receptores de IL-4, la función presentadora de antígenos de linfocitos B también está bien establecido (Okkenhaug *et al.* (2002), anterior; Al-Alwan *et al. J. Immunol.* (2007) 178(4) p. 2328-35; y Bilancio *et al. "Blood"* (2006) 107(2) p. 642-50) e indica un papel en enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Por lo tanto, los inhibidores de PI3K también pueden ser beneficiosos para estas afecciones.

La inhibición farmacológica de PI3Kδ inhibe la quimiotaxis de neutrófilos dependiente de fMLP en un sistema sesgado dependiente de la integrina de matriz de agarosa revestida de ICAM (Sadhu *et al. J. Immunol.* (2003) 170 (5) p. 2647-54). La inhibición de PI3Kδ regula la activación de neutrófilos, la adhesión y la migración sin afectar a la fagocitosis mediada por los neutrófilos y la actividad bactericida sobre *Staphylococcus aureus* (Sadhu *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2003) 308 (4) p. 764-9). En general, los datos sugieren que la inhibición de PI3Kδ no debería inhibir globalmente las funciones de los neutrófilos necesarias para la defensa inmune innata. El papel de PI3Kδ en los neutrófilos ofrece un mayor margen para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que implican la remodelación de tejidos, tales como la EPOC o la artritis reumatoide.

Además, también existen pruebas contundentes de que las enzimas PI3K de clase IA también contribuyen a la génesis tumoral en una amplia diversidad de cánceres humanos, bien directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer* (2002) 2 (7) p. 489-501). Por ejemplo, la inhibición de PI3Kδ puede tener un papel terapéutico para el tratamiento de trastornos malignos hematológicos tales como la leucemia mieloide aguda (Billottet *et al. Oncogene*

(2006) 25(50) p. 6648-59). Además, se ha asociado la activación de mutaciones en p110 $\alpha$  (gen PIK3CA) con otros diversos tumores tales como los de colon, y de mama y de pulmón (Samuels *et al.*, *Science* (2004) 304 (5670) p. 554).

También se ha demostrado que PI3K está implicada en el establecimiento de la sensibilización central en afecciones inflamatorias dolorosas (Pezet *et al.* *The J. of Neuroscience* (2008) 28 (16) p. 4261-4270).

- 5 Se han hecho intentos para preparar compuestos que inhiban la actividad PI 3-quinasa y se ha revelado una serie de dichos compuestos en la técnica. Sin embargo, en vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por las PI 3-quinasa, sigue existiendo una necesidad continua de inhibidores de las PI 3-quinasa que se puedan usar en el tratamiento de una variedad de afecciones.

10 Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos que son inhibidores de la actividad PI 3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de las PI 3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad PI 3-quinasa inapropiada, por ejemplo, en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por mecanismos de las PI 3-quinasa. Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, entre las que se incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, entre las que se incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes, entre las que se incluyen artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, entre los que se incluyen enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares, entre las que se incluyen la trombosis y la aterosclerosis; enfermedades malignas hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad del esperma; rechazo a trasplantes; rechazo a injertos; lesiones pulmonares; y dolor, que incluye dolor asociado con la artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (trauma), neuralgia del trigémino y dolor central.

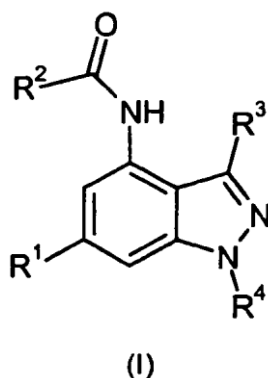
En una realización, los compuestos de la invención pueden presentar una selectividad por las PI 3-quinasa frente a otras quinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden presentar una selectividad por las PI 3-quinasa frente a la proteína quinasa dependiente del ADN (ADN-PK).

- 25 En una realización, los compuestos de la invención pueden presentar selectividad por PI3K $\delta$  frente a otras PI 3-quinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden presentar selectividad por PI3K $\delta$  frente a PI3K $\alpha$  y/o PI3K $\beta$ .

En el documento WO 2008/024945, se revelaron indazoles inhibidores de TRPV1.

### Resumen de la invención

- 30 La invención se dirige a ciertos compuestos nuevos. Específicamente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



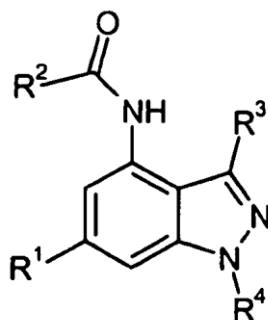
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen a continuación, y sus sales.

- 35 Los compuestos son inhibidores de la actividad PI 3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de las PI 3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad PI 3-quinasa inapropiada, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por consiguiente, la invención se dirige además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención se dirige además a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la actividad PI 3-quinasa y el tratamiento de trastornos asociados con la misma.

La invención incluso se dirige a procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención.

**Descripción detallada de la invención**

En una realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I)

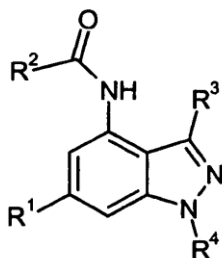


(I)

en la que

- 5  $R^1$  es un heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , halo o -CN;
- 10  $R^2$  es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , -OR<sup>5</sup>, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  y -OR<sup>9</sup>;
- $R^3$  es hidrógeno o flúor;
- $R^4$  es hidrógeno, metilo o etilo;
- $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 15  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros, en el que el heterociclilo de 5 ó 6 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de
- 20 azufre o un átomo de nitrógeno más, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; halo; oxo; fenilo opcionalmente sustituido con halo; piridinilo; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>10</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>; -COR<sup>13</sup>; y -SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;
- $R^8$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ;
- $R^9$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 25  $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>fenilo;
- $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno; y
- $m$ ,  $n$ ,  $p$  y  $q$  son cada uno independientemente 0, 1 ó 2;
- y sus sales (en lo sucesivo "compuestos de la invención").

- 30 En una realización más, la invención se dirige a compuestos de fórmula (IA)



(IA)

en la que:

- 35  $R^1$  es un heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , halo o -CN;
- $R^2$  es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo

- C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -OR<sup>5</sup>, halo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> y -OR<sup>9</sup>;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor;
- R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo o etilo;
- 5 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno u otro átomo de nitrógeno más, en el que el heterociclilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 10 R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y
- m es 0, 1 ó 2;
- 15 y sus sales.
- En una realización, R<sup>1</sup> es heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización más, R<sup>1</sup> es indolilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo.
- 20 En una realización, R<sup>2</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. En otra realización, R<sup>2</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como metilo o isopropilo. En una realización más, R<sup>2</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido con -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>.
- En una realización, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- 25 En una realización, R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>4</sup> es metilo.
- En una realización, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como metilo o etilo.
- En una realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno más, en el que el heterociclilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>7</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, por ejemplo, ciclopropilo. En otra realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno más, en el que el heterociclilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>. En otra realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno más, en el que el heterociclilo de 5 ó 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización más, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar a heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno más y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 30
- 35
- 40
- En una realización, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como metilo.
- 45 En una realización, R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como metilo.
- En una realización, R<sup>10</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>fenilo.
- En una realización, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar a pirrolidinilo. En una realización más, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar a morfolinilo.
- 50 En una realización, R<sup>13</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como metilo.
- En una realización, R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como metilo.
- En una realización, m es 0. En una realización más, m es 1.
- En una realización, n es 0. En una realización más, n es 1.
- En una realización, p es uno. En una realización más, p es 2,



En una realización, q es 0. En una realización más, q es 1.

Se entenderá que la presente invención engloba todas las combinaciones de los grupos sustituyentes descritos anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 100 y sus sales.

5 En una realización, el compuesto de la invención es:

- N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida;  
 3-bromo-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 5-fluoro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-2-piridincarboxamida;  
 10 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metiloxil-2-piridincarboxamida);  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
 3,5-difluoro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[1-etil-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 15 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(metiloxi)-2-piridincarboxamida;  
 6-[(dimetilamino)metil]-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
 3-fluoro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 20 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(metilsulfonil)-2-piridincarboxamida;  
 6-cloro-3-fluoro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
 25 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(1-metiletil)amino]-2-piridincarboxamida;  
 6-(etilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-(dietilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-(ciclopropilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridincarboxamida;  
 30 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-pirrolidinil)-2-piridincarboxamida;  
 6-(dimetilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 3,6-dicloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 3-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 35 3-cloro-6-(dimetilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-fluoro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidinil)amino]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-2-piridincarboxamida;  
 40 6-cloro-3-(dimetilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-6-(etilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 45 6-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
 6-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 50 6-amino-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 5-amino-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-3-piridincarboxamida;  
 3-amino-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 55 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(metiloxi)-3-piridincarboxamida;  
 60 2-(etiloxi)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida;  
 5-bromo-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxamida;  
 N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;

*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-oxo-1,6-dihidro-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletenil)-2-piridincarboxamida;  
5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([4-metil-1-piperazinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida;  
6-([4,4-dimetil-1-piperidinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
10 6-([3,3-dimetil-1-piperidinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([4-(1-metiletil)-1-piperidinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilmetil)-2-piridincarboxamida;  
6-([2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilmetil)-2-piridincarboxamida;  
20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([3-fenil-1-piperidinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([2-([feniloxi]metil)-4-morfolinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-([3-([fenilmetil]oxi)-1-piperidinil]metil)-2-piridincarboxamida;  
6-([4-(1-etilpropil)-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([4-ciclopentil-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-metil-*N*-[1-metil-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
30 6-(1-piperidinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([4-metil-3-oxo-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([4-acetil-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([1,1-dióxido-4-tiomorfolinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
35 6-([2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-  
piridincarboxamida;  
6-([4,4-difluoro-1-piperidinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
40 6-([1,1-dioxido-4-tiomorfolinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([4,4-difluoro-1-piperidinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-([3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-  
piridincarboxamida; o

45 una de sus sales.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida;  
3-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
50 5-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metiloxi)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
3,5-difluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[1-etil-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
55 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(metiloxi)-2-piridincarboxamida;  
6-([dimetilamino]metil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
60 3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(metilsulfonyl)-2-piridincarboxamida;  
6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;

- 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(1-metiletil)amino]-2-piridincarboxamida;  
 5 6-(etilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-(dietilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-(ciclopropilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-pirrolidinil)-2-piridincarboxamida;  
 6-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 10 3,6-dicloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 3-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-cloro-6-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidinil)amino]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-2-piridincarboxamida;  
 6-cloro-3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
 20 3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-6-(etilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
 3-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 6-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 5-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-3-piridincarboxamida;  
 3-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 35 *N*-[6-(1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(metiloxi)-3-piridincarboxamida;  
 2-(etiloxi)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida;  
 5-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
 40 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-oxo-1,6-dihidro-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
 45 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletetil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida; o

50 una de sus sales.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
 55 6-(ciclopropilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-2-piridincarboxamida; o

una de sus sales.

60 En una realización más, el compuesto de la invención es:

*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;

6-[[{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida; o

una de sus sales.

### **Términos y definiciones**

5 **"Alquilo"** se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado que tiene como miembros el número especificado de átomos. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene como miembros de 1 a 6 átomos. De manera similar, alquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene como miembros de 1 a 4 átomos. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo), pentilo (*n*-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo. En una realización, alquilo es metilo. En otra realización, alquilo es etilo. En una realización más, alquilo es isopropilo.

15 **"Alqueno"** se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene como miembros el número especificado de átomos y al menos un enlace doble. Por ejemplo, alqueno C<sub>2-6</sub> se refiere a un grupo alqueno que tiene como miembros de 2 a 6 átomos. Los grupos alqueno pueden ser lineales o ramificados. Alqueno incluye etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilbut-2-enil, 3-hexenilo y 1,1-dimetilbut-2-enilo. En una realización, alqueno es 2-propenilo.

20 **"Cicloalquilo"** se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado que tiene como miembros el número especificado de átomos. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene como miembros de 3 a 6 átomos. En una realización, los grupos cicloalquilo tienen 3 ó 4 átomos como miembros. En una realización más, los grupos cicloalquilo tienen 5 ó 6 átomos. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, cicloalquilo es ciclopropilo

**"Enantioméricamente enriquecido"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor de cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor del 50%, mayor del 75% y mayor del 90%.

25 **"Exceso enantiomérico"** o **"ee"** es el exceso de un enantiómero frente al otro expresado como un porcentaje. Por consiguiente, puesto que, en una mezcla racémica, ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales, el exceso enantiomérico es cero (ee del 0%). Sin embargo, si hay un enantiómero enriquecido de modo que constituye el 95% del producto, entonces, el exceso enantiomérico sería del 90% (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

**"Enantioméricamente puro"** se refiere a los productos cuyo exceso enantiomérico es del 99% o mayor.

30 **"Semivida"** (o "semividas") se refiere al tiempo necesario para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta en otra especie químicamente distinta *in vitro* o *in vivo*.

**"Halo"** se refiere al radical halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización, el radical halógeno es flúor, cloro o bromo.

35 **"Heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros"** se refiere a un sistema de anillos aromáticos bicíclico fusionado que contiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos miembros. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener distintos heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos si así se define en la presente memoria. En la presente memoria, los grupos heteroarilo son sistemas de anillos bicíclicos fusionados que tienen 9 ó 10 átomos como miembros. Heteroarilo bicíclico incluye indolilo, isoindolilo, indolizino, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indazolilo, purinilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, quinolilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzopirano, benzoxazolilo, furopiridinilo y naftiridinilo. En una realización, el heteroarilo bicíclico es indolilo.

**"Heteroátomo"** se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

45 **"Heterociclilo"**, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene 1 ó 2 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Sin embargo, los anillos heterocíclicos no son aromáticos. En ciertas realizaciones, heterociclilo está saturado. En otras realizaciones, el heterociclilo es insaturado, pero no aromático. Los grupos heterociclilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener distintos heteroátomos. En una realización, los grupos heterociclilo de la presente memoria son sistemas de anillos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos como miembros. Los grupos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes si así se define en la presente memoria. Heterociclilo monocíclico incluye tetrahidropirano, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. En una realización, heterociclilo monocíclico incluye pirrolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. En otra realización, heterociclilo es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. En una realización, los grupos heterociclilo de la presente memoria son sistemas bicíclicos que tienen 10 átomos como miembros. Heterociclilo bicíclico incluye octahidro-4*H*-1,4-benzoxacino y octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo.

**"Átomos miembros"** se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando está presente más de un átomo miembro en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente de la cadena o del anillo. Los átomos que forman un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros de la cadena o del anillo.

- 5 **"Opcionalmente sustituido"** indica que un grupo, tal como heteroarilo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes si así se define en la presente memoria.

10 **"Sustituido"**, en referencia a un grupo, indica que un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo está sustituido. Se debe entender que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución se realice según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produzca un compuesto estable (es decir, uno que no sufra una transformación espontánea tal como por reorganización, ciclación o eliminación). En ciertas realizaciones, un solo átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre y cuando dicha sustitución se haga conforme a la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en la presente memoria para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

15 **"Farmacéuticamente aceptable"** se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, según un opinión médica bien fundada, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, o cualquier otro problema o complicación, acorde con una relación razonable de beneficio/riesgo.

20 En la presente memoria, los símbolos y las convenciones que se usan en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son compatibles con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, la revista *Journal of the American Chemical Society* o *Journal of Biological Chemistry*. Las abreviaturas estándar de una sola letra o de tres letras se usan generalmente para designar los residuos de aminoácidos que se supone que están en la configuración L, a menos que se indique lo contrario. A no ser que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de la memoria, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

25	BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
30	EtOAc	Acetato de etilo
	g	Gramos
	h	Hora/s
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	CLAR	Cromatografía en fase líquida de alta resolución;
35	mg	Milligramos
	CL-EM:	Cromatografía en fase líquida con espectrómetro de masas
	M	Molar
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
40	min	Minutos
	ml	Millilitros
	mmol	Milimoles
	MP	Macroporoso
	μl	Microlitros
45	RMN	Resonancia magnética nuclear
	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-Bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0)
	Tr	Tiempo de retención
50	ICF	Intercambio catiónico fuerte
	EFS	Extracción en Fase Sólida
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	CLRU	Cromatografía en fase líquida de resolución ultrarrápida;
55	UV	Ultravioleta.

Todas las referencias a salmuera son para una solución acuosa saturada de NaCl.

Se incluyen dentro del alcance de los "compuestos de la invención" todos los solvatos (incluidos los hidratos), complejos, polimorfos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que es posible formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que se incorporen moléculas del disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como disolvente que está incorporada en la red cristalina. Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye la totalidad de dichos solvatos.

El experto en la técnica apreciará además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen comúnmente como "polimorfos". La invención incluye la totalidad de dichos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetado, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, capacidad de deformarse, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan comúnmente diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción en polvo de rayos X que se pueden usar para la identificación. El experto en la técnica apreciará que es posible producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos usados en la fabricación o recristalización del compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión o disolvente pueden producir polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones.

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) y sus sales, a excepción de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa encontrado con mayor frecuencia en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

Los compuestos según la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominado centro quiral), pudiendo, por tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. También pueden estar presentes centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I) o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, la estructura pretende incluir cualquier estereoisómero y todas sus mezclas. Así pues, los compuestos según la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto según la fórmula (I) que contienen una o más centros asimétricos se pueden resolver mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede llevar a cabo (1) mediante la formación de sales diastereoisómeras, complejos u otros derivados; (2) mediante la reacción selectiva con un reactivo específico del estereoisómero, por ejemplo, por oxidación enzimática o reducción; o (3) mediante cromatografía en fase líquida o en fase líquida y gaseosa en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice, con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que, cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesaria una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, es posible sintetizar estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante la conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos según la fórmula (I) también pueden contener centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, la estructura pretende incluir el isómero geométrico *trans*, el isómero geométrico *cis* y todas las mezclas de los mismos. Asimismo, también se incluyen en la fórmula (I) todas las formas tautómeras, independientemente de si dichos tautómeros existen en equilibrio o predominantemente en una forma.

Se entenderá que las referencias realizadas en la presente memoria a los compuestos de fórmula (I) y a sus sales engloban los compuestos de fórmula (I) como ácidos libres o bases libres, o como sales de los mismos, por ejemplo, en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) en forma del ácido libre o de la base libre. En otra realización, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) y a sus sales. En una realización más, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I) y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

El experto en la técnica apreciará que es posible preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I). De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I) se pueden preferir frente a la respectiva base libre o ácido libre, porque dichas sales confieren una mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando así la formulación en una forma de dosificación.

Por consiguiente, la invención se dirige además a compuestos de fórmula (I) y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y presentan un mínimo de efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

10 Las sales y los solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como compuestos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, una realización de la invención abarca compuestos de fórmula (I) y sus sales.

15 En ciertas realizaciones, los compuestos según la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de dichos grupos funcionales ácidos. Las sales representativas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables tales como sales sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; aminas primarias, secundarias y terciarias orgánicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas; e hidroxialquilaminas, tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxiethylamina, dietilamina, TEA, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

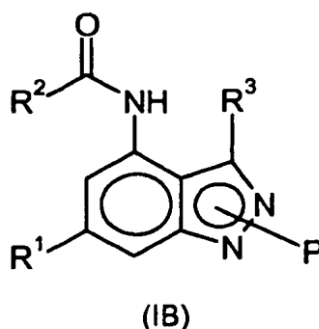
20 En ciertas realizaciones, los compuestos según la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y, por tanto, son capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Entre las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables representativos se incluyen clorhidrato, bromhidrato, 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, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato.

### Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos, incluyendo la química estándar. Cualquier variable definida anteriormente seguirá teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique lo contrario. A continuación, se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y, seguidamente, en el apartado de Ejemplos, se preparan los compuestos específicos de la invención.

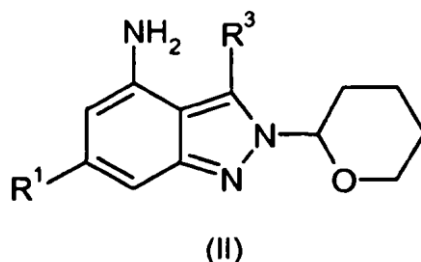
### Procedimiento a

Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> con como se definen anteriormente y R<sup>4</sup> es hidrógeno y sus sales, se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende la desprotección de los derivados adecuadamente protegidos de compuestos de fórmula (IB). En T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (III Ed., J. Wiley y Sons, 1999), se pueden encontrar ejemplos de grupos de protección adecuados y los medios para retirarlos.



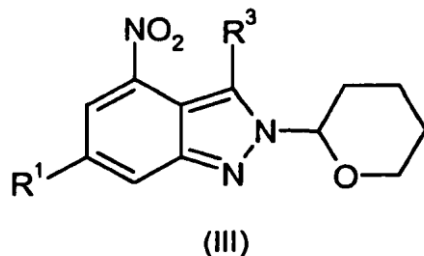
45 Como ejemplo de esto, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IB) en la que el nitrógeno del anillo indazol está protegido, tal como, por ejemplo, con 2-tetrahidropiraniilo, mediante la desprotección en condiciones apropiadas, tales como el tratamiento con un ácido, por ejemplo, con ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (IB), en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente y P es 2-tetrahidropiranilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II):



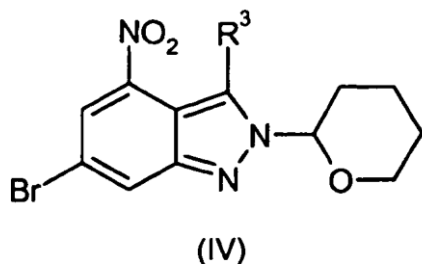
5 en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente, mediante el tratamiento bien con (i) un ácido adecuado de fórmula  $R^2\text{COOH}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, seguido de la desprotección usando un ácido adecuado, o (ii) mediante el tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula  $R^2\text{COCl}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, seguido de la desprotección con un ácido adecuado. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitar un ácido tal como, por ejemplo, ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (comercialmente disponible), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente, aproximadamente, por ejemplo, a 20°C, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, seguido del tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico. Como alternativa, (ii) se puede realizar mediante la acilación con un agente de acilación adecuado, tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropilamina y a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20°C, seguida de un tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (II), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III)



20 en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se describen anteriormente, mediante hidrogenación en un H-Cube® de Thales, en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio soportado sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, a una temperatura adecuada tal como a 20-40°C, por ejemplo, a 30°C, a una presión adecuada, tal como, por ejemplo, a 100-5.000 kPa, por ejemplo, a aproximadamente 3.000 kPa.

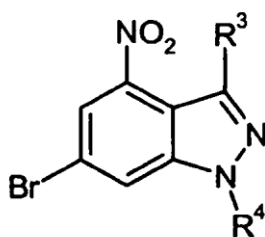
25 Los compuestos de fórmula (III), en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV)



30 en la que  $R^3$  es como se define anteriormente, mediante el tratamiento con un éster de boronato adecuado, tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol, bajo radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen-paladio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico y a una temperatura adecuada tal como a 60-180°C, por ejemplo, a aproximadamente 150°C.



Los compuestos de fórmula (IV), en la que  $R^3$  es como se define anteriormente, se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (V) (que se encuentra disponible en el mercado)

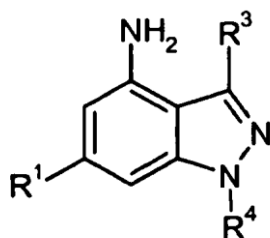


(V)

- 5 en la que  $R^3$  y  $R^4$  son H, mediante el tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano, con un catalizador ácido adecuado tal como *p*-tolueno-sulfonato de piridinio, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, y a una temperatura adecuada, tal como a la temperatura de reflujo.

#### **Procedimiento b**

Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, y sus sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI)

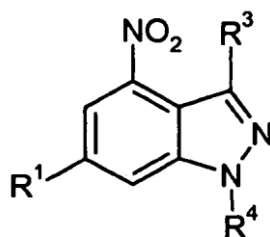


(VI)

- 10 en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, mediante un procedimiento que comprende (i) el tratamiento con un ácido de fórmula  $R^2\text{COOH}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, o (ii) el tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula  $R^2\text{COCl}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente.

- 15 Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitar en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20°C, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilfuronio, y en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Como alternativa, (ii) puede llevarse a cabo mediante el tratamiento con un agente de acilación, tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada,
- 20 tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20°C.

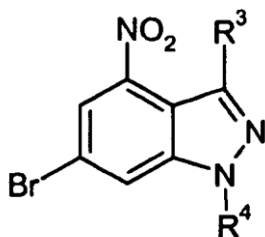
Los compuestos de fórmula (VI), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^4$  es metilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII)



(VII)

- 25 en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^4$  es metilo, mediante la hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio soportado sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, y a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20°C.

Los compuestos de fórmula (VII), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^4$  es metilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII)

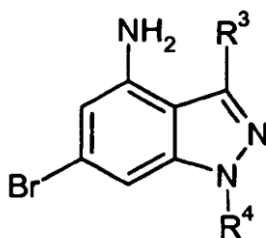


(VIII)

5 en la que  $R^3$  es como se define anteriormente y  $R^4$  es metilo, mediante el tratamiento con un éster de boronato adecuado, tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol, bajo radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen-paladio, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, y a una temperatura adecuada, tal como a 60-180°C, por ejemplo, a aproximadamente 150°C.

10 Los compuestos de fórmula (VIII), en la que  $R^3$  es como se define anteriormente y  $R^4$  es metilo, se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (V) como se describe anteriormente mediante el tratamiento con un agente de alquilación adecuado, tal como yodometano, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, y a una temperatura adecuada tal como entre -10-20°C, por ejemplo, a aproximadamente 0°C.

15 Los compuestos de fórmula (VI), en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, también se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (IX) (que se encuentra disponible en el mercado)

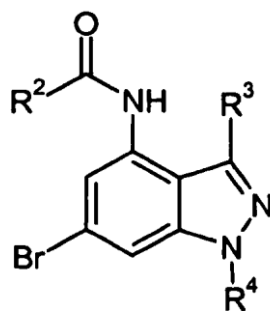


(IX)

20 en la que  $R^3$  y  $R^4$  son H, mediante el tratamiento con un ácido borónico o un éster de boronato adecuado, tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (comercialmente disponible), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen-paladio, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, a una temperatura adecuada, tal como a 60-200°C, por ejemplo, a aproximadamente 115°C. Como alternativa, el presente procedimiento se puede llevar a cabo bajo radiación de microondas, a una temperatura adecuada, tal como a 60-200°C, por ejemplo, a aproximadamente 150°C.

### Procedimiento c

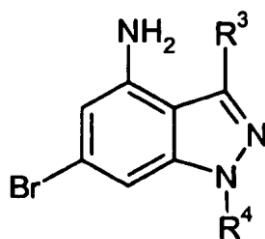
25 Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, y sus sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (X)



(X)

5 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente, mediante un procedimiento que comprende el tratamiento con un ácido borónico o un éster de boronato adecuado, tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (comercialmente disponible), bajo radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen-paladio, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como carbonato sódico, y a una temperatura adecuada, tal como a 60-200°C, por ejemplo, a 150°C.

Los compuestos de fórmula (X), en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI)



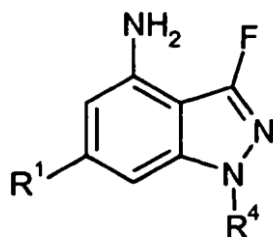
(XI)

10 en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente, mediante (i) el tratamiento con un ácido de fórmula R<sup>2</sup>COOH, en la que R<sup>2</sup> es como se define anteriormente, o (ii) mediante el tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula R<sup>2</sup>COCl, en la que R<sup>2</sup> es como se define anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitar en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20°C, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Como alternativa, (ii) se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un agente de acilación, tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20°C.

25 Los compuestos de fórmula (XI), en la que R<sup>3</sup> es como se define anteriormente y R<sup>4</sup> es etilo, se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (IX) como se ha descrito anteriormente (que se encuentra disponible en el mercado) mediante el tratamiento con un agente de alquilación adecuado, tal como yodometano, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, y a una temperatura adecuada tal como entre a -10-20°C, por ejemplo, a aproximadamente 0°C.

#### **Procedimiento d**

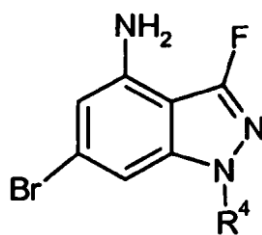
Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente y R<sup>3</sup> es F, y sus sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XII)



(XII)

5 en la que  $R^1$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, mediante un procedimiento que comprende (i) el tratamiento con un ácido de fórmula  $R^2\text{COOH}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, o (ii) el tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula  $R^2\text{COCl}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitar en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio y en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Como alternativa, (i) se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un agente de acilación, tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ .

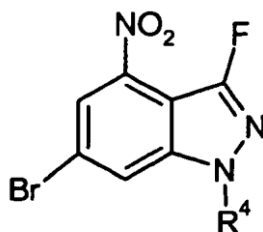
Los compuestos de fórmula (XII), en la que  $R^1$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIII)



(XIII)

15 en la que  $R^4$  es como se define anteriormente, mediante el tratamiento con un ácido borónico o un éster de boronato adecuado, tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (comercialmente disponible), bajo radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen-paladio, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como carbonato sódico y a una temperatura adecuada tal como a  $60\text{-}200^\circ\text{C}$ , por ejemplo, a aproximadamente  $150^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula (XIII), en la que  $R^4$  es como se define anteriormente, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIV)

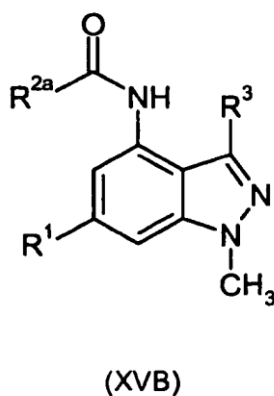
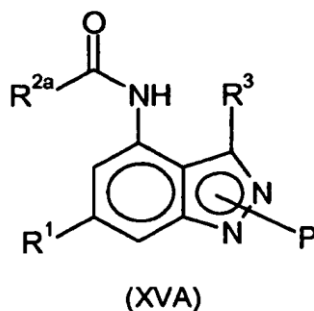


(XIV)

25 en la que  $R^4$  es como se ha descrito anteriormente, mediante el tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como ditionito de sodio, en un disolvente adecuado, tal como metanol, y a una temperatura adecuada, tal como entre  $0\text{-}50^\circ\text{C}$ , por ejemplo, a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ .

5 Los compuestos de fórmula (XIV), en la que  $R^4$  es H, se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (V) como se ha descrito anteriormente, mediante el tratamiento con un agente de fluoración adecuado, tal como 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (comercialmente disponible), bajo radiación de microondas, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo y ácido acético, y a una temperatura adecuada, tal como entre 80-180°C, por ejemplo, a aproximadamente 150°C.

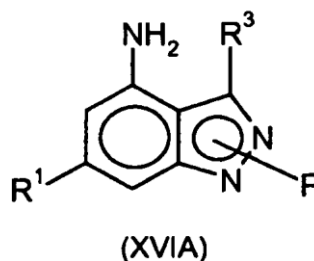
Los compuestos de fórmula (IB), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^2$  es piridinilo opcionalmente sustituido con  $-(CH_2)_mNR^6R^7$  y en la que P es un grupo protector, por ejemplo, bencenosulfonilo y los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^4$  es metilo, y sus sales se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XVA) y (XVB)

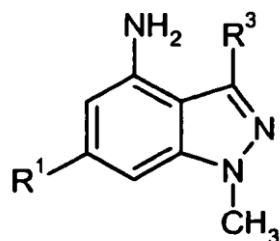


10 en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^{2a}$  es piridinilo opcionalmente sustituido con  $-(CH_2)_mX$ , en el que X es un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl y en el que P es un grupo protector tal como, por ejemplo, bencenosulfonilo, mediante un procedimiento que comprende el tratamiento con una amina de fórmula  $NHR^6R^7$  en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, un agente de activación adecuado, tal como yoduro de sodio, y en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, calentando hasta una temperatura adecuada, tal como 20°C -120°C, por ejemplo, aproximadamente 70°C.

15 Como el experto en la técnica apreciará, en el compuesto de fórmula (XVA), el grupo protector P puede estar en la posición 1 ó 2 del indazol.

20 Los compuestos de fórmula (XVA) y (XVB), en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^{2a}$  es piridinilo opcionalmente sustituido con  $-(CH_2)_mX$ , en el que X es un grupo saliente tal como Cl y en el que P es un grupo protector, por ejemplo, bencenosulfonilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XVIA) y (XVIB)





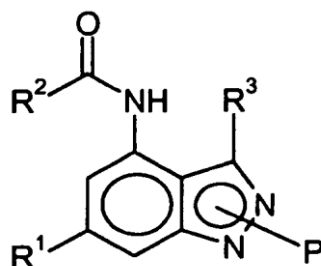
(XVIB)

- 5 en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente, mediante un procedimiento que comprende el tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula  $R^{2a}COCl$ , en la que  $R^{2a}$  es como se define anteriormente, en presencia de una base adecuada tal como piridina, en un disolvente adecuado tal como DCM, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula  $R^{2a}COCl$ , en la que  $R^{2a}$  es como se define anteriormente, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula  $R^{2a}CO_2H$ , en la que  $R^{2a}$  es como se define anteriormente, mediante el tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como cloroformo, en presencia de DMF (cantidad catalítica) y calentando hasta una temperatura adecuada tal como a reflujo.

- 10 Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la invención que comprende:

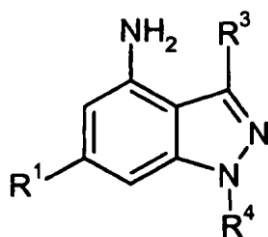
a) desproteger un derivado adecuadamente protegido de un compuesto de fórmula (IB)



(Ia)

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente;

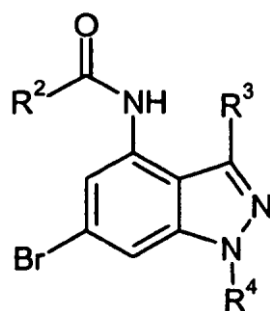
- 15 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, con (i) un ácido de fórmula  $R^2COOH$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, o (ii) un cloruro de ácido de fórmula  $R^2COCl$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente;

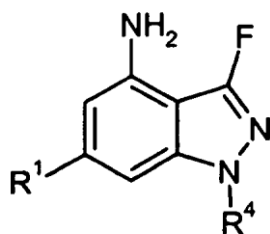
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)



(X)

en la que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, con un ácido borónico o un éster de boronato adecuado; o

d) para un compuesto de fórmula (I), en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente y  $R^3$  es F, o una de sus sales, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII)

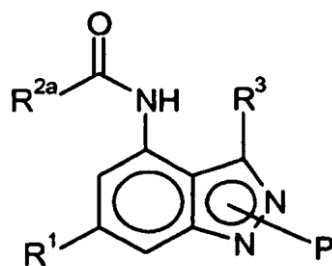


(XIII)

5

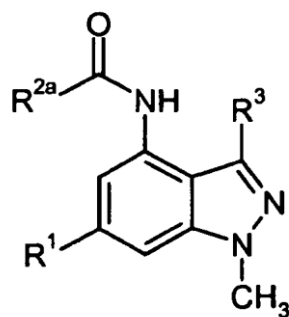
en la que  $R^1$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente, con (i) un ácido de fórmula  $R^2\text{COOH}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente, o (ii) un cloruro de ácido de fórmula  $R^2\text{COCl}$ , en la que  $R^2$  es como se define anteriormente.

e) para un compuesto de fórmula (I), en la que  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen anteriormente y  $R^2$  es piridinilo opcionalmente sustituido con  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$  y sus sales, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVA) o (XVB)



(XVA)

10



(XVB)

en la que  $R^1$  y  $R^3$  son como se definen anteriormente y  $R^{2a}$  es piridinilo opcionalmente sustituido con  $-(CH_2)_{mq}X$ , en la que X es un grupo saliente y en la que P es un grupo protector, con una amina de fórmula  $NHR^6R^7$ , seguida cuando sea necesario de una desprotección.

## 5 Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad PI 3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de la PI 3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los que la patología subyacente sea (al menos en parte) atribuible a una actividad PI 3-quinasa inapropiada, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "Actividad PI 3-quinasa inapropiada" se refiere a cualquier actividad PI 3-quinasa que se desvía de la actividad PI 3-quinasa normal que se espera en un paciente en particular. La PI 3-quinasa inapropiada puede adoptar la forma de, por ejemplo, un aumento anómalo de la actividad o una aberración en el momento y/o el control de la actividad PI 3-quinasa. Por tanto, dicha actividad inadecuada puede dar lugar, por ejemplo, a la sobreexpresión o la mutación de la proteína quinasa que conduce a la activación inapropiada o descontrolada. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a compuestos para el tratamiento de dichos trastornos.

Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, entre las que se incluyen el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, entre las que se incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes, entre las que se incluyen la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; enfermedades inflamatorias, entre las que se incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares, entre las que se incluyen la trombosis y la aterosclerosis; enfermedades malignas hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad del esperma; rechazo a trasplantes; rechazo a injertos; lesiones pulmonares; y dolor, que incluye dolor asociado con la artritis reumatoide u osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio en general, neuralgia post-hepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (trauma), neuralgia del trigémino y dolor central.

Los compuestos para usarse en la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente con necesidad de la misma. Las realizaciones individuales de la invención incluyen compuestos de tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente en necesidad de la misma.

Como se usa en la presente memoria, "tratar" en referencia a un trastorno significa: (1) mejorar o prevenir el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno; (2) interferir en (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conduce a o es responsable del trastorno; o (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 (4) retardar la progresión del trastorno, o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

Como se indicó anteriormente, el "tratamiento" de un trastorno incluye la prevención del trastorno. El experto en la técnica apreciará 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 la gravedad de un trastorno o una de sus manifestaciones biológicas, o para retrasar la aparición de dicho trastorno o manifestación biológica del mismo.

Como se usa en la presente memoria, "cantidad segura y eficaz", en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero suficientemente baja para evitar graves efectos secundarios (en una relación razonable de beneficio/riesgo) conforme a una opinión médica bien fundada. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto elegido en particular (por ejemplo, cabe considerar la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno que se está tratando; la gravedad del trastorno que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que se está tratando; el historial médico del paciente que se está tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto



terapéutico deseado; y factores similares, pero, no obstante, el experto en la técnica la puede determinar de la manera habitual.

Como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un ser humano (incluyendo adultos y niños) u otro animal. En una realización, "paciente" se refiere a un ser humano

5 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por cualquier vía adecuada de administración, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica y la administración rectal. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral o la transdérmica, y es comúnmente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye la aplicación sobre la piel, así como intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente si se inhala por la boca o a través de las fosas nasales. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por vía oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por inhalación. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por vía intranasal. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se administran por inhalación.

20 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar una vez o según una pauta de dosificación en la que se administra una serie de dosis a diferentes intervalos temporales durante un período determinado de tiempo. Por ejemplo, las dosis se puede administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. En una realización, se administra una dosis una vez al día. En una realización adicional, se administra una dosis dos veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcance el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas de dosificación adecuadas para un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables depende de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Además, las pautas de dosificación adecuadas, incluyendo la duración de dichas pautas administradas para un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables dependen del trastorno que se esté tratando, la gravedad del trastorno que se esté tratando, la edad y el estado físico del paciente que se esté tratando, el historial médico del paciente que se esté tratando, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares pertenecientes al conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán además que las pautas de dosificación adecuadas puede requerir un ajuste en función de la respuesta de cada paciente a la pauta de dosificación o a lo largo del tiempo si el paciente en particular necesita cambiar.

35 Los dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración elegida en particular. Las dosis diarias típicas para la administración oral varían de 0,001 mg a 50 mg por kg de peso corporal total, por ejemplo, de 1 mg a 10 mg por kg de peso corporal total. Por ejemplo, las dosis diarias para una administración oral pueden ser de 0,5 mg a 2 g por paciente, tales como de 10 mg a 1 g por paciente.

Por tanto, la invención proporciona compuestos para el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente con necesidad de la misma.

40 En una realización, el trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias (incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)); enfermedades alérgicas (incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple); trastornos inflamatorios (incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal); enfermedades cardiovasculares (incluyendo trombosis y aterosclerosis); enfermedades malignas hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo a trasplantes; rechazo a injertos; lesiones pulmonares; y dolor (incluyendo dolor asociado con la artritis reumatoide o la osteoartritis, dolor de espalda, dolor inflamatorio en general, neuralgia post-hepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (trauma), neuralgia del trigémino y dolor central).

50 En una realización, el trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada es una enfermedad respiratoria. En otra realización más, el trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada es el asma. En otra realización, el trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una realización, el trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada es el dolor.

55 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia médica. En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada. En una realización más, la invención proporciona el uso de un compuesto de

fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada.

### Composiciones

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en una forma a granel, de la que se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y luego administrarla al paciente, tal como en polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de dosificación unitaria, en la que cada unidad diferenciada físicamente contiene un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente pueden contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, o de 1 mg a 700 mg, o de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen, comúnmente, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Como se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Todos los excipientes deben ser compatibles con el resto de ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de modo que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables cuando se administran a un paciente, y las interacciones que producirían composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, como es evidente, todos los excipientes deben ser farmacéuticamente aceptables, p. ej., de una pureza suficientemente alta.

25 El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, normalmente, se formulan en una forma de dosificación adaptada a la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, la formas de dosificación incluyen aquéllas adaptadas a (1) la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, bolsitas y sellos; (2) la administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones y polvos para su reconstitución; (3) la administración transdérmica, tales como parches transdérmicos; (4) la administración rectal, tales como supositorios; (5) la inhalación, tales como aerosoles, soluciones y polvos secos; y (6) la administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizados, espumas y geles.

35 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación elegida en particular. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir para una función en concreto que pueda servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniforme. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el transporte del compuesto o de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables una vez administrados al paciente desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar la aceptación por parte del paciente.

45 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglutinantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, agentes tensioactivos y de tamponamiento. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden tener funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente que esté presente en la formulación y de qué otros excipientes están presentes en la formulación.

55 Los expertos en la técnica poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica que les permita seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para su uso en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen "Regmington'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 mediante técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la técnica se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Company).

5 Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a procedimientos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende mezclar los ingredientes. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede preparar, por ejemplo, mediante la mezcla a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

10 En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para una administración oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para una administración por inhalación. En una realización más, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para una administración intranasal. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para una administración por inhalación.

15 En un aspecto, la invención se dirige 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 fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables 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 cálcico dibásico. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, goma de tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico y talco.

20

25

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para una administración oral pueden estar microencapsuladas. La composición también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, mediante el revestimiento o la introducción del material particulado en polímeros, cera o similares.

30 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de polepsilón, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

35

En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosis unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

40

45

En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación adaptada a la administración a un paciente por inhalación, por ejemplo, en forma de un polvo seco, un aerosol, una suspensión o una composición en solución. Preferentemente, la invención se dirige a una composición de polvo seco adaptada a la inhalación que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Las composiciones de polvo seco para su administración a los pulmones por inhalación comprenden comúnmente un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de un polvo finamente dividido, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen lactosa, almidón, manitol y mono-, di- y polisacáridos. El polvo finamente dividido se puede preparar, por ejemplo, mediante micronización y molienda. Generalmente, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se puede definir por un valor  $D_{50}$  de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido mediante difracción láser)

55

El polvo seco se puede administrar al paciente a través de un inhalador de polvo seco con depósito (IPSD) que tenga

un depósito adecuado para almacenar múltiples dosis (no medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Comúnmente, los IPSD incluyen un medio para medir cada dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de administración. Por ejemplo, el medio de medición puede comprender una taza dosificadora, que se pueda mover desde una primera posición en la que se pueda llenar de medicamento procedente del depósito a una segunda posición en la que la dosis de medicamento medida se pone a disposición del paciente para su inhalación.

Alternativamente, el polvo seco se puede presentar en cápsulas (p. ej., gelatina o plástico), cartuchos o paquetes de ampollas para uso en un inhalador de polvo seco de dosis múltiples (IPSM). Los IPSM son inhaladores en los que el medicamento se encuentra comprimido dentro de un paquete de dosis múltiples que contiene (o porta de otro modo) múltiples dosis definidas (o partes de las mismas) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como un envase de ampollas, comprende múltiples ampollas para la contención del medicamento en forma de polvo seco. Las ampollas comúnmente se disponen de forma regular para facilitar la liberación del medicamento de las mismas. Por ejemplo, las ampollas se pueden disponer en una forma generalmente circular o en un envase de ampollas en forma de disco, o las ampollas pueden ser de forma alargada y comprender, por ejemplo, una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho o ampolla puede contener, por ejemplo, entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los aerosoles se pueden formar suspendiendo o disolviendo un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos y otros gases licuados. Los propulsores representativos incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 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 fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran, comúnmente, a un paciente a través de un inhalador dosificador (ID). Dichos dispositivos son conocidos por los expertos en la técnica.

El aerosol puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables típicamente utilizados con los ID, tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el rendimiento de la válvula, para mejorar la solubilidad o para mejorar el sabor.

Por tanto, como un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente, en combinación con un agente tensioactivo y/o un codisolvente.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica en aerosol en el que el propulsor se selecciona de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de la invención se pueden tamponar mediante la adición de agentes tamponadores adecuados.

Las cápsulas y los cartuchos para usarse en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina, se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo para inhalación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. En general, cada cápsula o cartucho puede contener de 20 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden presentar sin excipientes tales como lactosa.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en las composiciones locales según la invención depende del tipo exacto de la formulación que se vaya a preparar, pero generalmente estará dentro del intervalo del 0,001 al 10% en peso. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada estará dentro del intervalo del 0,005 al 1%, por ejemplo, del 0,01 al 0,5%. Sin embargo, en los polvos para inhalación o insuflación la proporción usada estará normalmente en el intervalo del 0,1 al 5%.

Las formulaciones en aerosol están dispuestos preferentemente de manera que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20 µg a 10 mg, preferentemente, de 20 µg para 2000 µg, más preferentemente, de aproximadamente 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 ó 8 veces, dando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferentemente, de 200 µg para 2.000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida administrada mediante cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador será generalmente el doble que la administrada con las formulaciones de aerosol.

En el caso de las formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco particulado (por ejemplo, micronizado) debe permitir la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones tras la administración de la formulación en aerosol y, por tanto, será menor de 100 micrómetros, deseablemente, menor de 20 micrómetros y, en particular, en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, por ejemplo, de 1 a 5 micrómetros, más preferentemente, de 2 a 3 micrómetros.

Las formulaciones de la invención pueden prepararse mediante la dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con la ayuda de ultrasonidos o un mezclador de alta cizalladura. El procedimiento se lleva a cabo deseablemente en condiciones de humedad controladas.

- 5 La estabilidad química y física, y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol según la invención se pueden determinar mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Así pues, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante un análisis de CLAR, por ejemplo, después de un almacenamiento prolongado del producto. Los datos físicos de estabilidad se pueden obtener mediante otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, una prueba de fugas, mediante el ensayo administración con válvula (pesos medios disparados por accionamiento), mediante el ensayo de reproducibilidad de la dosis (ingrediente activo por accionamiento) y el análisis de distribución del pulverizado.

- 10 La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión según la invención se puede medir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, mediante la medición de la distribución del tamaño de floculación usando un instrumento de dispersión de luz de fondo o mediante la medición de la distribución del tamaño de partícula por impacto en cascada o mediante el procedimiento analítico del "doble impactador". Como se usa en la presente memoria, la referencia al ensayo del "doble impactador" significa "la determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A" tal como se define en la "British Pharmacopoeia" 1988, páginas A204-207, Apéndice XVIIC. Dichas técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es por referencia a la "fracción de partículas finas", que es la cantidad de ingrediente activo recogido en la cámara de impacto inferior por accionamiento expresada como un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo administrada por accionamiento con el procedimiento del doble impactador descrito anteriormente.

- 15 La expresión "inhalador dosificador" o ID significa una unidad que comprende un bote, una tapa asegurada que protege el bote y una válvula dosificadora de la formulación situada en la tapa. El sistema ID incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un conducto cilíndrico o cónico por el que se puede administrar el medicamento desde el bote lleno a través de la válvula dosificadora a la nariz o la boca de un paciente, tal como un accionador de boquilla.

- 20 Los botes de ID comprenden generalmente un recipiente capaz de soportar la presión de vapor del propulsor usado, tal como una botella de plástico o de vidrio revestida de plástico o, preferentemente, una lata metálica, por ejemplo, de aluminio o una aleación del mismo que pueda estar opcionalmente anodizado, revestido de laca y/o revestido de plástico (por ejemplo, como el documento WO96/32099, en el que parte o todas las superficies internas están revestidas de uno o más polímeros fluorocarbonados, opcionalmente, en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), cuyo recipiente está cerrado con una válvula dosificadora. La tapa puede fijarse a la lata mediante una soldadura ultrasónica, el ajuste con tornillos o el engarzado. El ID enseñado en la presente memoria se puede preparar mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, anterior, y WO96/32099). Preferentemente, el recipiente está dotado de una tapa, en la que se sitúa una válvula dosificadora de fármaco, estando dicha tapa engarzada.

- 25 En una realización de la invención, la superficie metálica interna de la lata está revestida de un polímero fluorado, más preferentemente, mezclado con un polímero no fluorado. En otra realización de la invención, la superficie metálica interna de la lata está revestida con una mezcla de polímeros de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En una realización más de la invención, la totalidad de la superficie metálica interna de la lata está revestida de una mezcla de polímeros de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

- 30 Las válvulas dosificadoras están diseñadas para administrar una cantidad medida de la formulación por accionamiento y tienen incorporada una junta para evitar la fuga del propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, bromobutilo, EPDM, cauchos de butadieno-acrilonitrilo negros y blancos, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas se pueden adquirir comercialmente en fabricantes ampliamente conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, en Valois, Francia (p.ej., DF10, DF30, DF60), Bepak plc, RU (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotech Ltd, RU (p.ej., Spraymiser™).

- 35 En diversas realizaciones, los ID también se pueden usar en combinación con otras estructuras tales como, sin limitación, envases de envoltura, para almacenar y contener los ID, incluyendo los descritos en las patentes estadounidenses n.º 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; y 6.679.374, así como unidades contadoras de dosis tales como, pero sin limitación, aquellas descritas en las patentes estadounidenses n.º 6.360.739 y 6.431.168.

- 40 Se pueden emplear los procedimientos convencionales y la maquinaria de fabricación a granel ampliamente conocidos por los expertos en la técnica de fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala destinados a la producción comercial de botes llenos. Por lo tanto, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel para la preparación de formulaciones de aerosol en suspensión, se engarza una válvula dosificadora en una lata de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento particulado se añade a un recipiente de carga y se

introducen a presión el propulsor licuado junto con los excipientes opcionales a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación. La suspensión del fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y entonces se introduce una parte alícuota de la suspensión del fármaco a través de la válvula dosificadora en el recipiente. En un ejemplo de un procedimiento de fabricación a granel de la preparación de formulaciones de aerosol en solución, se engarza una válvula dosificadora sobre una lata de aluminio para formar un bote vacío. Se introducen a presión El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación.

En un procedimiento alternativo, se añade una parte alícuota de la formulación licuada a un recipiente abierto en condiciones que sean lo suficientemente frías para garantizar que la formulación no se evapore y, a continuación, se engarza una válvula dosificadora sobre el recipiente.

Comúnmente, en los lotes preparados para un uso farmacéutico, cada bote lleno se pesa, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes de la prueba de lanzamiento.

Las suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar a un paciente a través de un nebulizador. El agente disolvente o de suspensión utilizado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc., o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que presentan una actividad farmacológica escasa o nula tras la administración. Con este fin, se pueden usar sales orgánicas, tales como sales de metales alcalinos o sales de halógeno de amonio, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio o sales orgánicas, tales como potasio, sodio y sales de amonio o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc.

Se pueden añadir otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o solución. Se puede estabilizar el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables 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 de complejación, tal como EDTA o ácido cítrico y sus sales; o un antioxidante, tal como vitamina E o ácido ascórbico. Estos se pueden usar solos o en combinación para estabilizar el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Se pueden añadir conservantes, tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sus sales. 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.

En un aspecto adicional, la invención se dirige a una forma de dosificación adaptada a la administración intranasal.

Las formulaciones para administrarse por la nariz pueden incluir formulaciones de aerosol presurizadas y formulaciones acuosas administradas por la nariz mediante una bomba a presión. Son de particular interés las formulaciones que no están presurizadas y están adaptadas a una administración por vía tópica por la cavidad nasal. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito. Las formulaciones acuosas para su administración por los pulmones o la nariz pueden estar provistas de excipientes convencionales tales como agentes de tamponamiento, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas se pueden administrar también por la nariz mediante nebulización.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular en forma de una formulación líquida para su administración desde un dispensador de líquido, por ejemplo, un dispensador de líquido que tenga una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispense una dosis medida de la formulación líquida cuando el usuario presione un mecanismo de bomba del dispensador de líquido. Dichos dispensadores de líquido están provistos generalmente de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación líquida, siendo las dosis dispensadas mediante accionamientos consecutivos de la bomba. La boquilla dispensadora u orificio pueden estar configurados para su inserción en los orificios nasales del usuario para dispensar mediante pulverizado la formulación líquida en la cavidad nasal. En el documento WO05/044354, se describe e ilustra un dispensador de líquido del tipo anteriormente mencionado. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de líquido que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una formulación líquida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral de accionamiento manual que se desplaza hacia dentro con respecto a la carcasa para levantar el recipiente hacia arriba en el alojamiento y hacer que la bomba se comprima y bombee una cantidad medida de la formulación fuera de un vástago de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de líquido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO05/044354.

- Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración intranasal, en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo de grano grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra mediante inhalación rápida a través del conducto nasal manteniendo un recipiente con el polvo cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administrarlas en forma de pulverizado nasal o de gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica se pueden presentar como parches diferenciados destinados a permanecer en contacto directo con la epidermis del paciente durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar desde el parche por iontoforesis, como se describe de manera general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas a una administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizados, aerosoles o aceites.
- Las pomadas, las cremas y los geles se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleaginosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes. Por tanto, dichas bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que se pueden usar según la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.
- Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleaginosa, y en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.
- Los polvos para una aplicación externa se pueden formar con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprenda también uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.
- Las preparaciones tópicas se pueden administrar mediante una o más aplicaciones al día en la zona afectada; los apósitos oclusivos sobre superficie cutánea se pueden usar ventajosamente. Se puede realizar una administración continua o prolongada mediante un sistema de depósito adhesivo.
- Para los tratamientos de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones se pueden aplicar como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en forma de pomada, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede emplear bien con una base parafínica o una base de pomada miscible en agua. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite-en-agua o una base de agua-en-aceite.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas inyectables que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de una o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, de agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- El compuesto y las formulaciones farmacéuticas según la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados entre agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente, un antagonista del receptor  $M_1/M_2/M_3$ ), agonistas de adrenorreceptores  $\beta_2$ , agentes antiinfecciosos, tales como antibióticos o antivirales, o antihistamínicos. Así pues, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos seleccionados, por ejemplo, entre un agente anti-inflamatorio, tal como un corticosteroide o un AINE; un agente anticolinérgico; un agonista de adrenorreceptores  $\beta_2$ ; un agente antiinfeccioso, tal como un antibiótico o un antiviral, o una antihistamina. Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista de adrenorreceptores  $\beta_2$  y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4 y/o una antihistamina.
- Ciertos compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3K $\delta$  frente a otras PI 3-quinasas. Así pues, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que es selectivo de PI3K $\delta$ , junto con un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable que es selectivo de otra PI 3-quinasa, por ejemplo, de PI3K $\gamma$ .
- Una realización de la invención engloba combinaciones que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos.

Será evidente para el experto en la técnica que, cuando sea apropiado, el/los otro/s ingrediente/s terapéutico/s se puede/n usar en forma de sal/es, por ejemplo, en forma de sales de metales alcalinos o sales de amina, o en forma de sales de adición de ácido, o como solvatos, por ejemplo, hidratos para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o características físicas, tales como la solubilidad del ingrediente terapéutico. Será evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención abarca una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista de adrenorreceptores  $\beta_2$ .

Los ejemplos de agonistas de adrenorreceptores  $\beta_2$  incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero simple, tal como el enantiómero *R*), salbutamol (que puede ser un racemato o un enantiómero simple, tal como el diastereómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sus sales, por ejemplo, la sal xinafoato (1-hidroxilo-2-naftalenocarboxilato) del salmeterol, la sal sulfato o la base libre del salbuamol o la sal fumarato del formoterol. En una realización, se prefieren los agonistas de adrenorreceptores  $\beta_2$  de acción prolongada, por ejemplo, los compuestos que proporcionan una broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 h o más.

Otros agonistas de adrenorreceptores  $\beta_2$  incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Los ejemplos de agonistas de adrenorreceptores  $\beta_2$  incluyen:

3-(4-{{[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}butil}bencenosulfonamida;  
 3-(3-{{[7-(((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino)heptil]oxi}propil}bencenosulfonamida;  
 4-{{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;  
 4-{{(1*R*)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;  
*N*-[2-hidroxil-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2*R*]-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil] formamida;  
*N*-2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina; y  
 5-[(*R*)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-  
 quinolin-2-ona.

El agonista de adrenorreceptores  $\beta_2$  puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinnámico, cinnámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula (I) o con sus sales farmacéuticamente aceptables son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen una actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, *S*-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico, *S*-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\alpha$ -carbotioico (fluroato de fluticasona), *S*-(2-oxo-tetrahydro-furan-3*S*-il)éster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico, *S*-cianometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-tetrametilciclo-propilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico y *S*-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, fuorato de mometasona), acetonida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 $\alpha$ , 17-[[(*R*)-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, *S*-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico, *S*-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico, *S*-cianometil éster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico y *S*-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico. En una realización, el corticosteroide es *S*-fluorometiléster de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico.

Los ejemplos de corticosteroides pueden incluir los descritos en los documentos WO2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265 WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 y WO2006/072600.



Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo hacia los glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión frente a la transactivación, y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen aquellos cubiertos en las siguientes patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277. Hay otros compuestos no esteroideos englobados en los documentos WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los ejemplos de AINE incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (p. ej., teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas del leucotrieno, inhibidores de la síntesis del leucotrieno (p. ej., montelukast), inhibidores de la iNOS, triptasa y elastasa, antagonistas de la integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de la adenosina (p. ej., agonistas de la adenosina 2a), antagonistas de citoquina (p. ej., antagonistas de la quimiocina, tales como antagonistas de CCR3) o inhibidores de la síntesis de la citoquina o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Los iNOS (inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible) son preferentemente para una administración oral. Los ejemplos de inhibidores iNOS incluyen los revelados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los revelados en el documento WO02/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) junto con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente, en el caso de una formulación adaptada a la inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en el presente aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que sea conocido por inhibir la enzima PDE4 o del que se haya descubierto que actúa como inhibidor de PDE4 y que sólo sean inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia de las PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]. También, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil] ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, pro-fármacos o formas físicas, que se describen en la patente estadounidense n.º 5.552.438 emitida el 3 de septiembre de 1996.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. *et al.* XV EFMC *Int Symp Med Chem* (6-10 de septiembre, Edinburgo) 1998, Sumario P.98; n.º de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol revelado por Kyowa HAKKO en WO99/16766; K-34 de Kyowa HAKKO; V-11294A de Napp (Landells, L.J. *et al.* *Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc* (19-23 de septiembre, Génova) 1998] 1998, 12 (Supl.28): sumario P2393); roflumilast (n.º de ref. CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (WO99/47505, de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR\*,10bS\*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida mezclada con inhibidor de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(1): 162) y T2585.

En la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (p.ej., el Ejemplo 399 ó 544 descritos en dicha memoria), se revelan otros compuestos. En los documentos WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 y WO2005/090354, todos a nombre de Glaxo Group Limited, se desvelan más compuestos.

Los ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en concreto, aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M<sub>1</sub> o M<sub>3</sub>, antagonistas duales de M<sub>1</sub>/M<sub>3</sub> o M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>, receptores o pan-antagonistas de los receptores M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>. Los ejemplos de compuestos para una administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado bajo el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma de bromuro CAS 30286-75-0) y triotropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés revatropato (por ejemplo, en forma de bromhidrato CAS 262586-79-8) y LAS-34273, que se revela en el documento WO01/04118. Los ejemplos de compuestos para una administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado con el nombre Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma de bromuro CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de tropsio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

En los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745, se revelan otros compuestos. Las presentes combinaciones incluyen, pero sin limitación:

yoduro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;  
 bromuro de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;  
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano; y  
 bromuro de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano.

- 5 Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente estadounidense 60/487981, que incluyen, por ejemplo:

bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;  
 bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;  
 4-metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;  
 10 bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano; y/o  
 bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente estadounidense 60/511009, que incluyen, por ejemplo:

15 yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;  
 (*endo*)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3,2,1]octano;  
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;  
 ácido 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;  
 yoduro (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 20 bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;  
*N*-bencil-3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;  
 yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 1-bencil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;  
 25 1-etil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;  
*N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;  
*N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;  
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;  
 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 30 *N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;  
 [3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;  
*N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o  
 bromuro de (*endo*)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano.

Otros compuestos incluyen:

35 yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano;  
 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano; y/o  
 40 bromuro de (*endo*)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3,2,1]octano.

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un antagonista de H1. Los ejemplos antagonistas de H1 incluyen, sin limitación, amexanax, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxicina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirlamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, en particular, cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En una realización más, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un antagonista de H3 (y/o agonista inverso). Los ejemplos de antagonistas de H3 incluyen, por ejemplo, aquellos compuestos revelados en los documentos WO2004/035556 y WO2006/045416. Otros antagonistas de receptores de histaminas que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor de H4, por ejemplo, los compuestos revelados en Jablonowski *et al.*, *J. Med. Chem.* 46:3957-3960 (2003).

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un inhibidor de PDE4.

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con agonista de los adrenorreceptores  $\beta_2$ .

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un corticosteroide.

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista de RG no esteroideo.

5 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un anticolinérgico.

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con una antihistamina.

10 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista de los adrenorreceptores  $\beta_2$ .

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4.

En un aspecto preferido, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un corticosteroide.

15 En un aspecto preferido más, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con agonista de los adrenorreceptores  $\beta_2$ .

20 Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Cada compuesto de dichas combinaciones se puede administrar bien consecutiva o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, cada compuesto se administrará simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos serán evidentes para los expertos en la técnica.

25 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con otro agente terapéuticamente activo.

30 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un inhibidor de PDE4.

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista de los adrenorreceptores  $\beta_2$ .

35 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un corticosteroide.

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista de RG no esteroideo.

40 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un anticolinérgico.

45 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con una antihistamina.

Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un inhibidor de PDE4 y un agonista de los adrenorreceptores  $\beta_2$ .

50 Así pues, la invención proporciona, en un aspecto más, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

En un aspecto preferido, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un corticosteroide.

5 En otro aspecto preferido más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables junto con un agonista de los adrenorreceptores  $\beta_2$ .

A continuación, se ilustrará la invención mediante los siguientes ejemplos no restrictivos.

### Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino que pretenden orientar al experto en la técnica para que prepare y use los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la presente invención.

### Procedimientos generales

#### CL-EM (Cromatografía en fase líquida con espectroscopia de masas)

El análisis de CL-EM se ha llevado a cabo usando uno de los procedimientos enumerados a continuación.

#### Procedimiento A de CL-EM

15 El espectrómetro de masas Waters ZQ funcionando en el modo de electronebulización con iones positivos, intervalo de masas 100-1.000 uma.

Longitud de onda UV: 215-330 nm

Columna: d.i. = 3,3 cm x 4,6 mm, ABZ+PLUS 3 $\mu$ m

Caudal: 3 ml/min

20 Volumen de la inyección: 5  $\mu$ l

Disolvente A: acetonitrilo al 95% + 0,05% de una solución al 1% v/v de ácido fórmico en agua

Disolvente B: solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetato amónico acuoso 10mM. Gradiente: se usan mezclas de disolvente A y disolvente B según los siguientes perfiles de gradiente (expresados como el % de disolvente a de la mezcla): A al 0%/0,7 min; A al 0-100%/3,5 min; A al 100%/0,4 min; A al 100-0%/0,2 min.

#### Procedimiento B de CL-EM

La instrumentación de la CL-EM consistió en la siguiente:

Columna: Acquity CLRU BEH C<sub>18</sub> 1,7 $\mu$ m; 2,1 mm x 50 mm.

Horno de la columna fijado a 40 grados centígrados

Disolvente A: agua, ácido fórmico al 0,1% + acetato de amonio 10mM

30 Disolvente B: MeCN:agua (95:5) + ácido fórmico al 0,05%

Volumen de la inyección:	0,5 $\mu$ l
Técnica de la inyección:	Sobrellenado de bucle parcial
Detección UV:	220 a 330 nm
Velocidad de muestreo UV:	40 puntos por segundo
Alcance de la detección EM:	100 a 1000 uma
Índice de escaneado EM:	detección de 2 segundos con un retardo entre detecciones de 0,1 segundos
Función de escaneado EM	Electronebulización con intercambio pos neg
Duración del ciclo:	2 minutos y 30 segundos
Gradiente:	

Duración	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
0,1	1	97	3
1,4	1	0	100
1,9	1	0	100
2	1	97	3

**Procedimiento C de CL-EM**

El análisis de CLAR se realizó en una columna de C18 Sunfire (d.i. = 30 mm x 4,6 mm; diámetro de empaquetamiento de 3,5 µm) a 30 grados centígrados.

- 5 Disolvente A = solución al 0,1% (v/v) de ácido fórmico en agua.  
Disolvente B = solución al 0,1% (v/v) de ácido fórmico en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal ( ml/min)	% de A	% de B
0	3	97	3
0,1	3	97	3
4,2	3	0	100
4,8	3	0	100
4,9	3	97	3
5,0	3	97	3

- 10 La detección UV fue una señal media de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización de electronebulización positiva y negativa de escaneado alterno.

**CLAR preparativa automática dirigida por masas**

Los procedimientos para la CLAR preparativa automática dirigida por masas usados para la purificación de los compuestos se describen a continuación:

**Columna, condiciones y eluyente de la CLAR preparativa automática dirigida por masas****15 Procedimiento A**Columna

Generalmente, la columna usada es una columna Supelco LCABZ++ cuyas dimensiones son un diámetro interno de 20 mm por una longitud de 100 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 5µm.

Disolventes

- 20 A.: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%  
B: Disolvente orgánico = MeCN:agua (95:5) + ácido fórmico al 0,05%  
Componentes del disolvente = MeOH:agua (80:20) + acetato amónico 50mM  
Disolvente para aclarar la aguja = MeOH:agua:DMSO (80:10:10)

Procedimientos

- 25 Se usan cinco procedimientos en función del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Todos tienen un tiempo de ejecución de 15 minutos que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de una etapa de enjuague de la columna y reequilibrio de 5 minutos.

- 30 Tiempo de retención del compuesto 1,5-2,2 min = B al 0-30%  
Tiempo de retención del compuesto 2,0-2,8 min = B al 5-30%  
Tiempo de retención del compuesto 2,5-3,0 min = B al 15-55%  
Tiempo de retención del compuesto 2,8-4,0 min = B al 30-80%  
Tiempo de retención del compuesto 3,8-5,5 min = B al 50-90%

Caudal

Todos los procedimientos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min

- 35 Se cree que los compuestos básicos aislados mediante este procedimiento son sales formiato.

**Columna, condiciones y eluyente de la CLAR preparativa automática dirigida por masas****Procedimiento B**ColumnasColumna preparativa a pequeña escala

- 5 Columna Supelcosil ABZ+Plus cuyas dimensiones son un diámetro interno de 21,2 mm por una longitud de 100 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 5µm.

Columna preparativa a gran escala

Columna Supelcosil ABZ+Plus cuyas dimensiones son un diámetro interno de 30,0 mm por una longitud de 150 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 12µm.

10 Disolventes

A: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

B: Disolvente orgánico = MeCN:agua (95:5) + ácido fórmico al 0,05%

Componentes del disolvente para ZQ = MeOH:agua (80:20) + Acetato amónico 50mM

Disolvente para aclarar la aguja 2768 = MeOH:agua:DMSO (80:10:10)

15 Procedimientos para la preparación a pequeña escala para hasta 30 mg

Hay diez procedimientos disponibles para su uso. La elección del procedimiento depende del tiempo de retención analítico del compuesto de interés.

- 20 Cinco procedimientos tienen un tiempo de ejecución de 15 minutos que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de una etapa de enjuague de la columna y reequilibrio de 5 minutos. Los otros cinco tienen un tiempo de ejecución de 25 minutos. En este caso, los procedimientos tienen los mismos puntos inicial y final para el contenido orgánico de B, pero los gradientes han sido ampliados durante un periodo de 20 minutos para proporcionar una mayor resolución cromatográfica.

- 25 Tiempo de retención del compuesto 1,5-2,2 min = B al 00-30%  
 Tiempo de retención del compuesto 2,0-2,8 min = B al 10-40%  
 Tiempo de retención del compuesto 2,5-3,0 min = B al 15-55%  
 Tiempo de retención del compuesto 2,8-4,0 min = B al 30-80%  
 Tiempo de retención del compuesto 3,8-5,5 min = B al 60-90%  
 Los caudales de los procedimientos anteriores son de 20 ml/min

Procedimientos para la preparación a gran escala para hasta 90 mg

- 30 Debido a la diferente dimensión de la columna y tamaño de partícula de la fase, el porcentaje de contenido orgánico varía ligeramente con respecto a los procedimientos a pequeña escala. Hay diez procedimientos disponibles para su uso para la pequeña escala. La elección del procedimiento depende del tiempo de retención analítico del compuesto de interés.

- 35 Cinco procedimientos tienen un tiempo de ejecución de 15 minutos que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de una etapa de enjuague de la columna y reequilibrio de 5 minutos. Los otros cinco tienen un tiempo de ejecución de 25 minutos. En este caso, los procedimientos tienen los mismos puntos inicial y final para el contenido orgánico de B, pero los gradientes han sido ampliados durante un periodo de 20 minutos para proporcionar una mayor resolución cromatográfica.

- 40 Tiempo de retención del compuesto 1,5-2,2 min = B al 00-30%  
 Tiempo de retención del compuesto 2,0-2,8 min = B al 10-40%  
 Tiempo de retención del compuesto 2,5-3,0 min = B al 25-55%  
 Tiempo de retención del compuesto 2,8-4,0 min = B al 40-75%  
 Tiempo de retención del compuesto 3,8-5,5 min = B al 60-90%  
 Los caudales de los procedimientos anteriores son de 40 ml/min

- 45 Se cree que los compuestos básicos aislados mediante este procedimiento son sales formiato.

**Columna, condiciones y eluyente de la CLAR preparativa automática dirigida por masas****Procedimiento C**

Datos de la columna: Zorbax Eclipse XDB-C18 prep HT (dimensiones 212 x 100 mm, empaquetamiento de 5 µm).

Software/hardware: Hardware LCMSD serie 1100 de Agilent, software de purificación chemstation 32.

Disolventes

- A = solución al 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua.
- B = solución al 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

Velocidad del disolvente de 20 ml/min; gradiente de elución:

- 5 1 min de agua al 90% (TFA al 0,1%): MeCN al 10% (TFA al 0,1%) que aumenta durante 9 min a agua al 5% (TFA al 0,1%):MeCN al 95% (TFA al 0,1%) para eluir los compuestos  
o 1 min de agua al 70% (TFA al 0,1%): MeCN al 30% (TFA al 0,1%) que aumenta durante 9 min a agua al 5% (TFA al 0,1%):MeCN al 95% (TFA al 0,1%) para eluir los compuestos.

Se recoge sobre el disparador de iones de UV o UV/masas.

10 **Columna, condiciones y eluyente de la CLAR preparativa automática dirigida por masas**

**Procedimiento D**

Datos de la columna: Columna XBRIDGE C18 (d.i.: 100 mm x 19 mm; diámetro del empaquetamiento de 5µm)

Disolventes

- 15 A = bicarbonato de amonio 10mM en agua ajustado a un pH 10 con solución de amoníaco ac.  
B = Acetonitrilo

La detección UV fue una señal media de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización de electronebulización en modo positivo y negativo de escaneado alterno.

**Columna, condiciones y eluyente de la CLAR preparativa automática dirigida por masas**

20 **Procedimiento E**

El sistema preparativo automático dirigido por masas consiste en:

- Espectrómetro de masas ZQ de Waters
- Bomba 2525 de Waters
- Gestor de reactivos de Waters
- 25 Inyector automático de muestras 2767 de Waters
- Inyector automático de muestras 202 de Gilson
- Detector UV 115 de Gilson
- Caja separadora
- Intercambiador de columna Phenomenex
- 30 Volumen de la inyección: 0,5 ml
- Caudal (fase móvil): 20 ml/minuto
- Columna: Supelco ABZ+ plus de 100 mm x 21,2 mm, 5µm
- Fase móvil: A) solución al 0,1% (v/v) de ácido fórmico en agua
- B) acetonitrilo al 95% + 5% de una solución al 1% v/v de ácido fórmico en agua
- 35 Composición del flujo: metanol al 80% + 20% de solución al 0,1% (v/v) de ácido fórmico en acetato amónico acuoso 10mM.

Se prepararon dos inyecciones por muestra en los procedimientos genéricos 2,5-3,0 y 2,8-4,0.

Gradiente:

Tiempo (minutos)	B al 2,5-3,0%	B al 2,8-4,0%
0	15	30
1	15	30
10	55	85
14	99	99
14,8	99	99
15	15	30

**Columna, condiciones y eluyente de la CLAR preparativa automática dirigida por masas****Procedimiento F**

Datos de la columna: Columna C18 SUNFIRE (d.i.: 100 mm x 19 mm; diámetro del empaquetamiento de 5µM)

Los disolventes empleados fueron:

- 5        A = solución al 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua.  
           B = solución al 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

La recogida se disparó mediante UV, EM o una combinación de ambos.

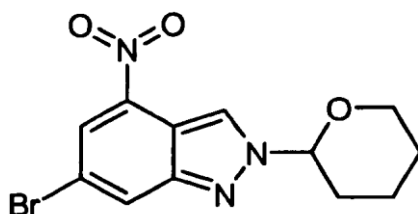
10        La detección UV fue a una longitud de onda seleccionada, generalmente, de 230 nm, 210 nm o 254 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización de electronebulización en modo positivo y negativo de escaneo alterno.

**Compuestos intermedios y Ejemplos**

15        Cuando se da el nombre de un proveedor comercial detrás del nombre de un compuesto o de un reactivo, por ejemplo, "Compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X/Aldrich", esto significa que el compuesto X se puede obtener de un proveedor comercial, tal como el proveedor comercial nombrado. Si no se hace referencia en la presente memoria, el compuesto o reactivo se puede adquirir en un proveedor estándar, tal como Sigma Aldrich, Lancaster, Fluorochem, TCI, etc.

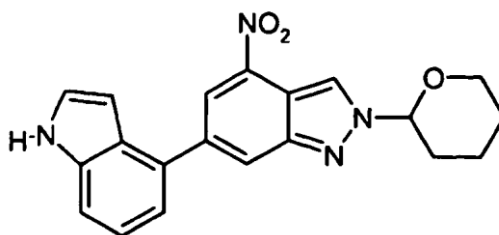
De forma análoga, cuando se da una cita bibliográfica o referencia de patente detrás del nombre de un compuesto, por ejemplo, Compuesto Y (EP 0 123 456), esto significa que la preparación del compuesto se describe en la referencia nombrada.

20        Los nombres de los Ejemplos se han obtenido usando un programa de nombramiento de compuestos que asocia el nombre con la estructura (por ejemplo, ACD/Nombre Lote v 9.0).

**Compuesto intermedio 1****6-Bromo-4-nitro-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-2H-indazol**

25        Se calentó a reflujo durante 4,5 horas, una mezcla de 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (disponible en Sinova, 10 g, 0,041 mol), 3,4-dihidro-2H-pirano (7,85 g, 8,52 ml, 0,093 mol) y 4-metilbencenosulfonato de piridina (0,125 g, 0,496 mol) en diclorometano (150 ml). Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con ácido cítrico acuoso al 5% (p/v, 100 ml) y salmuera (100 ml), y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente al vacío, dando el compuesto del título (12,9 g) en forma de un sólido naranja oscuro. CL-EM (Procedimiento A)  $T_r = 3,42$  min,  $MH^+ = 328$ .

30

**Compuesto intermedio 2****6-(1H-Indol-4-il)-4-nitro-2-(tetrahidro-2H-pirano-2-il)-2H-indazol**

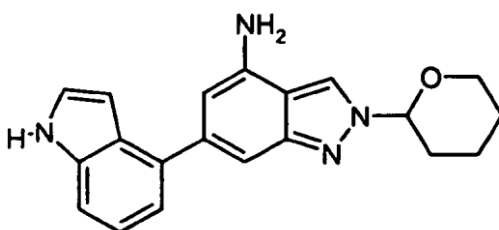


Se prepararon cinco reacciones con 6-bromo-4-nitro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (500 mg, 1,53 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio (II) (125 mg, 0,153 mmol), ácido 1*H*-indol-4-il-borónico (370 mg, 2,3 mmol), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (3 ml) y alcohol isopropílico (12 ml) en cada una. Se calentaron todas a 150°C durante 10 minutos en el microondas. Se combinaron las mezclas de reacción, y se añadieron agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). Se filtró la mezcla y se recogió la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua seguida de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano y se preabsorbió sobre sílice. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en ciclohexano. Se recogieron y combinaron las fracciones deseadas, y se eliminó el disolvente al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,72 g).

CL-EM (Procedimiento A)  $m/z$  363 [MH<sup>+</sup>],  $T_r$  = 3,61 min.

### Compuesto intermedio 3

#### 6-(1*H*-Indol-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina

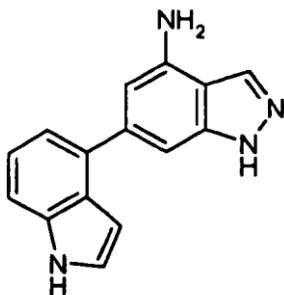


Se disolvió 6-(1*H*-Indol-4-il)-4-nitro-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (714 mg, 1,97 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y se hidrogenó el compuesto usando el H-cube® (disponible en THALESNano) usando catalizador de Pd al 10%/C a 30°C y bajo una presión de hidrógeno de 3.000 kPa. Se retiró el disolvente al vacío, dando el compuesto del título (629 g) en forma de un sólido marrón anaranjado.

CL-EM (Procedimiento A)  $T_r$  = 2,86 min, MH<sup>+</sup> = 333.

### Compuesto intermedio 4

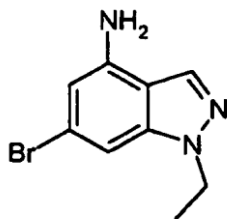
#### 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina



Se disolvieron en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (60 ml) 6-bromo-1*H*-indazol-4-amina (disponible en Sinova, 10,0 g, 47,2 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (disponible en Frontier Scientific), Europe Ltd, 16,05 g, 66,0 mmol). Se añadieron solución de carbonato de sodio (2M, 70,7 ml) y aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (1,926 g, 2,36 mmol) y se calentó la mezcla a 115°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml) y se separaron las capas orgánica y acuosa en una frita hidrófoba. Se extrajo la capa acuosa con más cantidades de diclorometano (2 x 200 ml), usando una frita hidrófoba para separar las capas. Se combinaron las capas orgánicas y se añadió sílice (80 g). Se retiró el disolvente al vacío, dando un material en bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 750 g, Flashmaster II) eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 60 minutos. Se secó el aceite al vacío sobre una rejilla de secado durante una noche. Se disolvió la espuma amarilla en diclorometano (3 x 400 ml), retirando el disolvente al vacío tras cada disolución. Entonces, se añadió acetato de etilo (50 ml) y se retiró el disolvente al vacío. Se secó el sólido obtenido en un horno de vacío, dando el compuesto del título (12,8 g) en forma de una espuma amarilla. CL-EM (Procedimiento A)  $T_r$  = 2,71 min, MH<sup>+</sup> = 249.

### Compuesto intermedio 5

#### 6-Bromo-1-etil-1*H*-indazol-4-amina

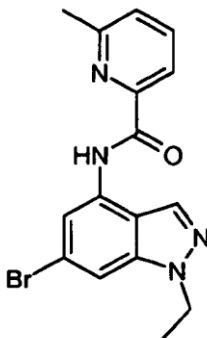


- 5 A una solución de 6-bromo-1*H*-indazol-4-amina (disponible en Sinova, 300 mg, 1,41 mmol) en THF (7 ml), enfriada hasta 0°C, se añadió hidruro sódico al 60% en aceite mineral (62 mg, 1,55 mmol), y se agitó la reacción durante 15 min. Se añadió yodoetano (0,124 ml, 1,55 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se interrumpió la reacción con MeOH (1 ml), se diluyó con agua (10 ml), luego se extrajo en acetato de etilo, que se separó y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía de sílice usando acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 80 min. Se evaporaron las fracciones puras, dando el compuesto del título (110 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,99$  min,  $MH^+ = 281$ .

#### Compuesto intermedio 6

- 10 ***N*-(6-Bromo-1-etil-1*H*-indazol-4-il)-6-metil-2-piridincarboxamida**

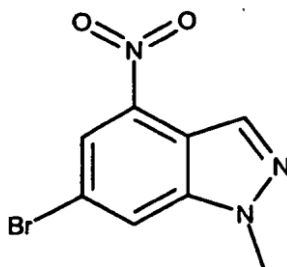


- 15 Se añadió DIPEA (0,161 ml, 0,93 mmol) a ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (disponible en Fluorochem, 51 mg, 0,37 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (174 mg, 0,46 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó la reacción durante 30 min bajo nitrógeno, luego se añadió 6-bromo-1-etil-1*H*-indazol-4-amina (100 mg, 0,42 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se evaporó el disolvente y se añadió agua (5 ml) antes de realizar la extracción en DCM (2 x 20 ml). Se cargó el compuesto sobre un cartucho de aminopropilo (20 g), se eluyó con MeOH al 10% en DCM y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en DCM durante 60 min. Se evaporaron las fracciones apropiadas, dando el compuesto del título (107 mg).

- 20 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,32$  min,  $MH^+ = 361$ .

#### Compuesto intermedio 7

##### **6-Bromo-1-metil-4-nitro-1*H*-indazol**



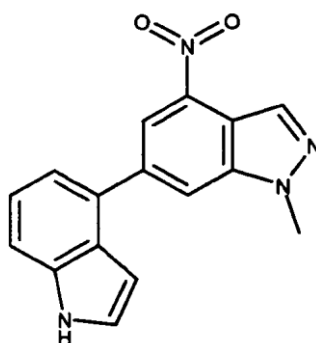
- 25 Se disolvió 6-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (disponible en Sinova, 1,05 g, 4,13 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (191 mg, 7,57 mmol) en porciones, dejando que cesara la evolución del gas antes de añadir la siguiente porción. Se dejó esto bajo nitrógeno, agitando a 0°C durante

- 15 min. Se añadió yodometano (0,298 ml, 4,78 mmol) en THF (5 ml) en gotas a la reacción, lavando con más THF (5 ml). Después, se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 5 h, luego se dividió entre acetato de etilo y agua, lavando el agua con acetato de etilo (x 3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 0-25% en ciclohexano, dando el compuesto del título (388 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,08$ , sin ionización. RMN de  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  ppm 8,61 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,20 (1H, s), 4,15 (3H, s).

**Compuesto intermedio 8**

- 10 **6-(1*H*-Indol-4-il)-1-metil-4-nitro-1*H*-indazol**

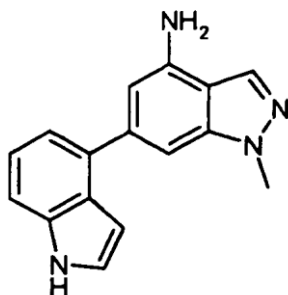


- 15 Se trataron 6-bromo-1-metil-4-nitro-1*H*-indazol (100 mg, 0,39 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0,04 mmol) y ácido 1*H*-indol-4-il-borónico (94 mg, 0,59 mmol) con una mezcla 4:1 de propan-2-ol y una solución saturada de bicarbonato sódico (3 ml), y se calentó la reacción en un microondas a 150°C durante 10 min. Se añadió acetato de etilo, se retiró un sólido por filtración y se dividió el filtrado entre acetato de etilo y agua. Se lavó el agua dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en ciclohexano. Se combinaron y se evaporaron las fracciones apropiadas, dando el compuesto del título (49 mg) en forma de un sólido de color naranja.

- 20 CL-EM (Procedimiento A)  $T_r = 3,42$  min,  $MH^+ = 293$ .

**Compuesto intermedio 9**

- 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-amina**

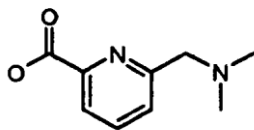


- 25 Se disolvió 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-metil-4-nitro-1*H*-indazol (49 mg, 0,17 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y se trató con Pd al 10%/C (5 mg), luego se agitó bajo hidrógeno durante 2 h antes de agitar bajo nitrógeno durante el fin de semana. Se filtró la reacción a través de un cartucho de Celite, lavando con acetato de etilo, luego se evaporó hasta la sequedad, dando el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido de color gris.

CL-EM (Procedimiento A)  $T_r = 2,82$  min,  $MH^+ = 263$ .

**Compuesto intermedio 10**

- 30 **Ácido 6-[(dimetilamino)metil]-2-piridincarboxílico**

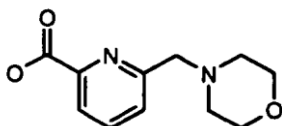


5 A una solución de ácido 6-formil-2-piridincarboxílico (disponible en Chemstep Product List, 250 mg, 1,65 mmol) en diclorometano (4,6 ml), se añadió dimetilamina (solución 2M en THF, 2,17 ml, 4,34 mmol) y ácido acético (0,083 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (459 mg, 2,17 mmol) y se agitó la mezcla durante una noche. Se desactivó la mezcla de reacción mediante la adición de unas gotas de metanol. Se cargó la mezcla sobre un cartucho de EFS de aminopropilo (5 g), pre-eluyendo con diclorometano, que se eluyó con diclorometano seguido de metanol. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron al vacío. Se recogió el producto en bruto en solución de hidróxido sódico (2M, 25 ml) y se lavó con diclorometano (2 x 25 ml). Se acidificó la capa acuosa a un pH 7 usando ácido clorhídrico (5M) y se concentró al vacío hasta aproximadamente 25 ml. Se cargó la solución sobre un cartucho Oasis (6 g) previamente eluido con metanol (1 volumen) seguido de agua (1 volumen). Se eluyó el cartucho con agua (1 volumen) seguido de metanol. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron, dando el compuesto del título (85 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,25$  min,  $MH^+ = 181$ .

#### Compuesto intermedio 11

##### 15 **Ácido 6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxílico**

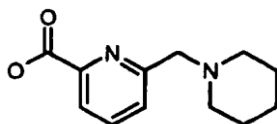


20 A una solución de ácido 6-formil-2-piridincarboxílico (disponible en Chemstep Product List, 250 mg, 1,65 mmol) en diclorometano (6,8 ml), se añadió morfolina (0,377 ml, 4,31 mmol) y ácido acético (0,083 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (459 mg, 2,17 mmol) y se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción en bruto con diclorometano (10 ml) y se añadió metanol hasta que se observó una solución transparente. Se cargó la mezcla sobre un cartucho de aminopropilo (5 g) pre-eluido con diclorometano. Se eluyó el cartucho con diclorometano seguido de metanol y se combinaron las fracciones que contenían producto y se soplaron hasta la sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Se recogió el producto en bruto en solución de hidróxido sódico (2M, 25 ml) y se lavó con diclorometano (2 x 25 ml). Se acidificó la capa acuosa a un pH 7 usando ácido clorhídrico (5M) y se concentró al vacío hasta aproximadamente 25 ml. Se cargó la solución sobre un cartucho Oasis (6 g) previamente eluido con metanol (1 volumen) seguido de agua (1 volumen). Se eluyó el cartucho con agua (1 volumen) seguido de metanol. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron, dando el compuesto del título (129 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,26$  min,  $MH^+ = 223$ .

#### 30 Compuesto intermedio 12

##### **Ácido 6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxílico**

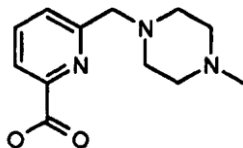


35 A una solución de ácido 6-formil-2-piridincarboxílico (disponible en Chemstep Product List, 250 mg, 1,65 mmol) en diclorometano (5,8 ml), se añadió piperidina (0,428 ml, 4,33 mmol) y ácido acético (0,083 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (459 mg, 2,17 mmol) y se agitó la mezcla durante 45 min. Se cargó la mezcla sobre un cartucho de aminopropilo (5 g) pre-eluido con diclorometano. Se eluyó el cartucho con diclorometano y metanol, y se combinaron las fracciones que contenían producto y se soplaron hasta la sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Se recogió el producto en bruto en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con solución de hidróxido sódico (2M, 3 x 25 ml). Se acidificó la capa acuosa a un pH 6 usando ácido clorhídrico (5M) y se concentró al vacío hasta aproximadamente 25 ml. Se cargó la solución sobre un cartucho Oasis (6 g) previamente eluido con metanol (1 volumen) seguido de agua (1 volumen). Se eluyó el cartucho con agua (1 volumen) seguido de metanol. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron, dando el compuesto del título (376 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,44$  min,  $MH^+ = 221$ .

**Compuesto intermedio 13**

**Ácido 6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-piridincarboxílico**

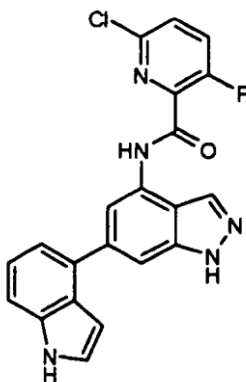


- 5 A una solución de ácido 6-formil-2-piridincarboxílico [Chemstep Product List] (0,25 g) en diclorometano (6,8 ml), se  
añadió 1-metilpiperazina (0,481 ml) y ácido acético (0,083 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante  
15 min, luego se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,459 g) y se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la  
mezcla de reacción en bruto con diclorometano (60 ml) y se añadió metanol hasta que se observó una solución  
10 transparente. Se cargó la mezcla sobre un cartucho de EFS de aminopropilo (5 g) pre-eluido con diclorometano. Se  
eluyó el cartucho con diclorometano y metanol, y se combinaron las fracciones que contenían producto y se soplaron  
hasta la sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Se recogió el producto en bruto en diclorometano (2 x 25 ml) y se  
lavó con solución de hidróxido sódico 2M (25 ml). Se acidificó la capa acuosa a un pH 7 usando ácido clorhídrico 5N y  
se concentró al vacío hasta aproximadamente 25 ml. Se cargó la solución sobre un cartucho Oasis (6 g) eluyendo con  
15 agua (un volumen) y metanol. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron, dando el compuesto  
del título (0,171 g).

CL-EM (Procedimiento B):  $m/z$  236 [ $MH^+$ ],  $T_r = 0,25$  min.

**Compuesto intermedio 14**

**6-Cloro-3-fluoro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

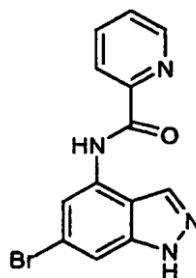


- 20 A una solución de ácido 6-fluoro-3-cloro-2-piridincarboxílico (disponible en Asymchem Laboratories, 848 mg,  
4,83 mmol) en DMF (15 ml), se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio  
(1838 mg, 4,84 mmol) y DIPEA (2,53 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió  
6-(1H-indo)-4-il)-1H-indazol-4-amina (600 mg, 2,42 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h.  
25 Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta 5 ml que se añadieron a 2 cartuchos de aminopropilo de 50 g que  
habían sido previamente acondicionados con metanol. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante  
2 h antes de ser eluída con metanol. Se concentró la mezcla al vacío y se formó un precipitado, que se recogió por  
filtración, dando el compuesto del título (531 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,02$  min,  $MH^+ = 406$ .

**Compuesto intermedio 15**

- 30 **N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida**

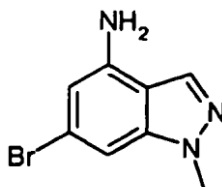


5 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 6-bromo-1*H*-indazol-4-amina (disponible en Sinova, 100 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-piridincarbonilo (disponible en Apollo, 100 mg, 0,71 mmol), DIPEA (0,164 ml) en DCM (10 min). Se concentró la mezcla de reacción al vacío. La purificación mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B) dio, tras la evaporación de los disolventes, el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,97$  min,  $MH^+ = 318$ .

### **Compuesto intermedio 16**

#### **6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-amina**

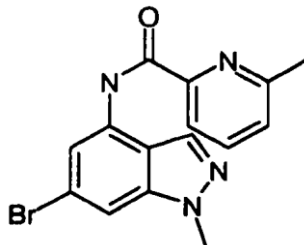


10 Se disolvió 6-bromo-1*H*-indazol-4-amina (disponible en Sinova, 300 mg, 1,42 mmol) en THF (7,5 ml), y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Luego se añadió lentamente hidruro de sodio (62 mg, 1,56 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 minutos, luego se añadió yoduro de metilo (221 mg, 1,56 mmol) y se siguió agitando a 0°C durante 3 h. Se detuvo la mezcla de reacción mediante la adición lenta de metanol (2 ml), luego de agua (10 ml), después se extrajo en acetato de etilo y se concentró la capa orgánica al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (48 g).

CL-EM (Procedimiento B):  $T_r = 0,91$  min,  $MH^+ = 227$ .

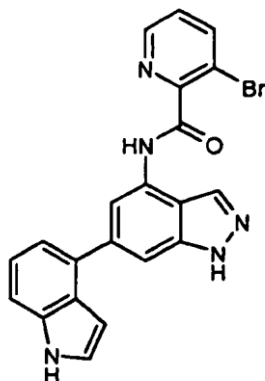
### **Compuesto intermedio 17**

#### **20 *N*-(6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-6-metil-2-piridincarboxamida**



25 Se disolvieron ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (74 mg, 0,54 mmol) y HATU (250 mg, 0,65 mmol) en DMF (4 ml) y luego se añadió DIPEA (0,23 ml). Se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 30 minutos. Después se añadió 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-amina (135 mg, 0,60 mmol) y se continuó agitando bajo nitrógeno durante una noche. La adición de agua fue seguida por la extracción de la mezcla resultante con DCM (2 x 10 ml). Se combinaron y se concentraron al vacío los extractos orgánicos, luego se purificó el residuo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en DCM. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (120 mg).

CL-EM (Procedimiento B):  $T_r = 1,24$  min,  $MH^+ = 346$ .

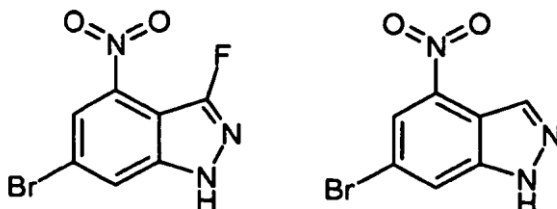
**Compuesto intermedio 18****3-Bromo-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

5 A una solución de ácido 3-bromo-2-piridincarboxílico (disponible en Fluorochem Ltd, 0,81 g, 4,03 mmol) en DMF (10 ml), se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,53 g, 4,03 mmol) y DIPEA (2,11 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, luego se añadió 6-(1*H*-indo-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (0,5 mg, 2,01 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta 5 ml que se añadieron a 2 cartuchos de aminopropilo de 50 g que habían sido  
10 previamente acondicionados con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 2 h antes de ser eluída con MeOH. Luego, se retiró el disolvente al vacío, dando un aceite de color marrón que se introdujo en el horno de vacío durante una noche. Se añadió DCM al aceite y se formó un precipitado que se recogió por filtración, dando el compuesto del título (0,58 g) en forma de un sólido de color crema.

CL/EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,00$  min,  $m/z$  433 [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto intermedio 19**

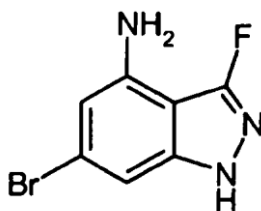
15 **6-Bromo-3-fluoro-4-nitro-1*H*-indazol : 6-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (3:2)**



20 Se cargó un vial para microondas con 6-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (disponible en Sinova) (363 mg) y ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (691 mg) seguido de acetonitrilo (5 ml) y ácido acético (1 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó bajo radiación de microondas a 100°C durante dos periodos de 30 min, luego a 150°C durante dos periodos de 30 min. Se evaporó la solución hasta la sequedad, se disolvió en cloroformo (~10 ml) y se cargó sobre un cartucho de sílice de 20 g, que se eluyó sobre el Flashmaster 2 con un gradiente de acetato de etilo al 0 a 100% en ciclohexano durante 60 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se soplaron hasta la sequedad, dando el compuesto del título (187 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

CL/EM:  $T_r = 1,02$  min  $m/z$  258 [MH]<sup>+</sup> y 0,98 min  $m/z$  240, [MH]<sup>+</sup>. Procedimiento B

**Compuesto intermedio 20****6-Bromo-3-fluoro-1*H*-indazol-4-amina**

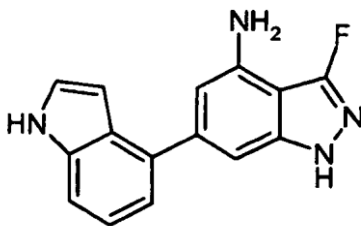


Se disolvió en metanol (6 ml) y agua (1,2 ml) una mezcla de 6-bromo-3-fluoro-4-nitro-1*H*-indazol y 6-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (3:2) (187 mg), y se trató con ditionato sódico (519 mg). Se agitó la solución durante 2 h a 20°C y luego se dejó reposar durante 3 días. Después se trató esta solución con ditionato sódico (438 mg) y se agitó a 20°C durante 20 h. Se filtró la solución a través de un tubo filtrante, se lavó el residuo con metanol (5 ml), después se evaporaron los filtrados combinados hasta la sequedad, dando un sólido de color amarillo. Se trató esto con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), y se disolvió el sólido. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato sódico, se filtró y luego se evaporó, dando un sólido de color amarillo pálido. Se trató este sólido con DCM (5 ml), metanol (5 ml) y acetato de etilo (10 ml), pero parte del sólido blanco no se disolvió. Se extrajo el sobrenadante con una pipeta, luego se sopló hasta la sequedad, dando un sólido de color amarillo que se disolvió en metanol:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante CLAR preparativa dirigida por masas (Procedimiento A). Se destiló el residuo azeotrópicamente con metanol (5 ml), dando el compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido de color blanco.

CL/EM  $T_r = 2,83$  min  $m/z$  228 [MH]. Procedimiento A

#### Compuesto intermedio 21

15 **3-Fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina**



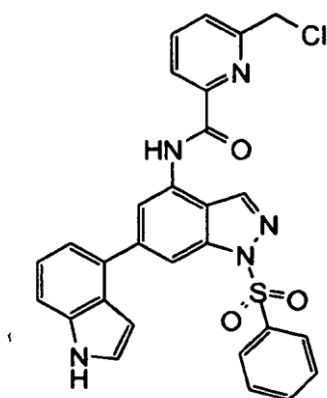
A un vial de microondas con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (24 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno-dicloropaladio (II) (3 mg) a 20°C, se añadió una solución de 6-bromo-3-fluoro-1*H*-indazol-4-amina (19 mg) en 1,4-dioxano (0,75 ml) seguido de agua (0,5 ml) y carbonato sódico acuoso (2M, 0,124 ml). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó bajo radiación de microondas a 150°C durante 15 min. Tras un periodo de refrigeración, se cargó la solución negra sobre un cartucho de sílice de 500 mg que luego se eluyó con metanol (4 volúmenes de columna). Se sopló el eluyente hasta la sequedad, se volvió a disolver en metanol (3 ml), se filtró y se sopló hasta la sequedad, dando el compuesto del título (67 mg) en forma de una película marrón.

25 CL/EM  $T_r = 2,99$  min  $m/z$  267 [MH+]. Procedimiento A

#### Compuesto intermedio 22

**6-(Clorometil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**





A una solución de ácido 6-(hidroximetil)-2-piridincarboxílico (500 mg, 3,27 mmol) en cloroformo (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,1 ml), se añadió cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol), y se calentó la mezcla a 65°C durante 1 h. Se retiró el disolvente al vacío y se destiló el residuo azeotrópicamente con cloroformo (5 ml), después se secó sobre una línea de alto vacío durante 30 min, proporcionando un aceite de color naranja (650 mg), que se supuso que era cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo. A una solución de 6-(1*H*-indo)-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-amina (1,37 g, 3,53 mmol) en cloroformo (30 ml) a 0°C, se añadió DIPEA (1,232 ml, 7,05 mmol). Se añadió cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo en bruto (1,519 g, en bruto) en cloroformo (15 ml) en gotas y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (50 ml), separando las capas con una frita hidrófoba. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en DCM (5 ml) y se añadió encima de 2 cartuchos de EFS de sílice de 100 g. Se eluyó un cartucho con EtOAc al 0-100%/ciclohexano durante 60 min sobre el FlashMaster II. Se concentraron las fracciones que contenían producto. Se disolvió el sólido resultante en DCM/MeOH (1:1) y se cargó sobre un cartucho de aminopropilo de 20 g que había sido previamente acondicionado con MeOH. Se eluyó luego el cartucho con DCM/MeOH (1:1) y se sopló la fracción obtenida bajo una corriente de nitrógeno. Se retiró el disolvente al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido rosa (487 mg). Se eluyó el segundo cartucho con EtOAc al 0-100%/ciclohexano durante 60 min sobre el FlashMaster II. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron, dando una porción más del compuesto del título en forma de un sólido rosa (449 mg).

CL-EM (Procedimiento C):  $T_r = 1,31$  min,  $MH^+ = 542$ .

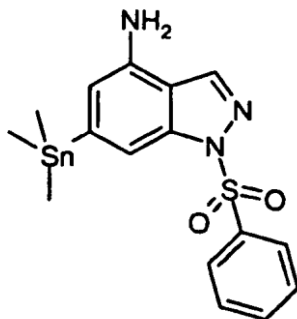
## 20 Compuesto intermedio 23

### 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-amina



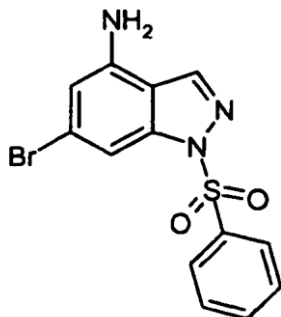
se dividieron en partes iguales 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-amina (3 g, 8,52 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (2,28 g, 9,37 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,623 g, 0,852 mmol) y carbonato sódico (2,71 g, 25,6 mmol) entre 2 viales de microondas, cada uno disuelto en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (8 ml). Se calentaron los viales en el microondas a 110°C durante 15 min, luego se dejaron enfriar. Se combinaron las mezclas y se filtraron a través de Celite, lavando con EtOAc. Se repartió la mezcla resultante entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con más EtOAc (2 x 50 ml), y se combinaron los extractos orgánicos y se retiró el disolvente al vacío. Se preabsorbió el residuo (4,6 g) sobre sílice, que se añadió sobre 2 cartuchos EFS de sílice de 100 g. Se fueron eluyendo estos con EtOAc al 0-100%/ciclohexano durante 60 min en el FlashMaster II. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se retiró el disolvente al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (920 mg).

CL-EM (Procedimiento C):  $T_r = 1,04$  min,  $MH^+ = 389$ .

**Compuesto intermedio 24****1-(Fenilsulfonyl)-6-(trimetilestanil)-1*H*-indazol-4-amina**

5 Se calentó bajo radiación de microondas a 120°C durante 1 h una mezcla de 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-amina (1,3 g), hexametildiestaño (2,4 g), trietilamina (1 ml) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,2 g) en tolueno (15 ml). Se aplicó la reacción a un cartucho de sílice usando petróleo ligero a 40-60°C como eluyente. Se cambió éste a éter/petróleo ligero a 40-60°C. Se evaporaron las fracciones apropiadas, dando el compuesto del título (1,2 g).

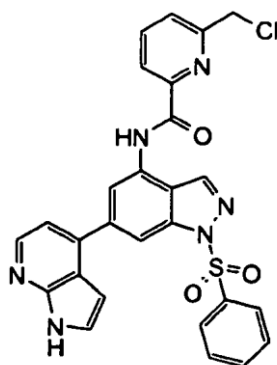
CL-EM (Procedimiento C) T<sub>r</sub> = 3,3 min; MH<sup>+</sup> 438.

10 **Compuesto intermedio 25****6-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-amina**

15 Se disolvió 6-Bromo-1*H*-indazol-4-amina (5 g) en DMF (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,94 g) en porciones y se dejó la reacción bajo un baño de hielo durante 30 min. Se añadió cloruro de bencenosulfonyl (3 ml) en DMF (5 ml) lentamente durante 15 minutos y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y se agitó la reacción durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo (120 ml) y se separó el agua, se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de litio al 7,5% (ac.) (50 ml x 2), luego con agua (50 ml) antes de separarlos y pasarlos a través de una frita hidrófoba. Se evaporó el acetato de etilo y se pasó el residuo a través de un cartucho de sílice, eluyendo con DCM (aprox. 300 ml) seguido de éter dietílico (aprox. 400 ml). Se combinaron las fracciones puras que contenían producto y se evaporaron hasta la sequedad, dando el compuesto del título (5,9 g).

CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,12 min, MH<sup>+</sup> 354.

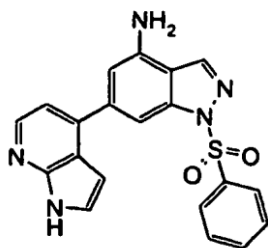
**Compuesto intermedio 26****6-(Clorometil)-*N*-[1-(fenilsulfonyl)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**



A una solución de ácido 6-(hidroximetil)-2-piridincarboxílico (500 mg, 3,27 mmol) en cloroformo (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,1 ml), se añadió cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol), y se calentó la mezcla a 65°C durante 1 h. Se retiró el disolvente al vacío y se destiló el residuo azeotrópicamente con cloroformo (5 ml), después se secó sobre una línea de alto vacío durante 30 min, proporcionando un aceite de color naranja (650 mg), que se supuso que era cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo. A una solución de 1-(fenilsulfonyl)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (1,63 g, 4,19 mmol) en cloroformo (25 ml) a 0°C, se añadió DIPEA (1,462 ml, 8,37 mmol). Se añadió cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo (1,193 g, 6,28 mmol) en cloroformo (20 ml) en gotas y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min. Se añadió otra parte más de cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo (1,193 g, 6,28 mmol) en cloroformo (20 ml), y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min, después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se detuvo la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). Se retiró el disolvente al vacío, dando un sólido de color naranja. La trituración con DCM proporcionó el compuesto del título (370 mg). Se concentró el filtrado de la trituración al vacío hasta un volumen de 5 ml y después se añadió encima de 2 cartuchos de EFS de sílice de 100 g. Se fueron eluyendo los cartuchos con un gradiente de EtOAc al 0-100%/DCM durante 60 min en el FlashMaster II. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se retiró el disolvente al vacío, dando una parte más del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (530 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,19$  min,  $MH^+ = 543$ .

### Compuesto intermedio 27

#### 1-(Fenilsulfonyl)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-amina

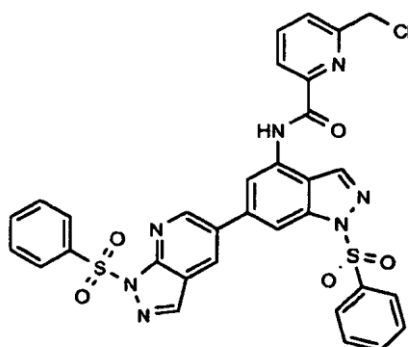


Se repartieron 1-(fenilsulfonyl)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-indazol-4-amina (2 g, 4,84 mmol), 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,953 g, 4,84 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,708 g, 0,968 mmol) y fosfato de tripotasio (3,08 g, 14,52 mmol) entre 2 viales de microondas, y se disolvieron en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (8,00 ml), 12 ml de dioxano y 4 ml de agua en cada vial. Se calentaron las mezclas en el microondas a 80°C durante 20 min. Se retiró el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). Se recogió la capa orgánica usando una frita hidrófoba y se retiró el disolvente al vacío. Se añadió DCM para disolver el residuo en bruto, pero se produjo una suspensión. Se retiró el sólido amarillo mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante 30 min, proporcionando el compuesto del título (919 mg). Se concentró el filtrado al vacío y se disolvió en DCM, después se colocó sobre cartuchos de EFS de sílice de 50 g. Se eluyó esto con EtOAc al 0-100%/DCM durante 60 min en el FlashMaster II. Se combinaron las fracciones que contenían el producto, dando una parte más del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,89$  min,  $MH^+ = 390$ .

### Compuesto intermedio 28

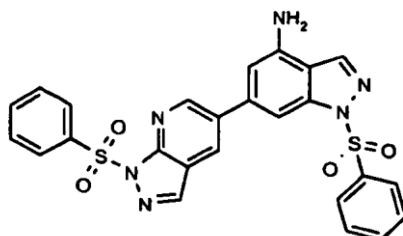
6-(Clorometil)-*N*-{1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]-1*H*-indazol-4-il}-2-piridin-carboxamida



- A una solución de ácido 6-(hidroximetil)-2-piridincarboxílico (500 mg, 3,27 mmol) en cloroformo (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,1 ml), se añadió cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol), y se calentó la mezcla a 65°C durante 1 h. Se retiró el disolvente al vacío y se destiló el residuo azeotrópicamente con cloroformo (5 ml), después se secó sobre una línea de alto vacío durante 30 min, proporcionando un aceite de color naranja (650 mg), que se supuso que era cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato. A una solución de 1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]-1*H*-indazol-4-amina (581 mg, 1,095 mmol) en cloroformo (5 ml) a 0°C, se añadió DIPEA (0,383 ml, 2,190 mmol). Se añadió cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarboxilato (330 g, 1,737 mmol) en cloroformo (5 ml) en gotas y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. Se añadió agua (10 ml) para detener la reacción y se extrajo la mezcla con DCM (2 x 20 ml), separando las capas con una frita hidrófoba. Se retiró el disolvente al vacío, dando un sólido de color marrón que se trituró con éter (5 ml). Se retiró el sólido de color crema resultante mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante 30 min, proporcionando el compuesto del título (658 mg).
- CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,35$  min,  $MH^+ = 684$ .

#### Compuesto intermedio 29

#### **1-(Fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]-1*H*-indazol-4-amina**

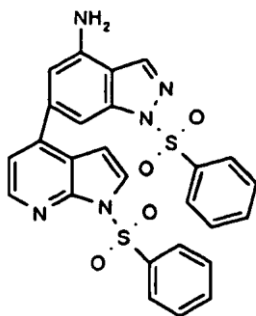


- Se dividieron 1-(fenil)sulfonyl)-6-(4,4,6,6-tetrametil)-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-indazol-4-amina (1,5 g, 3,63 mmol), 5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (1,350 g, 3,99 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,531 g, 0,726 mmol) y fosfato de tripotasio (2,311 g, 10,89 mmol) en 2 viales de microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (18 ml) y agua (6 ml), 9 ml de dioxano y 3 ml de agua en cada uno. Se calentó cada vial a 100°C durante 10 min en el microondas. Se retiró el disolvente al vacío y se repartió el residuo entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). Se recogió la capa orgánica usando una frita hidrófoba y se retiró el disolvente al vacío. Se recogió el residuo en DCM (4 ml) y se colocó sobre 2 cartuchos de EFS de sílice de 70 g. A continuación, se eluyeron estos con EtOAc al 0-100%/DCM durante 40 min. Se combinaron las fracciones que contenían el producto, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (581 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,15$  min,  $MH^+ = 531$ .

#### Compuesto intermedio 30

- 1-(Fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-indazol-4-amina**

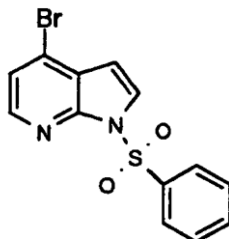


5 Se añadieron 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,546 g, 4,59 mmol), 1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-amina (2 g, 4,59 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,265 g, 0,229 mmol) a N,N-dimetilformamida (30 ml) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 100°C durante 2 días, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna sobre sílice (70 g) eluyendo con amoníaco y metanol en DCM, luego se volvió a usar el equipo de Companion technology y se eluyó con un gradiente de MeCN del 30 al 85% (+TFA al 0,1%)/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se retiró el disolvente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (663 mg).

10 CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,17 min, MH<sup>+</sup> = 530.

### Compuesto intermedio 31

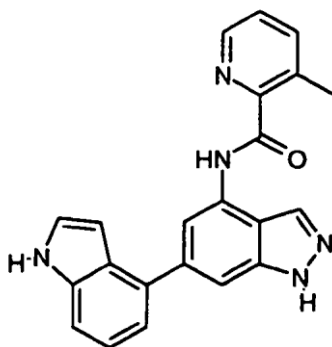
#### 4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina



15 Se añadieron 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2 g, 10,15 mmol) e hidruro sódico (0,406 g, 10,15 mmol) a N,N-dimetilformamida (30 ml) con agitación y bajo nitrógeno. Después de 15 minutos, se enfrió la reacción en un baño de hielo y se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,295 ml, 10,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 30 min y luego se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) y se recogió el precipitado mediante filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (4,8 g). CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,19 min, MH<sup>+</sup> = 339.

20 **Ejemplo 1**

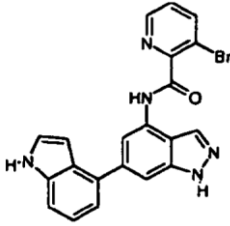
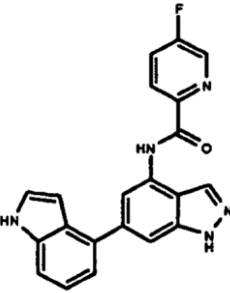
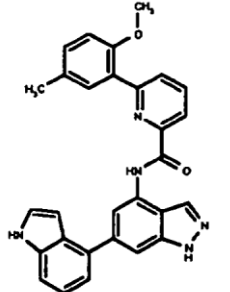
#### N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida



Se trató ácido 3-metil-2-piridincarboxílico (11 mg, 0,08 mmol) en DMF (0,20 ml) con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (27 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,20 ml) y DIPEA (0,030 ml). Se agitó

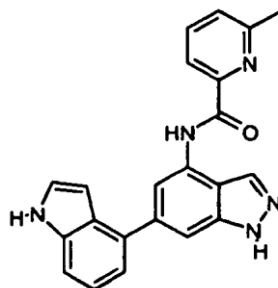
5 la mezcla de reacción durante cinco minutos, luego se trató con 6-(1*H*-Indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (20 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,20 ml). Se agitó la mezcla de reacción, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío y se volvió a disolver el producto en metanol (1 ml), luego se dispuso sobre un cartucho de SCC (1 g) que había sido previamente aclarado con metanol. Tras 1 h, se eluyó el cartucho con amoníaco en metanol (2*M*, 2 x 3 ml). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se secaron y luego se volvieron a purificar mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento D). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron, dando el compuesto del título (5,5 mg) en forma de una goma de color amarillo pálido. CL-EM (Procedimiento A)  $T_r = 3,38$  min,  $MH^+ = 368$ .

10 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Número de ejemplo	Nombre	Estructura	Precursor	$T_r$ (min) de CL-EM	$MH^+$
2	3-bromo- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		Ácido 3-bromo-2-piridincarboxílico	3,20 (Procedimiento A)	434
3	5-fluoro- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		Ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico (disponible en Apollo); purificación mediante CLAR PADM (Procedimiento C)	1,02 (Procedimiento B)	372
4	<i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-2-piridincarboxamida		Ácido 6-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-2-piridincarboxílico  (preparado como en el documento WO2001089457) Purificación mediante CLAR de PADM (Procedimiento C)	1,27 (Procedimiento B)	474

(Continuación)

Número de ejemplo	Nombre	Estructura	Precursor	T <sub>r</sub> (min) de CL-EM	MH <sup>+</sup>
5	N-[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-(metiloxi)-2-piridincarboxamida		Ácido 6-(metiloxi)-2-piridin-carboxílico; Purificación mediante CLAR PADM (Procedimiento C)	1,08 (Procedimiento B)	384

**Ejemplo 6****N-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida**

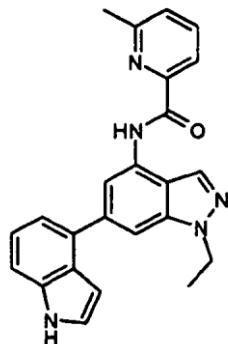
5

Se trató ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (8 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,20 ml) con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (27 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,20 ml) y DIPEA (0,030 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante cinco minutos, luego se trató con 6-(1*H*-Indol-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (20 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente y se volvió a disolver el producto en metanol (1 ml), luego se aplicó sobre un cartucho de SCC (1 g) que había sido previamente aclarado con metanol. Tras 1 h, se eluyó el cartucho con amoníaco en metanol (2M, 2 x 3 ml). Se combinaron las fracciones que contenían producto, se secaron y luego se volvieron a purificar mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento D). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron, dando el compuesto del título (6,6 mg) en forma de una goma de color marrón pálido. CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,06 min, MH<sup>+</sup> = 368.

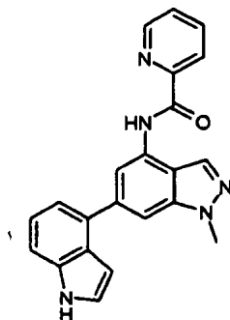
15

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Número de ejemplo	Nombre	Estructura	Ácido precursor	T <sub>r</sub> (min) de CL-EM	MH <sup>+</sup>
7	3,5-difluoro-N-[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida		Ácido 3,5-difluoro-2-piridin-carboxílico	0,99	390

**Ejemplo 8*****N*-[1-Etil-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida**

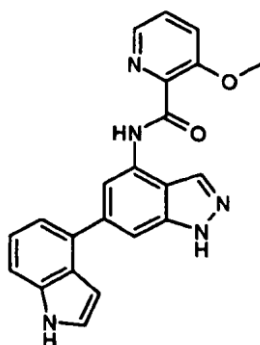
- 5 Se combinaron *N*-(6-bromo-1-etil-1*H*-indazol-4-il)-6-metil-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,14 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (disponible en FrontierScientific, 38 mg, 0,17 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23 mg), carbonato sódico acuoso (2M, 0,272 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) y se calentaron a 150°C durante 10 min en condiciones de microondas. Se extrajo la reacción en DCM (2 x 20 ml) y se evaporaron las capas orgánicas combinadas hasta la sequedad, antes de la purificación mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B). Se evaporaron las fracciones puras, dando el compuesto del título (25 mg).
- 10 CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,25 min, MH<sup>+</sup> = 396.

**Ejemplo 9*****N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

- 15 Se disolvió 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-amina (70 mg, 0,27 mmol) en DCM (3 ml) y se trató con DIPEA (0,145 ml). Se añadió clorhidrato de cloruro de 2-piridincarbonilo (59,5 ml, 0,34 mmol) y se agitó la reacción durante 5 h. Se añadió MeOH (2 ml) y se agitó la reacción durante una noche. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con DCM/Metanol (1:1, 2 ml), luego se evaporó hasta la sequedad. Se disolvió el producto en DMSO (2 ml) y se purificó mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se secaron, dando el compuesto del título (23 mg).
- 20 CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,07 min, MH<sup>+</sup> = 368.

**Ejemplo 10*****N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(metiloxi)-2-piridincarboxamida**

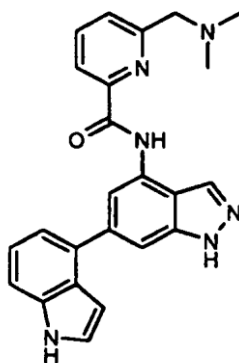




5 Se agitaron ácido 3-(metiloxi)-2-piridincarboxílico (disponible en Milestone PharmTech, 123 mg, 0,81 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (306 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (0,422 ml) en DMF (2 ml) durante 30 min bajo nitrógeno. Se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (100 mg, 0,40 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se cargó la reacción sobre una columna de aminopropilo y se dejó durante 3 h, antes de eluir con MeOH al 10% en DCM. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B). Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (49 mg).  
CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,90$  min,  $MH^+ = 384$ .

#### 10 Ejemplo 11

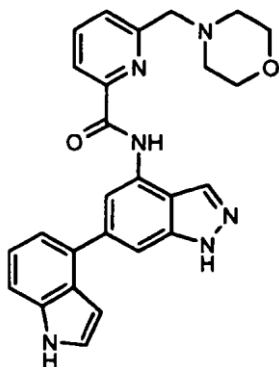
##### 6-[(Dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



15 Se trató una solución de ácido 6-[(dimetilamino)metil]-2-piridincarboxílico (27 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,0008 ml) con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (72 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,052 ml). Tras 5 minutos, se añadió la solución resultante a 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (33 mg, 0,10 mmol). Tras agitar durante 90 min a temperatura ambiente, se trató la mezcla con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se pasaron los extractos a través de una frita hidrófoba, se combinaron y se evaporó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el residuo en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico (2M, 0,080 ml). Se evaporaron los disolventes bajo una corriente de nitrógeno,  
20 dando un producto en bruto que se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto puro en una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido pálido.  
CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,76$  min,  $MH^+ = 411$ .

#### Ejemplo 12

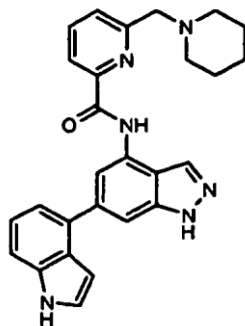
##### 25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida



Se trató una solución de ácido 6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxílico (33 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,8 ml) con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (72 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,052 ml). Tras 5 minutos, se añadió la solución resultante a 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*)-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (33 mg, 0,10 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, luego se dejó reposar durante 2 h. Se trató la reacción con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se pasaron los extractos a través de una frita hidrófoba, se combinaron y se evaporó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el residuo en metanol (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico (2 M, 0,080 ml). Tras aproximadamente 1 hora, se evaporó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando un producto en bruto que se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B). Se evaporaron las fracciones que contenían el producto puro bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (11 mg) en forma de un sólido pálido. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,77$  min,  $MH^+ = 453$ .

### Ejemplo 13

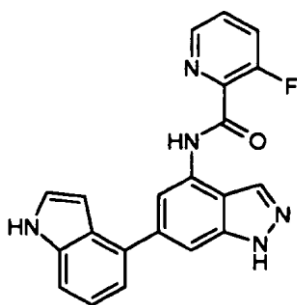
#### *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida



A una solución de ácido 6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxílico (33 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,6 ml), se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (57 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,052 ml), y se agitó la mezcla durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió 6-(1*H*-Indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (33 mg, 0,10 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 h y luego durante una noche. Después, se trató la mezcla con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se pasaron los extractos a través de una frita hidrófoba y se soplaron hasta la sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el residuo en bruto en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico (5M, 2-3 gotas). Se agitó la solución durante 2 h, luego se sopló hasta la sequedad en una corriente de nitrógeno, después se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título (17 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,82$  min,  $MH^+ = 451$ .

### Ejemplo 14

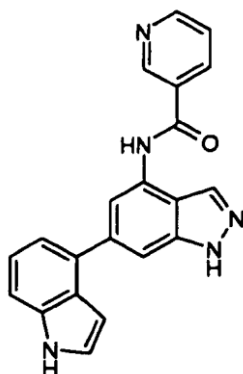
#### 3-Fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



5 A ácido 3-fluoro-2-piridincarboxílico (disponible en Fluorochem, 63 mg, 0,44 mmol), se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (172 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,106 ml) y DMF (1 ml). Se agitó la reacción durante 20 min a 25°C. Se añadió 6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) y se agitó la  
 10 reacción durante 20 h más a 25°C. Se secó el disolvente en una corriente de nitrógeno, dando el compuesto en bruto. Se cargó esta muestra en DMF en un cartucho de aminopropilo (5 g) y tras reposar durante 3 h, se lavó la columna con metanol al 10% en diclorometano. Se combinaron las fracciones apropiadas y se secaron bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (23 mg).  
 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,94$  min,  $MH^+ = 372$ .

### Ejemplo 15

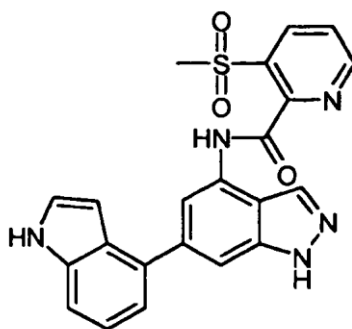
#### N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida



15 Se trató una mezcla de 6-(1H-indol-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (50 mg, 0,15 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (63 mg, 0,17 mmol) y ácido 3-piridincarboxílico (20 mg, 0,16 mmol) con DMF (2 ml) y DIPEA (0,052 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 67,5 horas, luego se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en metanol (3 ml). Se trató esto con resina macroporosa de ácido *p*-toluenosulfónico (carga de 1,43 mmol/g, 316 mg, 0,45 mmol), se agitó durante aproximadamente 2 horas y después, durante una noche, y luego se trató con solución de amoníaco (0,88, 0,30 ml).  
 20 Se agitó la mezcla durante 5 min, luego se filtró la resina y se evaporó el filtrado (se sopló hacia abajo). Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B). Se evaporó una fracción, dando el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color amarillo.  
 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,85$  min,  $MH^+ = 354$ .

### Ejemplo 16

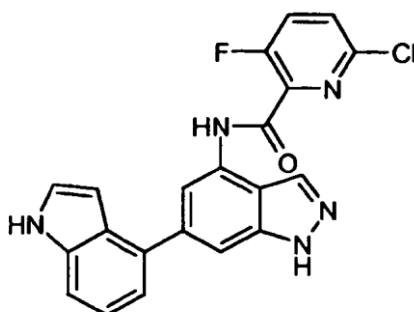
25 **N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-3-(metilsulfonyl)-2-piridincarboxamida**



5 A ácido 3-(metilsulfonyl)-2-piridincarboxílico (que se puede preparar según lo descrito por Blank, Benjamin; DiTullio, Nicholas W.; Owings, Franklin F.; Deviney, Linda; Miao, Clara K.; Saunders, Harry L. *Journal of Medicinal Chemistry* (1977), 20(4), 572-576,) (89 mg, 0,44 mmol), se añadió hexafluorofosfato de  
 10 O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (172 mg, 0,45 mmol), DIPEA (0,106 ml) y DMF (1 ml). Se agitó la reacción durante 20 min a 25°C. Se añadió 6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) y se agitó la reacción durante 20 h más a 25°C. Se secó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto en bruto. Se cargó esta muestra en DMF en un cartucho de aminopropilo (5 g) y tras reposar durante 3 h, se lavó la columna con metanol al 10% en diclorometano. Se combinaron las fracciones apropiadas y se secaron bajo una corriente de nitrógeno, dando el producto en bruto que se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B). Se secó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (29 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,86$  min,  $MH^+ = 432$ .

#### Ejemplo 17

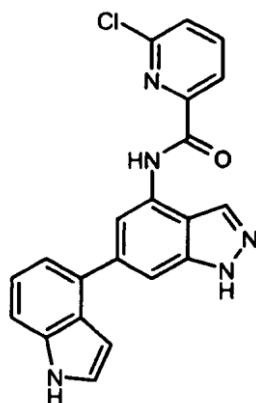
##### 6-Cloro-3-fluoro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



15 Se disolvieron ácido 6-cloro-3-fluoro-2-piridincarboxílico (disponible en Asymchem, 848 mg, 4,83 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,3,3-tetrametiluronio (1.838 mg, 4,83 mmol) en DMF (15 ml) y se añadió DIPEA (2,53 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió  
 20 6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (600 mg, 2,42 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h. Se retiró parte del disolvente al vacío, dando -5 ml que se añadieron a 2 cartuchos de aminopropilo de 50 g que habían sido previamente acondicionados con metanol. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 2 h antes de ser eluída con metanol. Se retiró parte del disolvente al vacío y se produjo un precipitado amarillo que se retiró mediante filtración, dando el compuesto del título (531 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,02$  min,  $MH^+ = 406$ .

#### 25 Ejemplo 18

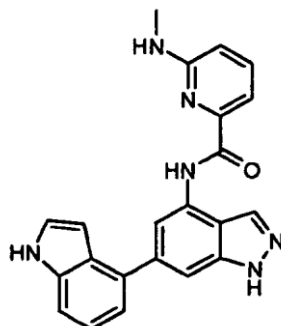
##### 6-Cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



Se disolvieron ácido 6-cloro-2-piridincarboxílico (disponible en Fluorochem, 2.540 mg, 16,1 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (6.130 mg, 16,1 mmol) en DMF (40 ml), y se añadió DIPEA (8,44 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (2.000 mg, 8,06 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta 15 ml que se añadieron a 4 cartuchos de aminopropilo de 50 g que habían sido previamente acondicionados con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 3 h antes de ser eluída con MeOH. Se combinaron las fracciones y se retiró el disolvente al vacío, dando un aceite de color marrón que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2 cartuchos de 100 g) eluyendo con MeOH al 0-25% en diclorometano durante 40 min. Se combinaron las fracciones apropiadas y se retiró el disolvente al vacío, dando el compuesto del título (809 mg) en forma de un sólido de color naranja. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,07$  min,  $MH^+ = 388$ .

#### Ejemplo 19

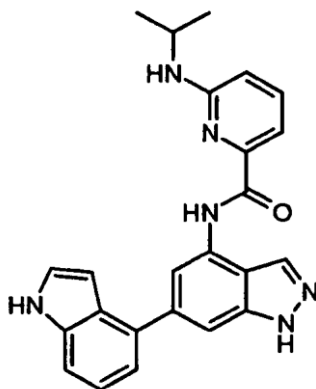
##### **N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida**



A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 6-cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (350 mg, 0,90 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (14 ml). Se añadieron metilamina (2M en THF, 0,129 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 4h bajo radiación de microondas. Se añadió más metilamina (2M en THF, 0,129 ml, 0,26 mmol), y se volvió a calentar la mezcla a 160°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto se DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B). Se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (4,4 mg) en forma de una goma de color amarillo pálido. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,02$  min,  $MH^+ = 383$ .

#### Ejemplo 20

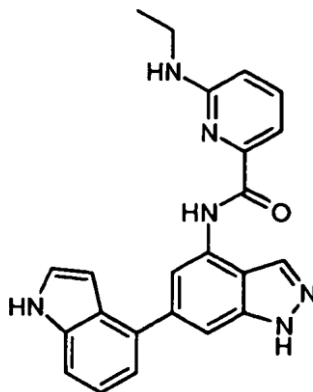
##### **N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-6-[(1-metiletil)amino]-2-piridincarboxamida**



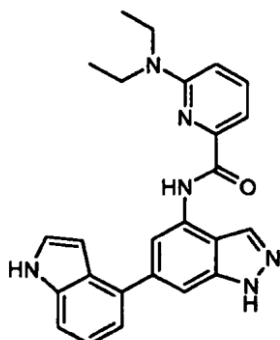
5 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida (350 mg, 0,90 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (14 ml). Se añadieron 2-propanamina (0,022 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se añadió más 2-propanamina (0,022 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. De nuevo, se añadió 2-propanamina (0,02 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Transcurrido este tiempo, se añadieron 2-propanamina (0,022 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml) a la mezcla, y se calentó a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se volvió a purificar la muestra mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E, usando la columna Atlantis de Waters de 100 mm x 19 mm, 5  $\mu$ m). Se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (2,1 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,16$  min,  $MH^+ = 411$ .

#### Ejemplo 21

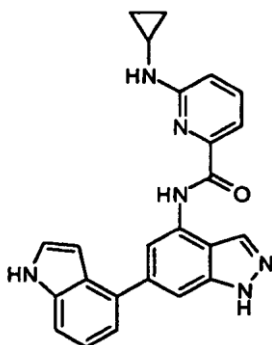
15 **6-(Etilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**



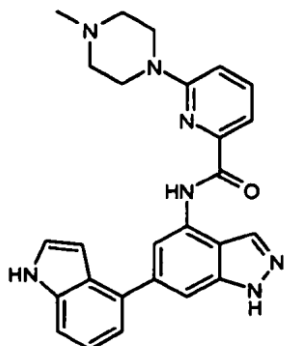
20 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida (350 mg, 0,90 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (14 ml). Se añadieron etilamina (0,021 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se añadió más etilamina (0,021 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. De nuevo, se añadió etilamina (0,021 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Transcurrido este tiempo, se añadieron etilamina (0,021 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml) a la mezcla, y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Finalmente, se añadieron más etilamina (0,021 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 170°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se volvió a purificar la muestra mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E, usando la columna Atlantis de Waters de 100 mm x 19 mm, 5  $\mu$ m). Se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (3,3 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,11$  min,  $MH^+ = 397$ .

**Ejemplo 22****6-(Dietilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

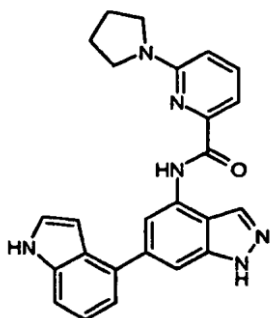
5 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 6-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridina-carboxamida (350 mg, 0,90 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (14 ml). Se añadieron dietilamina (0,027 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se añadió más dietilamina (0,027 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. De nuevo, se añadió dietilamina (0,027 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Transcurrido este tiempo, se añadieron dietilamina (0,027 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml) a la mezcla, y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (4,7 mg).  
 10 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,27$  min,  $MH^+ = 425$ .

**15 Ejemplo 23****6-(Ciclopropilamino)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 6-cloro-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (350 mg, 0,90 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (14 ml). Se añadieron ciclopropilamina (0,018 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se añadió más ciclopropilamina (0,018 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. De nuevo, se añadió ciclopropilamina (0,018 ml, 0,26 mmol), y se calentó la mezcla a 160°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Transcurrido este tiempo, se añadieron ciclopropilamina (0,018 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml) a la mezcla, y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas.  
 20 Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se volvió a purificar la muestra mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E, usando la columna Atlantis de Waters de 100 mm x 19 mm, 5  $\mu$ m). Se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (1,9 mg).  
 25  
 30 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,15$  min,  $MH^+ = 409$ .

**Ejemplo 24*****N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridincarboxamida**

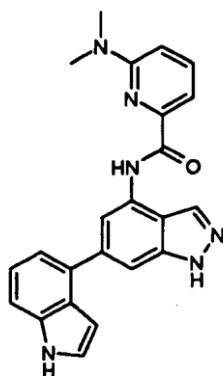
- 5 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida (350 mg, 0,90 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (14 ml). Se añadieron 1-metilpiperazina (0,029 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 4 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (12,8 mg).
- 10 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,82$  min,  $MH^+ = 452$ .

**Ejemplo 25*****N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-pirrolidinil)-2-piridincarboxamida**

- 15 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida (350 mg, 0,26 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (14 ml). Se añadieron pirrolidina (0,022 ml, 0,26 mmol) y DIPEA (0,113 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 3 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B). Se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (17,6 mg).
- 20 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,23$  min,  $MH^+ = 423$ .

**Ejemplo 26****6-(Dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**



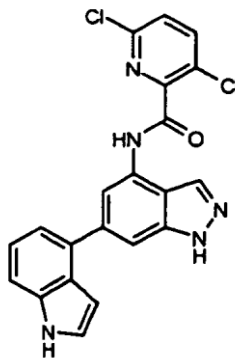


5 A una solución de 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (40 mg, 0,10 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 18) en DMSO (1 ml), se añadió dimetilamina (2M en THF, 0,052 ml, 0,10 mmol) y DIPEA (0,09 ml). Se calentó la mezcla bajo radiación de microondas, primero a 140°C durante 1 h, luego a 160°C durante 1 h y después a 180°C durante 1 h. Se añadió más dimetilamina (2M en THF, 0,052 ml, 0,10 mmol), y se volvió a calentar la mezcla bajo radiación de microondas a 160°C durante 2 h. Después se purificó el producto mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B), luego se volvió a purificar mediante cromatografía usando un cartucho de ICF (1 g), que se eluyó con MeOH (2 volúmenes de columna) y después amoníaco en MeOH (2 M, 1 volumen de columna). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se soplaron hacia abajo bajo una corriente de nitrógeno. La purificación con un cartucho de aminopropilo (1 g), que se eluyó con MeOH (1 volumen de columna), proporcionó el compuesto del título (9,8 mg) en forma de goma naranja pálida.

10 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,13$  min,  $MH^+ = 397$ .

#### Ejemplo 27

15 **3,6-Dicloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

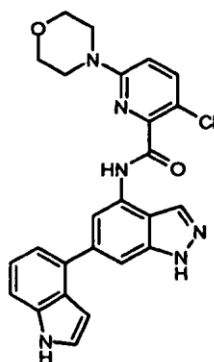


20 Se disolvió una solución de ácido 3,6-dicloro-2-piridincarboxílico (disponible en Matrix Scientific, 930 mg, 4,8 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1840 mg, 4,8 mmol) en DMF (15 ml) y se trató con DIPEA (2,53 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (600 mg, 2,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta aprox. 5 ml que se añadieron a 2 cartuchos de aminopropilo de 50 g que habían sido previamente acondicionados con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 3 h antes de ser eluida con MeOH. Se concentró la mezcla al vacío y se formó un precipitado, que se recogió por filtración, dando el compuesto del título (0,55 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

25 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,06$  min,  $MH^+ = 422$ .

#### Ejemplo 28

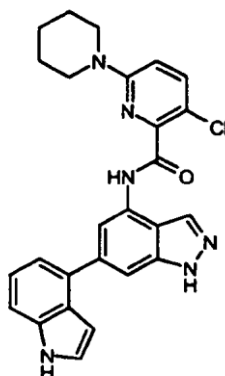
**3-Cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida**



5 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 3,6-dicloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (306 mg, 0,71 mmol) en DMSO (6 ml). Se añadieron morfolina (0,022 ml, 0,25 mmol) y DIPEA (0,129 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 3 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se purificó la muestra adicionalmente mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E) y se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (19 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,08$  min,  $MH^+ = 473$ .

#### 10 Ejemplo 29

##### 3-Cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida

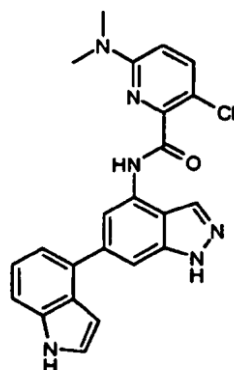


15 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 3,6-dicloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (306 mg, 0,71 mmol) en DMSO (6 ml). Se añadieron piperidina (0,024 ml, 0,25 mmol) y DIPEA (0,129 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se purificó la muestra adicionalmente mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E) y se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (22 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,28$  min,  $MH^+ = 471$ .

20

#### Ejemplo 30

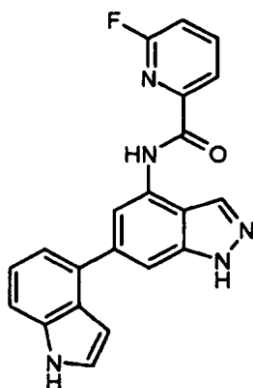
##### 3-Cloro-6-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



5 A un vial para microondas, se añadieron 2 ml de una solución de 3,6-dicloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (306 mg, 0,71 mmol) en DMSO (6 ml). Se añadieron dimetilamina (2M en THF, 0,123 ml, 0,25 mmol) y DIPEA (0,129 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se purificó la muestra adicionalmente mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E) y se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (15 mg).  
CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,16$  min,  $MH^+ = 431$ .

#### 10 Ejemplo 31

##### 6-Fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida

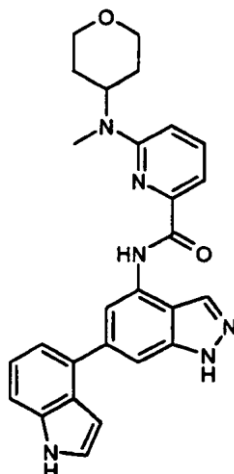


15 Se disolvieron ácido 6-fluoro-2-piridincarboxílico (disponible en Asymchem Laboratories, 570 mg, 4,0 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1.531 mg, 4,0 mmol) en DMF (15 ml) y se trató con DIPEA (2,11 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (500 mg, 2,0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta aprox. 5 ml que se añadieron a 2 cartuchos de aminopropilo de 50 g que habían sido previamente acondicionados con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 2 h antes de ser eluída con MeOH. Se concentró la mezcla al vacío, dando un aceite de color naranja. Se añadió DCM  
20 y se recogió el precipitado resultante por filtración, dando el compuesto del título (235 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,04$  min,  $MH^+ = 372$ .

#### Ejemplo 32

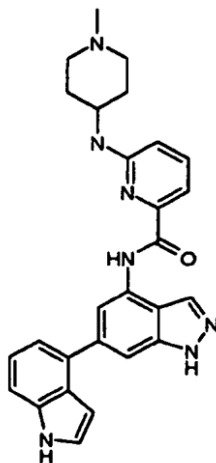
##### *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-2-piridincarboxamida



5 Se disolvieron 6-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,14 mmol) y metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amina (31 mg, 0,27 mmol) en DMSO (0,5 ml) en un vial para microondas. Se añadió DIPEA (0,141 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 4 h bajo radiación de microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH (0,5 ml) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se soplaron las fracciones que contenían producto hasta la sequedad y se disolvió el residuo en metanol. Se cargó esta reacción sobre una columna de aminopropilo de 1 g, que se eluyó con MeOH (1 volumen de columna). Se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color crema. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,14$  min,  $MH^+ = 467$ .

#### 10 Ejemplo 33

##### *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidinil)amino]-2-piridincarboxamida

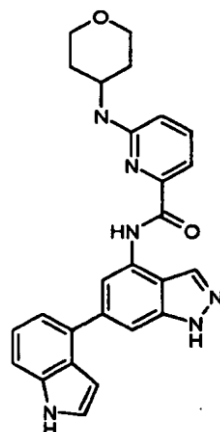


15 Se disolvieron 6-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,14 mmol) y 1-metil-4-piperidinamina (30,7 mg, 0,27 mmol) en DMSO (0,5 ml) en un vial para microondas. Se añadió DIPEA (0,141 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 4 h bajo radiación de microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH (0,5 ml) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se soplaron las fracciones que contenían producto hasta la sequedad y se disolvió el residuo en metanol. Se cargó esta reacción sobre una columna de aminopropilo de 1 g, que se eluyó con MeOH (1 volumen de columna). Se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color crema. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,86$  min,  $MH^+ = 466$ .

20

#### Ejemplo 34

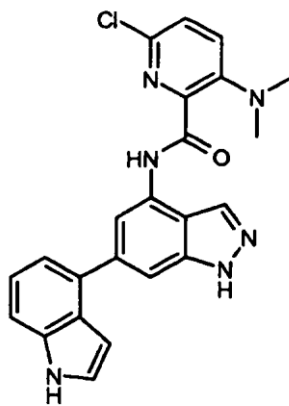
##### *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-2-piridincarboxamida



- Se disolvieron 6-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (100 mg, 0,27 mmol) y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (55 mg, 0,54 mmol) en DMSO (1,5 ml) en un vial para microondas. Se añadió DIPEA (0,282 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 3 h bajo radiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío bajo una corriente de nitrógeno y se volvió a disolver en metanol. Se cargó esta reacción sobre una columna de aminopropilo de 2 g, que se había preacondicionado con metanol. Se eluyó la columna con metanol (2 volúmenes de columna) y se sopló la fracción deseada hasta la sequedad en atmósfera de nitrógeno. Entonces se purificó la muestra mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título (57 mg) en forma de un sólido de color blanco.
- CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,00$  min,  $MH^+ = 453$ .

### Ejemplo 35

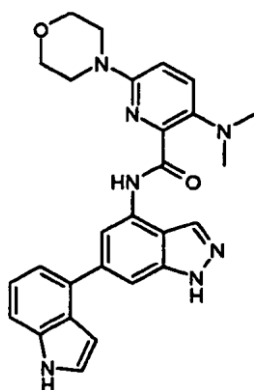
#### 6-Cloro-3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



- Se introdujo 6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (188 mg, 0,46 mmol) en un vial de microondas y se disolvió en THF (4 ml). Se añadieron dimetilamina (0,463 ml, 0,93 mmol) y DIPEA (0,485 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo amarillo en DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se retiró el DCM al vacío y se secó el sólido al vacío en una línea de alto vacío, proporcionando el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
- CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,07$  min,  $MH^+ = 431$ .

### 20 Ejemplo 36

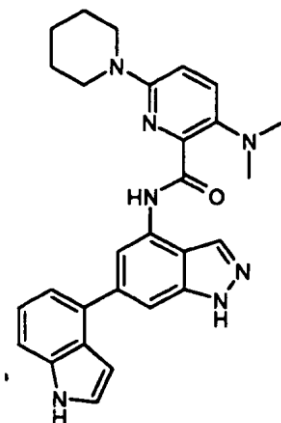
#### 3-(Dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida



- 5 Se introdujo 6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en un vial de microondas y se disolvió en morfolina (0,5 ml). Se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/ MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (16 mg) en forma de un sólido de color naranja. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,87$  min,  $MH^+ = 482$ .

#### Ejemplo 37

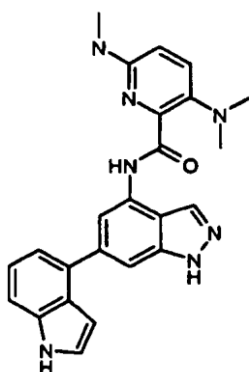
- 10 **3-(Dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida**



- 15 Se introdujo 6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en un vial de microondas y se disolvió en piperidina (0,5 ml). Se calentó la mezcla a 160°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/ MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (7 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,01$  min,  $MH^+ = 480$ .

#### Ejemplo 38

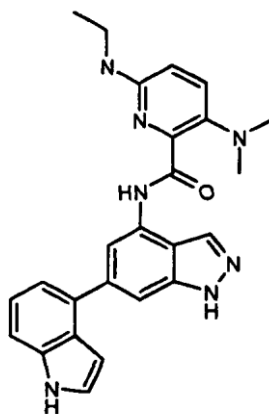
- 20 **3-(Dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida**



- 5 Se introdujo 6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en un vial de microondas y se disolvió en metilamina (40% en peso en agua, 1 ml). Se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/ MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (4 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,86$  min,  $MH^+ = 426$ .

#### Ejemplo 39

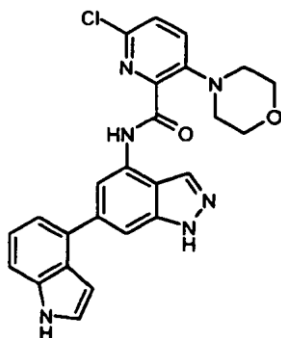
- 10 **3-(Dimetilamino)-6-(etilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**



- 15 Se introdujo 6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,12 mmol) en un vial de microondas y se disolvió en etilamina (70% en peso en agua, 1 ml). Se calentó la mezcla a 160°C durante 3 h bajo radiación de microondas. Se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (5 mg) en forma de un sólido de color naranja. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,91$  min,  $MH^+ = 440$ .

#### Ejemplo 40

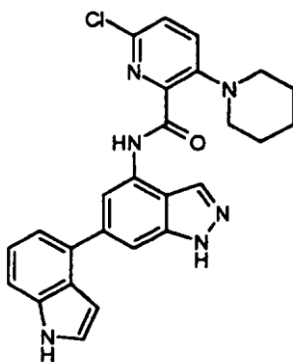
- 20 **6-Cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida**



- 5 Se introdujo 6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (28 mg, 0,07 mmol) en un vial de microondas y se disolvió en DMSO (1 ml). Se añadieron morfolina (0,006 ml, 0,07 mmol) y DIPEA (0,07 ml), y se calentó la mezcla a 100°C durante 1 h bajo radiación de microondas. Entonces se purificó la muestra en bruto mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B), proporcionando el compuesto del título (5 mg) en forma de un sólido de color crema.  
CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,03$  min,  $MH^+ = 473$ .

#### Ejemplo 41

##### 6-Cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida

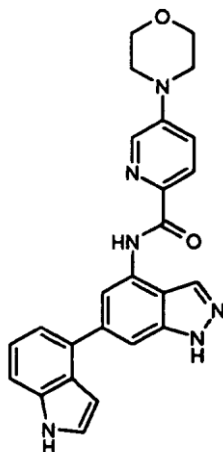


- 10 Se añadieron a un vial para microondas 2 ml de una solución de 6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (300 mg, 0,74 mmol) en DMSO (6 ml). Se añadieron piperidina (0,024 ml, 0,25 mmol) y DIPEA (0,129 ml), y se calentó la mezcla a 160°C durante 2 h bajo radiación de microondas. Se disolvió la mezcla de reacción en bruto en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se purificó la muestra adicionalmente mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E) y se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título (16 mg).  
15 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,16$  min,  $MH^+ = 471$ .

#### Ejemplo 42

- 20 *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida

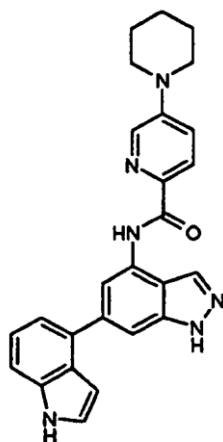




- 5 Se introdujeron en un vial para microondas 5-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (35 mg, 0,08 mmol) y morfolina (1 ml, 11,5 mmol). Se añadieron Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (4 ml, 0,004 mmol) y BINAP (5 mg, 0,008 mmol) y carbonato de cesio (40 mg, 0,12 mmol), y se calentó la mezcla a 150°C durante 75 min bajo radiación de microondas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, dando un residuo en bruto que se suspendió en DMSO/MeOH 1:1 (1 ml) y se filtró, dando una solución naranja que se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (8 mg) en forma de un sólido de color naranja. CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,01 min, MH<sup>+</sup> = 439.

#### 10 Ejemplo 43

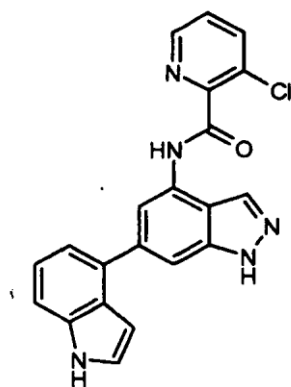
##### ***N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida**



- 15 Se introdujeron en un vial para microondas 5-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,12 mmol) y piperidina (1 ml, 10,1 mmol). Se añadieron Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 ml, 0,006 mmol) y BINAP (7,2 mg, 0,012 mmol) y carbonato de cesio (57 mg, 0,17 mmol), y se calentó la mezcla a 150°C durante 75 min bajo radiación de microondas. Se concentró mezcla de reacción al vacío, dando un residuo en bruto que se suspendió en DMSO/MeOH 1:1 (1 ml) y se filtró, dando una solución naranja que se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (18 mg) en forma de una goma de color amarillo. CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,23 min, MH<sup>+</sup> = 437.

#### Ejemplo 44

##### **3-Cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

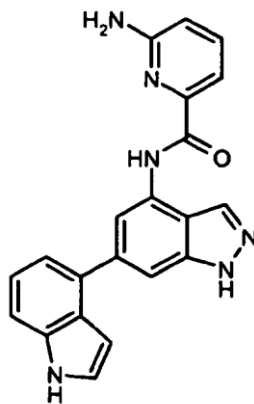


5 A una solución de ácido 3-cloropicolínico (380 mg, 2,42 mmol, disponible en Fluorochem Ltd.) en DMF (5 ml), se añadieron HATU (920 mg, 2,42 mmol) y DIPEA (1,266 ml, 7,25 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió 6-(1*H*-indo- 4-il)-1*H*-indazol-4-amina (300 mg, 1,21 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, dando un volumen de aprox. 1 ml que se añadió encima de un cartucho de aminopropilo de 20 g que habían sido previamente acondicionados con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 2 h antes de ser eluída con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío, dando un aceite de color marrón que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 70 g, Flashmaster II) eluyendo con MeOH al 0-25% en DCM durante 30 min, proporcionando el compuesto del título (130 mg) en forma de un sólido de color marrón.

10 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,94$  min,  $MH^+ = 388$ .

#### Ejemplo 45

##### 6-Amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida

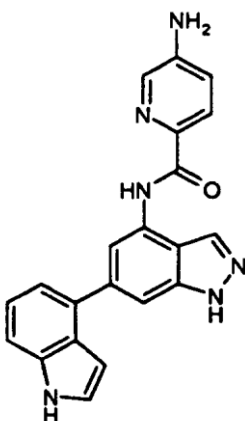


15 A una solución de ácido 6-amino-2-piridincarboxílico (120 mg, 0,89 mmol, disponible en Apollo Scientific) en DMF (2 ml), se añadió HATU (340 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (0,464 ml, 2,67 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió 6-(1*H*-indo-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (110 mg, 0,44 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se aplicó la mezcla de reacción sobre un cartucho de aminopropilo de 50 g que había sido previamente acondicionado con DCM/MeOH (1:1). Se mantuvo la mezcla de reacción sobre los cartuchos durante 2 h antes de eluirlos con DCM/MeOH (1:1). Se retiró el disolvente al vacío, dando un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 50 g, Flashmaster II) eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 30 min seguido de MeOH al 0-20% en acetato de etilo durante 10 min, proporcionando el compuesto del título (26 mg) en forma de una goma amarillo pálida.

20 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,92$  min,  $MH^+ = 369$ .

#### 25 Ejemplo 46

##### 5-Amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida

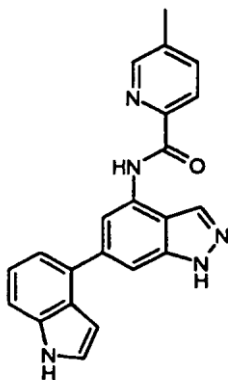


5 A una solución de ácido 5-amino-2-piridincarboxílico (56 mg, 0,40 mmol, disponible en ChemPacific) en DMF (2 ml), se añadieron HATU (150 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,211 ml, 1,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción encima de un cartucho de aminopropilo de 20 g que había sido previamente acondicionado con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 3 h antes de ser eluída con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH/MeOH (1:1) y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,90$  min,  $MH^+ = 369$ .

#### Ejemplo 47

##### **N-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-2-piridincarboxamida**

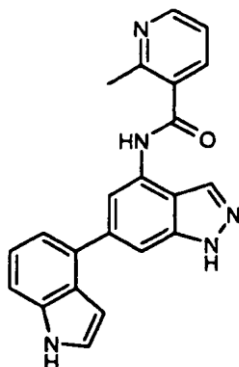


15 A una solución de ácido 5-amino-2-piridincarboxílico (55 mg, 0,40 mmol, disponible en Synchem OHG) en DMF (2 ml), se añadieron HATU (150 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,211 ml, 1,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción encima de un cartucho de aminopropilo de 2 g que había sido previamente acondicionado con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 3 h antes de ser eluída con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH/MeOH (1:1) y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color crema.

20 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,08$  min,  $MH^+ = 368$ .

#### 25 Ejemplo 48

##### **N-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-3-piridincarboxamida**

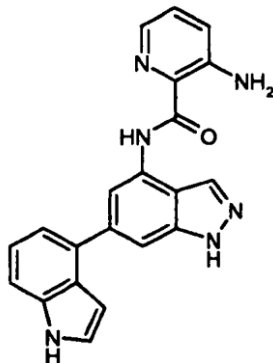


5 A una solución de ácido 2-metilnicotínico (55 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron HATU (150 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,211 ml, 1,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción encima de un cartucho de aminopropilo de 20 g que había sido previamente acondicionado con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 3 h antes de ser eluída con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E). Se volvió a purificar la muestra usando CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento E) y se secaron las fracciones que contenían producto bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,83$  min,  $MH^+ = 368$ .

#### Ejemplo 49

#### 3-Amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida

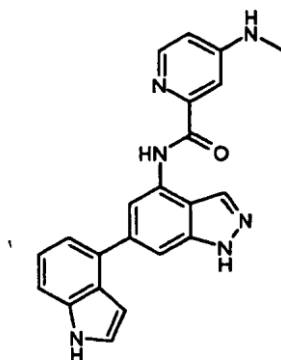


15 A una solución de ácido 3-amino-2-piridincarboxílico (56 mg, 0,40 mmol, disponible en Apollo Scientific) en DMF (2 ml), se añadió HATU (150 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,211 ml, 1,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción encima de un cartucho de aminopropilo de 20 g que había sido previamente acondicionado con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 3 h antes de ser eluída con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (9 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

20 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,03$  min,  $MH^+ = 369$ .

#### Ejemplo 50

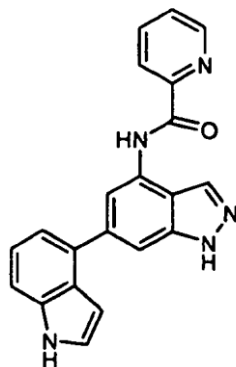
#### *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(metilamino)-2-piridincarboxamida



A una solución de ácido 4-(metilamino)piridin-2-carboxílico (61 mg, 0,40 mmol, disponible en Zerenex Molecular Ltd) en DMF (2 ml), se añadieron HATU (150 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (0,211 ml, 1,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-yl)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió la mezcla de reacción encima de un cartucho de aminopropilo de 10 g que había sido previamente acondicionado con MeOH. La mezcla de reacción permaneció en los cartuchos durante 2 h antes de ser eluída con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío, dando un residuo en bruto que se disolvió en DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento C). Se cargó el producto sobre una columna de aminopropilo de 1 g, se eluyó con MeOH y se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color crema. CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,78$  min,  $MH^+ = 383$ .

#### Ejemplo 51

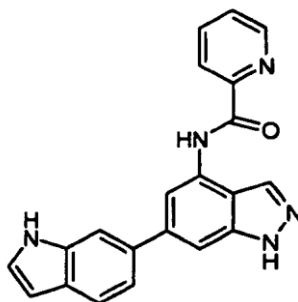
##### *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



Se calentó a 150°C durante 30 min bajo radiación de microondas una mezcla de *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (38 mg, 0,12 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (23 mg, 0,14 mmol, disponible en Apollo), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10% molar, 12 mg, 0,015 mmol), solución acuosa de carbonato sódico (2M, 0,18 ml, 0,36 mmol) en dioxano/agua (1:1) (2 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de un cartucho de sílice eluyendo con MeOH, luego se retiró el disolvente al vacío. La purificación mediante CLAR preparativa dirigida por masas (Procedimiento B) dio, tras la evaporación de los disolventes, el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (21 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,97$  min,  $MH^+ = 354$ .

#### Ejemplo 52

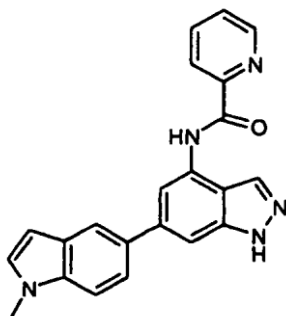
##### *N*-[6-(1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



5 Se calentó a 150°C durante 15 min bajo radiación de microondas una mezcla de *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (70 mg, 0,22 mmol), ácido 1*H*-indol-6-ilborónico (42 mg, 0,26 mmol, disponible en Apollo), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10% molar, 22 mg, 0,027 mmol), solución acuosa de carbonato sódico (2M, 0,328 ml, 0,656 mmol) en dioxano/agua (1:1) (3 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de un cartucho de sílice eluyendo con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento B), proporcionando el compuesto del título (9 mg). CL-EM (Procedimiento A) T<sub>r</sub> = 3,35 min, MH<sup>+</sup> = 354.

### Ejemplo 53

10 ***N*-[6-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**



15 Se calentó a 3 durante 150°C min bajo radiación de microondas una mezcla de *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (100 mg, 0,31 mmol), ácido (1-metil-1*H*-indol-5-il)borónico (65 mg, 0,37 mmol, disponible en Apollo), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10% molar, 31 mg, 0,038 mmol), solución acuosa de carbonato sódico (2M, 0,468 ml, 0,94 mmol) en dioxano/agua (1:1) (3 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de un cartucho de sílice eluyendo con MeOH. Se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el compuesto en bruto mediante CLAR usando las siguientes condiciones, proporcionando el compuesto del título (15 mg).

Columna: columna para CLAR C18 Supelcosil ABZ PLUS de 10 cm x 21,2 mm, 5 micrómetros

Disolvente A: H<sub>2</sub>O + TFA al 0,1%

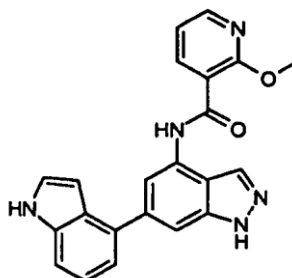
20 Disolvente B: MeCN + TFA al 0,1%

Gradiente: B al 30-80% durante 10 min

CL-EM (Procedimiento A) T<sub>r</sub> = 3,45 min, MH<sup>+</sup> = 368.

### Ejemplo 54

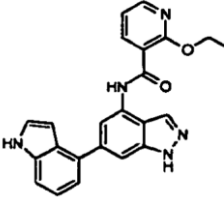
***N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(metiloxi)-3-piridincarboxamida**



5 Se trató ácido 2-(metiloxi)-3-piridincarboxílico (33 mg, 0,22 mmol) con HATU (84 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,25 ml) y DIPEA (0,069 ml, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min antes de tratarla con 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (25 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,25 ml) y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente al vacío y se volvió a disolver el producto en cloroformo (0,3 ml) antes de aplicarlo a un cartucho de EFS de aminopropilo pre-acondicionado (metanol y después cloroformo) (0,5 g). Se eluyó el producto tras 2 h con acetato de etilo/metanol (1:1, 3 ml) y se concentró bajo una corriente de nitrógeno usando un aparato de soplado descendente. La purificación mediante PADM (Procedimiento D) proporcionó el compuesto del título (2 mg).

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,06$  min;  $MH^+ = 384$ .

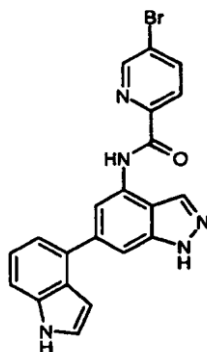
El siguiente compuesto se preparó de forma análoga:

Número de ejemplo	Nombre	Estructura	Ácido precursor	$T_r$ (min) de CL-EM	$MH^+$
55		<b>2-(etiloxi)-<i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida</b>	Ácido 2-(etiloxi)-3-piridincarboxílico	1,12	398

10

#### Ejemplo 56

##### 5-Bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida



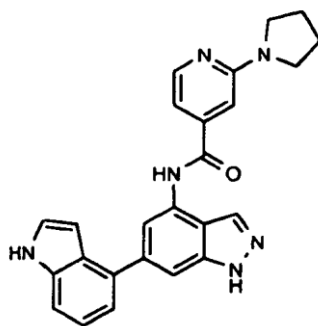
15 A una solución de ácido 5-bromo-2-piridincarboxílico (980 mg, 4,83 mmol, disponible en Alfa Aesar) en DMF (15 ml) se añadió HATU (1.840 mg, 4,83 mmol) y DIPEA (2,53 ml, 14,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (600 mg, 2,41 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró al vacío la mezcla de reacción hasta un volumen de aprox. 5 ml y se aplicó a 2 cartuchos de aminopropilo de 50 g que habían sido previamente acondicionados con MeOH. La mezcla de reacción permaneció sobre los cartuchos durante 2 h antes de eluirla con MeOH. Se concentró el eluyente

20 al vacío y se formó un precipitado, que se recogió mediante filtración, dando el compuesto del título (430 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 1,12$  min,  $MH^+ = 433$ .

#### Ejemplo 57

##### *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxamida



Se trató una solución de clorhidrato de ácido 2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxílico (38 mg, 0,16 mmol, disponible en Maybridge) en THF anhidro (2 ml), se trató con 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propen-1-amina (0,026 ml, 0,2 mmol, disponible en Acros), y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 h. Después se trató la mezcla con DIPEA anhidra (0,131 ml, 0,75 mmol) seguido de una solución de 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 6 h más. Se retiraron los disolventes soplando bajo una corriente de nitrógeno y luego se disolvió el residuo en metanol (3 ml) y se volvió a evaporar en un centrifugador al vacío. Después se disolvió el residuo en metanol (5 ml), luego se trató con ácido tósico macroporoso (102 mg, 0,452 mmol) y se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. A la adición de solución de amoníaco 0,88 (0,5 ml), le siguió una agitación a temperatura ambiente durante otros 30 min y luego se separó la mezcla usando una frita hidrófoba. Se concentró la capa orgánica al vacío y se purificó el residuo mediante CLAR (Procedimiento E), proporcionando el compuesto del título (8 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,86$  min,  $MH^+ = 423$ .

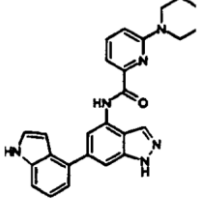
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

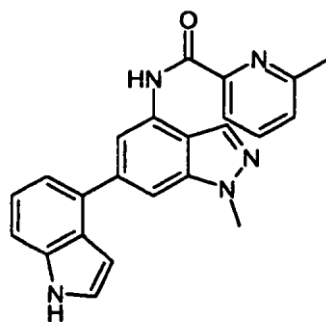
Número de ejemplo	Nombre	Estructura	Ácido precursor	$T_r$ (min) de CL-EM	$MH^+$
58			Ácido 6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxílico (Maybridge)	1,07	439
59			Ácido 6-oxo-1,6-dihidro-2-piridincarboxílico	0,80	370

15



(Continuación)

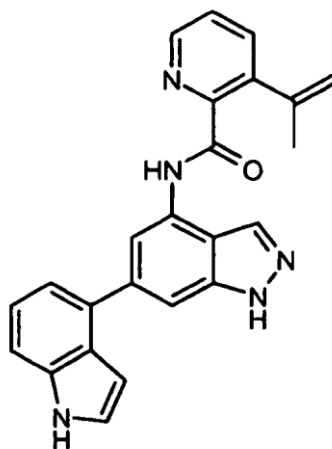
Número de ejemplo	Nombre	Estructura	Ácido precursor	T <sub>r</sub> (min) de CL-EM	MH <sup>+</sup>
60			Ácido 6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxílico (Maybridge)	1,28	437

**Ejemplo 61*****N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida**

5

Se calentó hasta 150°C bajo microondas durante 10 minutos una mezcla de *N*-(6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-6-metil-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,14 mmol), éster de indol-4-boranopinacolato (40 mg, 0,18 mmol, comercialmente disponible), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0,03 mmol) y carbonato sódico (acuoso 2M, 0,26 ml) en 1,4-dioxano (2 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (2 x 15 ml) y se concentró al vacío, y se purificó el residuo mediante CLAR (Procedimiento B), proporcionando el compuesto del título (23 mg). CL-EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,19 min, MH<sup>+</sup> = 382.

10

**Ejemplo 62*****N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletenil)-2-piridincarboxamida**

Se introdujo en un vial de microondas 3-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (0,25 g, 0,58 mmol) y pinacoléster de ácido isopropenilborónico (disponible en Aldrich, 0,12 ml, 0,64 mmol) y se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (66 mg, 0,06 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,58 ml, 1,16 mmol, solución acuosa 2M) y la mezcla se calentó a 150°C durante 10 min bajo radiación de microondas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, lavando con acetato de etilo. Se lavó la mezcla orgánica con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre

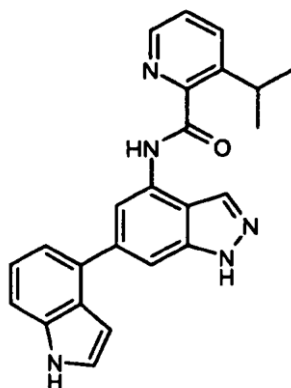
15

MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el sólido naranja resultante mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL/EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> 1,04 min, m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 63

### ***N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-2-piridincarboxamida**

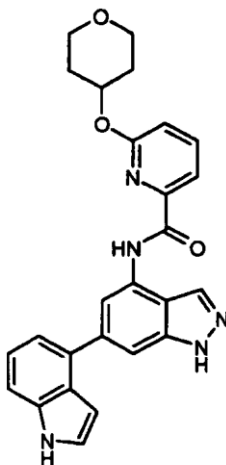


Se disolvió en etanol *N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletenil)-2-piridincarboxamida (166 mg, 0,42 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 62) y se hidrogenó a 25°C en el H-cube® usando un catalizador de paladio sobre carbono al 5%. Se pasó la mezcla a través del reactor de flujo dos veces, luego se sustituyó el catalizador antes de pasar la mezcla a través otras dos veces más. Se retiró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, dando un aceite amarillo pálido. Se purificó éste mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color blanco.

CL/EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> = 1,11 min, m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>.

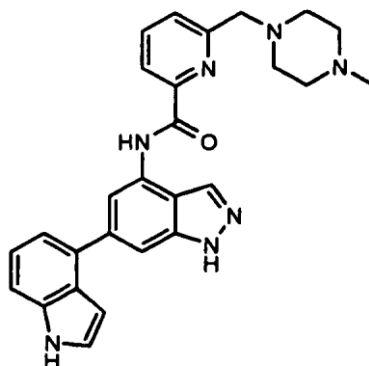
## 15 Ejemplo 64

### ***N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-2-piridincarboxamida**

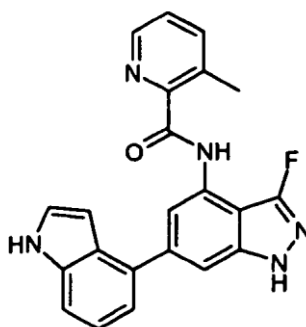


Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (5 mg, 0,14 mmol, suspensión al 60% en aceite mineral) a una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (13 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml). Cuando finalizó la evolución del hidrógeno, se añadió 6-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,14 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 h. Se añadió otra porción de tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (13 mg, 0,14 mmol) e hidruro sódico (5 mg, 0,14 mmol), y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió agua, y se extrajo la mezcla con DCM. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se retiró el disolvente al vacío, dando un aceite de color naranja. Se purificó éste mediante CLAR preparativa automatizada dirigida por masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título (7 mg) en forma de un sólido de color blanco.

CL/EM (Procedimiento B) T<sub>r</sub> 1,08 min, m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 65****N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-piridincarboxamida**

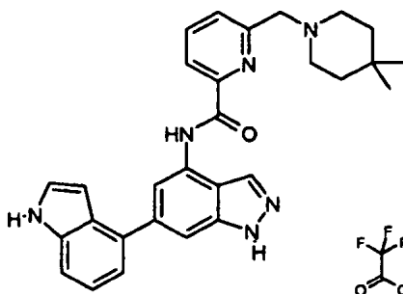
5 Se trató una solución de ácido 6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-piridincarboxílico (35 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,8 ml) con HATU (72 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,052 ml, 0,30 mmol). Tras 5 minutos, se añadió la solución resultante a 6-(1H-indol-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (33 mg, 0,10 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 17 h. Se lavó la mezcla con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se secaron las fracciones orgánicas pasándolas a través de una frita hidrófoba y se combinaron. Se evaporó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el material en bruto en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico (0,080 ml, 0,16 mmol). Se evaporó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno. Se purificó el producto en bruto mediante el procedimiento B preparativo automático dirigido por masas. Se evaporaron los disolventes de las diferentes fracciones bajo una corriente de nitrógeno. Se realizó otra purificación de la muestra en bruto mediante el procedimiento B preparativo automático dirigido por masas. Todas las fracciones seguían conteniendo una impureza. Se sopló el disolvente bajo una corriente de nitrógeno y se volvieron a combinar las fracciones, y se purificaron mediante preparativo automático dirigido por masas con las siguientes condiciones: 10  
15 Columna Supelco ABZ+plus de d.i. de 100 x 21,2 mm, 5µm eluyendo con un gradiente de disolventes A/B (A: solución de ácido trifluoroacético en agua al 0,05% (v/v); B: ácido trifluoroacético al 0,05% (v/v) en acetonitrilo). Se combinaron las fracciones apropiadas, dando el compuesto del título en forma de una goma. CL-EM (Procedimiento B)  $m/z$  466 [MH<sup>+</sup>],  $T_r$  = 0,83 min.

**Ejemplo 66****N-[3-Fluoro-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida**

25 A ácido 3-metil-2-piridincarboxílico (0,032 g, 0,234 mmol) en DMF (0,5 ml), se añadió HATU (0,089 g, 0,234 mmol) y se agitó la solución durante 10 min a 20°C. Luego se añadió a esto una solución de 3-fluoro-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (0,052 g, 0,195 mmol) en DMF (0,5 ml), seguida de DIPEA (0,068 ml, 0,391 mmol) y se introdujo la parte superior en un vial que había sido perforado con una aguja. Se agitó la mezcla a 20°C durante 66 horas, luego se cargó directamente sobre un cartucho de NH<sub>2</sub> seco de 1 g, se dejó durante 2 horas, y luego se eluyó con metanol (2,5 volúmenes de columna). Tras un periodo de reposo de 20 horas a 20°C, se retiró un precipitado sólido de la solución naranja mediante filtración y se secó. Se trituró el sólido con metanol (2 x 2 ml) luego se sopló hasta la sequedad y se cargó sobre un ICF de 500 mg previamente aclarado con metanol. La elución con metanol (3 volúmenes de columna), luego con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M (3 volúmenes de columna) y la concentración de las fracciones básicas mediante soplado descendente proporcionaron el compuesto del título (6 mg). 30  
CL/EM  $T_r$  3,08 min  $m/z$  386 [MH<sup>+</sup>]. Procedimiento A.

## Ejemplo 67

## Trifluoroacetato de 6-[(4,4-dimetil-1-piperidinil)metil]-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida

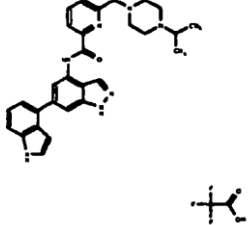
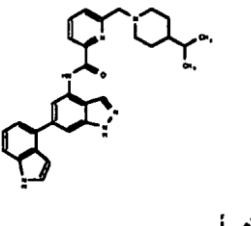
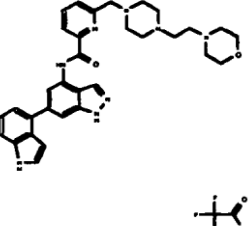
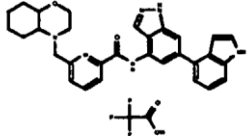


- 5 Se añadió una solución de 6-(clorometil)-N-[6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,092 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) a clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (0,11 mmol, disponible en Microchemistry Ltd). Luego se añadió DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol), seguida de yoduro de sodio (13 mg). Se tapó el vial y se calentó la solución agitada hasta 70°C durante 18 h. Transcurrido este tiempo, se retiró el acetonitrilo soplando. Luego se añadió isopropanol (0,5 ml), seguido de solución de hidróxido (0,5 ml (2M, acuosa)) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Después se neutralizó la solución usando procedimientos estándar y se retiraron los disolventes mediante soplado.
- 10 Se disolvió el residuo en DMF/acetona/agua (0,2 ml:0,2 ml:20 ml) y se purificó mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento F). Se retiró el disolvente al vacío mediante centrifugación al vacío, dando el compuesto del título (24 mg).  
CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,77$  min,  $MH^+ = 479$ .

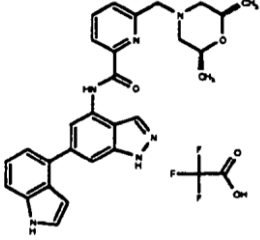
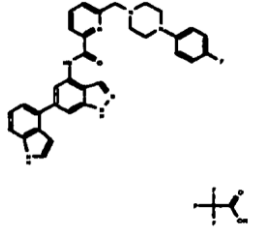
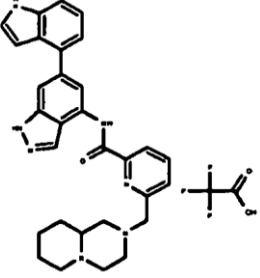
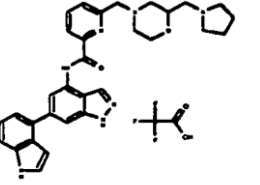
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	$T_r$ (min) de la CL-EM	$MH^+$
68		Trifluoroacetato de 6-[(3,3-dimetil-1-piperidinil)metil]-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida	Clorhidrato 3,3-dimetilpiperidina (disponible en Manchester Organics)	0,75	479
69		Trifluoroacetato de N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-6-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida	1-(2-metilpropil) piperazina (disponible en Fluorochem)	0,74	508

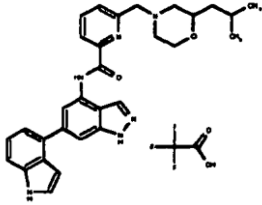
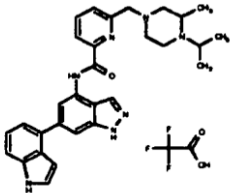
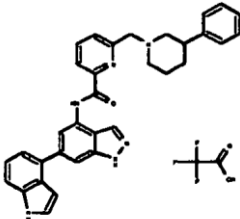
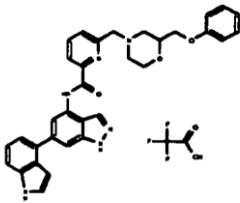
(Continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	T <sub>r</sub> (min) de la CL-EM	MH <sup>+</sup>
70		Trifluoroacetato de N-[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-{{4-(1-metiletil)-1-piperazinil}metil)-2-piridincarboxamida	1-(1-metiletil) piperazina (disponible en ABCR)	0,7	494
71		Trifluoroacetato de N-[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-{{4-(1-metiletil)-1-piperidinil}metil)-2-piridincarboxamida	4-(1-metiletil) piperidina (disponible en Chembridge Building Blocks)	0,81	493
72		Trifluoroacetato de N-[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-{{4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil}metil)-2-piridincarboxamida	4-[2-(1-piperazinil)etil]morfolina (disponible en ABCR)	0,56	565
73		Trifluoroacetato de N-[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-(octahidro-4 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-4-ilmetil)-2-piridincarboxamida	octahidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazina (disponible en Chemical Block Ltd)	0,74	507

(Continuación)

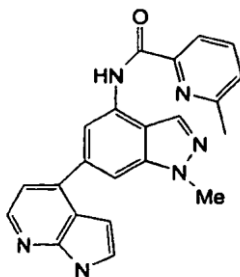
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	T <sub>r</sub> (min) de la CL-EM	MH <sup>+</sup>
74		Trifluoroacetato de 6-[[ <i>(2R,6S)</i> ]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida	<i>(2R,6S)</i> -2,6-dimetilmorfolina (disponible en ABCR)	0,71	481
75		Trifluoroacetato de 6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida	Diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil) piperazina (disponible en ABCR)	0,81	546
76		Trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-(octahidro-2 <i>H</i> -pirido [1,2- <i>a</i> ]pirazin-2-il)metil)-2-piridin-carboxamida	octahidro-2 <i>H</i> -pirido [1,2- <i>a</i> ]pirazina (disponible en ABCR)	0,71	506
77		Trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-[[2-(1-pirrolidinil)metil]-4-morfolinil]metil)-2-piridin-carboxamida	2-(1-pirrolidinil)metil morfolina (disponible en J&W Pharmed)	0,59	536

(Continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	T <sub>r</sub> (min) de la CL-EM	MH <sup>+</sup>
78		Trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-([2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil)-2-piridincarboxamida	2-(2-metilpropil) morfolina (disponible en ChembridgeBuilding Blocks)	0,8	509
79		Trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-([3-metil-4-(1-metiletil) piperazinil]metil)-2-piridincarboxamida	2-metil-1-(1-metiletil) piperazina (disponible en Fluorochem)	0,72	508
80		Trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-[(3-fenil-1-piperidinil)metil]-2-piridincarboxamida	3-fenilpiperidina (disponible en ABCR)	0,81	527
81		Trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-([2-[(feniloxi)metil]-4-morfolinil]metil)-2-piridincarboxamida	2-[(feniloxi)metil] morfolina (disponible en J&W Phamlab)	0,82	559

(Continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	T <sub>r</sub> (min) de la CL-EM	MH <sup>+</sup>
82		Trifluoroacetato de <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-6-((3-((fenilmetil)oxi)-1-piperidinil)metil)-2-piridincarboxamida	3-((fenilmetil)oxi)piperidina (disponible en ASDI International)	0,8	557
83		Trifluoroacetato de 6-((4-(1-etilpropil)-1-piperazinil)metil)- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridincarboxamida	1-(1-etilpropil)piperazina (disponible en Fluorochem)	0,75	522
84		Trifluoroacetato de 6-((4-ciclopentil)-1-piperazinil)metil-1- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridincarboxamida	1-ciclopentil-piperazina (disponible en ABCR)	0,73	520

**Ejemplo 85****6-Metil-*N*-[1-metil-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

5

Se añadieron ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (32 mg, 0,234 mmol) y (1-cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,031 ml, 0,234 mmol) a diclorometano (5 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió esta mezcla a una solución agitada de 1-metil-6-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}-1*H*-indazol-4-amina (75 mg, 0,180 mmol) y piridina (0,029 ml, 0,359 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo nitrógeno, y se agitó durante 7 días. Sólo quedó material inicial, por lo que con una nueva botella, se añadieron (1-cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,031 ml,

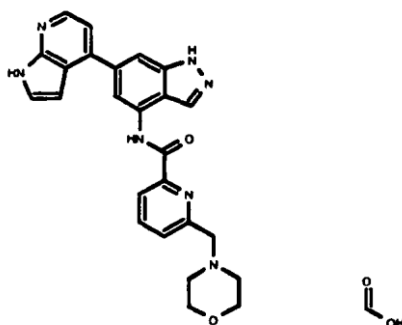
10



0,234 mmol) y ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (32 mg, 0,234 mmol) a diclorometano (5 ml) bajo nitrógeno y se agitó durante 10 min. Se añadió la mezcla resultante a la mezcla de reacción, y se continuó con la agitación durante 30 min. Entonces se añadió otra porción más de (1-cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,031 ml, 0,234 mmol) y de ácido 6-metil-2-piridin-carboxílico (32,0 mg, 0,234 mmol) a diclorometano (5 ml) bajo nitrógeno y se agitó durante 10 min. Se añadió la mezcla resultante a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación durante 30 min, después se retiraron los disolventes al vacío. Se supuso que el producto en bruto (349 mg) era 6-metil-*N*-(1-metil-6-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il}1*H*-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida y se usó éste directamente sin purificación adicional. A 6-metil-*N*-(1-metil-6-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (349 mg, en bruto), se añadió trimetilsilanolato de potasio (115 mg, 0,650 mmol) y THF (6 ml) bajo nitrógeno, y se calentó la mezcla a 50°C durante una noche. Luego se añadió otra porción más de trimetilsilanolato de potasio (230 mg, 1,3 mmol) y se calentó, y se continuó con la agitación. Se controló la conversión mediante CL-EM y cuando se consideró completada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (30 ml) y DCM (30 ml). Se concentraron los extractos orgánicos al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre sílice usando la tecnología Flashmaster II (cartucho de Si de 100 g, gradiente de 40 minutos de ciclohexanoetilacetato al 0-100%, MeOH al 0-20%), proporcionando el compuesto del título (37 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,92$  min,  $MH^+ = 383$ .

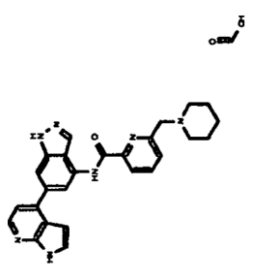
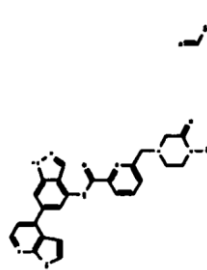
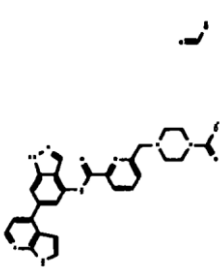
### Ejemplo 86

Ácido fórmico-6-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)



Se disolvió 6-(clorometil)-*N*-[1-(fenilsulfonyl)-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (0,05 g, 0,09 mmol) en MeCN (0,5 ml) y se añadió a un recipiente que contenía morfolina (0,1 mmol). Entonces se añadieron DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) y yoduro de sodio (0,015 g, 0,1 mmol), y se calentó la mezcla hasta 70°C durante 18 h. Luego se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,5 mmol, 0,063 g), disuelto en THF (0,25 ml) y se calentó la mezcla a 50°C durante 24 h. Tras enfriar, se detuvo la solución con MeCN acuoso (50:50, 1 ml) y se neutralizó. Se retiró el disolvente en una unidad de soplado. Luego se disolvió la muestra en DMF (200 ml), acetona (200 ml) y agua (20 ml), y se purificó mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento F). Se retiró el disolvente al vacío, usando la tecnología Genevac, dando el compuesto del título (14 mg). CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,48$  min,  $MH^+ = 454$ .

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	T <sub>r</sub> (min) de CL-EM	MH <sup>+</sup>
87		Ácido fórmico 6-((1-piperidin-4-yl)-1H-indazol-4-yl)-2-pyridinylcarboxamida (1:1)	Piperidina	0,52	452
88		ácido fórmico - 6-[[4-metil-3-oxo-1-piperazinil)metil]-N-[6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-2-pyridinylcarboxamida (1:1)	1-metil-2-piperazinona (disponible en Zerenex Molecular Ltd)	0,55	481
89		ácido fórmico - 6-[[4-acetil-1-piperazinil)metil]-N-[6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-2-pyridinylcarboxamida (1:1)	1-acetilpiperazina (disponible en ABCR)	0,48	495

(Continuación)

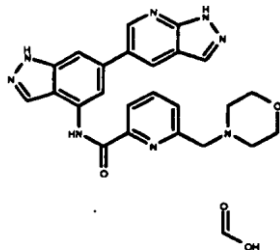
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	T <sub>r</sub> (min) de CL-EM	MH <sup>+</sup>
90		ácido fórmico - 6-[[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	1-(metilsulfonil)piperazina (disponible en TCI-Europe)	0,54	531
91		ácido fórmico - 6-[[1,1-dióxido-4-tiomorfolinil]metil]-N-[6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	1,1-dióxido de tiomorfolina (disponible en TCI-Europe)	0,65	502
92		ácido fórmico - 6-[[2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetilmorfolina (disponible en ABCR)	0,54	482

(Continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	T <sub>r</sub> (min) de CL-EM	MH <sup>+</sup>
<b>93</b>		ácido fórmico - 6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-[6-(1H-pirrólo [2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	2-metil-1-(1-metiletil)piperazina (disponible en Fluorochem)	0,56	509
<b>94</b>		ácido fórmico - 6-[[4,4-difluoro-1-piperidinil]metil]-N-[6-(1H-pirrólo [2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	4,4-difluoropiperidina (disponible en Chem Collect Ltd)	0,56	488

## Ejemplo 95

Ácido fórmico-6-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)



5 Se disolvió  
6-(clorometil)-*N*-(1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (0,05 g, 0,09 mmol) en MeCN (0,5 ml) y se añadió a un recipiente que contenía morfolina (0,1 mmol). Entonces se añadieron DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) y yoduro de sodio (0,015 g, 0,1 mmol), y se calentó la mezcla hasta 70°C durante 18 h. Luego se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,5 mmol, 0,063 g), disuelto en THF (0,25 ml) y se calentó la mezcla a 50°C durante 24 h. Tras enfriar, se detuvo la solución con MeCN acuoso (50:50, 1 ml) y se neutralizó. Se retiró el disolvente en una unidad de soplado. Luego se disolvió la muestra en DMF (200 µl), acetona (200 µl) y agua (20 µl), y se purificó mediante CLAR preparativa automática dirigida por masas (Procedimiento F). Se retiró el disolvente al vacío, usando la tecnología Genevac, dando el compuesto del título (5 mg).  
10 CL-EM (Procedimiento B)  $T_r = 0,52$  min,  $MH^+ = 455$ .

15 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	Tr (min) de la CL-EM	$MH^+$
96		ácido fórmico 6-[[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil]- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	1-(metilsulfonyl) piperazina (disponible en TCI-Europe)	0,56	532
97		ácido fórmico - 6-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil]- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	1,1-dióxido tiomorfolina (disponible TCI-Europe)	de en 0,70	503

(Continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	Amina precursora	Tr (min) de la CL-EM	MH <sup>+</sup>
98		Ácido fórmico 6-[(4,4-difluoro-1-piperidinil)metil]-N-[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	4,4-difluoro-piperidina (disponible en Chem Collect Ltd)	0,59	489
99		ácido fórmico-6-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (disponible en ABCR)	0,58	483
100		ácido fórmico 6-[[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (1:1)	2-metil-1-(1-metiletil)piperazina (disponible en Fluorochem)	0,60	510

**Datos biológicos****Determinación de la fosforilación de AKT en linfocitos T expandidos mediante citometría de flujo**5 **Principio del ensayo**

El ensayo mide la fosforilación de una sola célula de AKT como respuesta a una coestimulación de CD3/CD28 en linfocitos T expandidos con anti CD3 y anti CD28. La fosforilación de la proteína intracelular se analiza con un citómetro de flujo de carga en microplaca (MPL) FC500 de Beckman Coulter, tras marcar con anticuerpos específicos de la proteína fosforilada conjugada con fluorocromo. En este caso, la AKT fosforilada intracelular se marcó con anticuerpos monoclonales contra AKT fosforilada S473 directamente conjugada con Alexa 488. Se trazan gráficas de difusión de la luz frente a la difusión de la fluorescencia y se detecta la fosforilación de AKT como el aumento en % de las células activadas (pAKT).

10 **Protocolo del ensayo****Emplacado de las células**

15 Se retiran linfocitos T expandidos de matraces (véase el anexo que figura a continuación). Se centrifuga y se retira el sobrenadante. Se vuelven a suspender los sedimentos en tampón de estimulación caliente (37°C) (RPMI que contiene pen/estrep/glutamina y SFB al 5%) y se vuelve a centrifugar. Se vuelven a suspender los sedimentos en 10-20 ml de tampón de estimulación caliente y se hace el recuento. Se ajusta la concentración celular hasta  $1 \times 10^6$  células/ml. Se añaden 45 ul de suspensión celular a los pocillos de placas de poliestireno de fondo en V y se incuban a 37°C durante 20 90 minutos.

Se prepara la placa estimulante que contiene anti CD3 (BDBiosciences n.º 555329) y anti CD28 (BD Biosciences n.º 555725). Se necesitan 1-0,7 ug de cada anticuerpo por pocillo. Las soluciones madre de anticuerpos están a

1000 ug/ml. Se añade un volumen apropiado de solución de anticuerpos diluida a cada pocillo. La adición de 5 ul de esta solución madre a las células produce una concentración final de 1-0,7 ug de cada anticuerpo por pocillo.

#### Preparación de la placa de compuestos y adición de estimulante

5 Se añaden compuestos diluidos en serie (1/3) a los pocillos A1-H10 (las columnas 11 y 12 contenían células estimuladas y no estimuladas, respectivamente). La concentración máxima es de 10uM y la concentración resultante final de DMSO es DMSO al 0,15%. Estas etapas habitualmente están automatizadas mediante el uso de Biomek FX de Beckman Coulter. También se incluye un control positivo en las configuraciones de las placas (en forma de fardo). El control positivo usado en este ensayo es GW450853X (LY294002). Se forman las soluciones madre de los compuestos a 6,66M y se diluyen en serie 1:3 con DMSO al 100% (Biomek Fx de 8 periodos). La generación de duplicados de placas (troquelado) requirió una serie de placas. Cada pocillo contiene 0,75 ul de compuesto a 6,66M en DMSO al 100% (protocolo de automatización de Use Biomek). Se diluyen en serie los compuestos patrón diluidos hasta 100uM mediante la adición de 49,25 ul de tampón de estimulación.

15 Se producirá otra dilución 1/10 en una concentración máxima de 10uM que contiene DMSO al 0,15%. En este caso, se añaden 5 ul de cada compuesto diluido a las placas que contienen 50 ul de suspensión celular en reposo. Las columnas 11 y 12 contienen tampón de estimulación y DMSO solo.

#### Tratamientos celulares

20 Se configuró la plataforma Biomek con las placas de compuesto y cajas de puntas según lo necesario. Se colocan las placas de células en los puntos apropiados de la plataforma del Biomek FX. Se inicia el programa de Biomek y se transfieren 5 ul de cada compuesto a las placas de células. Tras la adición de los compuestos, se agita cada placa suavemente (600 rpm) durante 5 segundos. Una vez finalizada la agitación, se tapan las placas y se transfieren a una incubadora de dióxido de carbono. Se incuban en presencia de compuesto durante 30 min.

#### Estimulación de las células

25 Se configura el Biomek FX según el protocolo de automatización. Se coloca la placa de estimulación sobre la plataforma. Se disponen las placas de células en su sitio y se añade el estimulante. Se retiran las placas y se vuelven a colocar en la incubadora durante 19,25 minutos (el tiempo total de la estimulación es de 20 min).

#### Fijación de las células

30 Se configura la plataforma Biomek según el protocolo de fijación de células. Se vierte fijador previamente calentado (solución de paraformaldehído tamponada al 4% o reactivo BD Cytofix) en el depósito y se coloca sobre la plataforma caliente (temperatura mantenida a 37°C). Se centrifugan las placas durante 5 min a 1.000 g. Se retira el sobrenadante fijador pipeteando con Biomek FX. Se descomponen los sedimentos en pocillos vorticiales. Esto se realiza simplemente barriendo el fondo de las placas sobre un mezclador giratorio. Se prepara una gran bandeja de hielo (capaz de contener varias placas). Se disponen las placas sobre el hielo y se añaden 200 ul de metanol al 90% enfriado con hielo a cada pocillo. Se tapa y se dejan sobre el hielo durante 30 minutos. Se centrifugan las placas a 35 1.000 g durante 5 minutos y se retira la solución de metanol. Se someten las placas a movimientos vorticiales y se lavan con 100 ul de PBS. Se vuelven a centrifugar durante 5 min a 1.000 g. Se retira el sobrenadante y se someten los sedimentos a movimientos vorticiales. Se añaden 50 ul de solución de anticuerpos monoclonales de conejo fosforilados (Ser473) específicos de Akt fosforilada con Alexa Fluor 488 (CST n.º 2336) (dilución 1/100 del anticuerpo patrón en solución de tinción). Se tapan las placas y se incuban en la oscuridad durante 60 minutos. Se centrifugan las placas (1.000 g durante 5 min), se retira el sobrenadante y se lava una vez con tampón de tinción. Se vuelven a 40 suspender los sedimentos en 180 ul de tampón de tinción (PBS, SFB al 2,5%, NaN<sub>3</sub> al 0,02%). Se analizan las placas usando un citómetro de flujo FC500 MPL.

#### Anexo:

#### Expansión de linfocitos T

##### Revestimiento de placas de cultivo tisular para la estimulación

45 Se añaden 1,5 ml de PBS que contiene MgCl<sub>2</sub> 1mM, CaCl<sub>2</sub> 1mM, 5ug/ml de anti CD3 y 5 ug/ml de anti CD28 a cada pocillo de la placa de cultivo tisular Costar de 6 pocillos, y se incuban durante una noche a 37°C en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Esto revestirá la placa con los Acm. Se lavan los pocillos de las placas Costar una vez con 3 ml/pocillo de PBS.

50 Se vuelven a suspender las PBMC a 2 x 10<sup>6</sup> células/ml en los medios de crecimiento con IL-2 (10 ng/ml, R&D Systems n.º 202-IL) y PHA (2 ug/ml, Sigma n.º L2769). Se añaden 3 ml de la suspensión celular a cada pocillo de una placa de cultivo de seis pocillos (Costar). Se incuban la placa a 37°C en una incubadora a CO<sub>2</sub> hasta que confluyen, es decir, el medio se vuelve amarillo. Tras cuatro días, se lavan los linfocitos estimulados de los pocillos de cultivo usando medios de crecimiento. Se cultivan los linfocitos en medios de crecimiento (RPMI GIBCO CT 5615: SFB desactivada con calor al 10%, de Hyclone, Glutamina 2mM de GIBCO, Pen/estrep al 1% de GIBCO, aminoácidos no esenciales al 1% de GIBCO, piruvato de sodio al 1% de GIBCO, Hepes 20uM de GIBCO, 1,75 ul/500 ml de 2-mercap-toetanol de Sigma)

5 en un matraz de tamaño medio (T75) a una concentración de  $10^6$ /ml con IL-2 (10ng/ml) e IL-7 (1ng/ml, R&D Systems n.º 207-IL). Se dejó que las células se expandieran en la fase de reposo a 37°C en una incubadora a CO<sub>2</sub> durante 4-7 días. Durante este periodo de expansión, se comprobó el crecimiento celular diariamente y se llenó con 10 a 15 ml de medios de reposo con IL-2 (10 ng/ml) e IL-7 (1 ng/ml) en función del grado de confluencia del crecimiento. Cuando fue necesario, se transfirieron las células a un matraz de mayor tamaño (T175). Se tiñeron  $1 \times 10^6$ /ml de células con yoduro de propidio y se analizaron mediante citometría de flujo. Se excluyeron las células apoptóticas de los recuentos de células viables para los experimentos posteriores. Las células han de tener >80% de viabilidad para que puedan usarse.

### **Análisis de PI3K alfa, beta, delta y gamma**

#### 10 **Principio del ensayo**

15 La lectura del ensayo aprovecha la unión específica y de alta afinidad de PIP3 con un dominio de homología de pleckstrina (HP) aislado en la generación de una señal. En síntesis, el producto de PIP3 se detecta mediante el desplazamiento de PIP3 biotinilada desde un complejo de transferencia de energía que consiste en anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio (Eu), dominio HP marcado con GST, PIP3 con biotina y APC con estreptavidina. La excitación del Eu conduce a la transferencia de energía a APC y a una emisión de fluorescencia sintetizada a 665 nm. La PIP3 formada mediante la actividad PI 3-quinasa compite por el sitio de unión en el dominio de HP, dando como resultado una pérdida de la transferencia de energía y una disminución de la señal.

#### **Protocolo del ensayo**

20 Se colocan los compuestos sólidos sobre placas de la manera habitual con 0,1 µl de DMSO al 100% en todos los pocillos (a excepción de la columna 6 y 18) de una placa de Greiner de bajo volumen y fondo en forma de V de 384 pocillos. Se diluyen los compuestos en serie (entre cuatro en DMSO al 100%) por la placa desde la columna 1 a la columna 12 y de la columna 13 a la columna 24, y se deja la columna 6 y 18 solo con DMSO para producir 11 concentraciones de cada compuesto de prueba.

25 Los ensayos se realizan usando kits de PI 3-quinasa específicos de Millipore (n.º de cat. 33-001)). El kit del ensayo consistía en lo siguiente:

- 4 x tampón de reacción de PI3K (contiene HEPES 200mM, pH 7, NaCl 600mM, MgCl<sub>2</sub> 40mM, colato al <1% (p/v), Chaps al <1% (p/v), azida de sodio al 0,05% (p/v));
- PIP2 (1mM)
- 3 x PIP3 con biotina (50µM)
- 30 • Mezcla de detección C (contiene KF 267mM)
- Mezcla de detección A (contiene 60 µg/ml de APC con estreptavidina)
- Mezcla de detección B (contiene 36 µg/ml de anti-GST con europio (anti GST-K) y 90 µg/ml de dominio HP de GRP con GST y DTT 1mM)
- Solución de detención (contiene EDTA 150mM).

35 Se añaden manualmente 3 µl de tampón de reacción (contiene DTT 1mM) sólo a la columna 18 para el control de la inhibición al 100% (sin actividad);

Se añaden manualmente 3 µl de 2 x solución enzimática a todos los pocillos excepto a la columna 18. Se preincuba con compuesto durante 15 minutos.

40 Se añaden manualmente 3 µl de 2 x solución de sustrato a todos los pocillos (la columna 6 representa el 0% del control de la inhibición).

Se deja la placa durante 1 h (protegida de la luz) (en el caso de gamma, basta con una incubación de 50 min).

Se añaden manualmente 3 µl de solución de detención/detección a todos los pocillos.

Se deja la placa durante 1 hora (se protege de la luz).

45 El ensayo se lee con el Rubystar de BMG y los datos de proporción se utilizan para calcular 11 curvas de puntos. La solución de sustrato NB (concentraciones) difiere con cada isoforma (véase a continuación).

#### **Alfa**

2 x solución de sustrato que contiene ATP 500µM, PIP2 16µM y 3 x PIP3 con biotina 0,030µM.

#### **Beta**

2 x solución de sustrato que contiene ATP 800µM, PIP2 16µM y 3 x PIP3 con biotina 0,030µM.

#### 50 **Delta**



## ES 2 383 246 T3

2 x solución de sustrato que contiene ATP 160 $\mu$ M, PIP2 10 $\mu$ M y 3 x PIP3 con biotina 0,030 $\mu$ M.

### **Gamma**

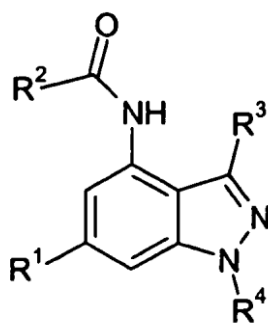
2 x solución de sustrato que contiene ATP 30 $\mu$ M, PIP2 16 $\mu$ M y 3 x PIP3 con biotina 0,030 $\mu$ M.

### **Procedimiento del ensayo**

- 5 Los datos se procesaron con el algoritmo de ajuste de curva logística de 4 parámetros XC50 de la base Activity.  
Se normaliza con respecto al % de inhibición entre los controles alto y bajo (0% y 100% de inhibición, respectivamente)  
Ajuste del módulo primario: pendiente, las asíntotas min y max varían.  
Ajuste del módulo secundario: (1) se fija la asíntota min., (2) se fija la asíntota máx., (3) se fijan las asíntotas min. y max.
- 10 Control de calidad del ajuste de curvas: proporción de CL al 95% con pXC50 > 10  
-20 < asíntota min. < 20.  
80 < asíntota max. < 120.
- 15 Se analizaron los compuestos de los Ejemplos 1 a 100 en uno o más de los ensayos de PI3K alfa, beta, delta y/o gamma anteriores o ensayos similares, y se encontró que tienen una pCl<sub>50</sub> media de 5 o más. También se analizaron ciertos compuestos en el ensayo de linfocitos T anterior o un ensayo similar, y se encontró que tienen una pCl<sub>50</sub> media de 5 o mayor.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 5  $R^1$  es heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , halo o  $-CN$ ;
- 10  $R^2$  es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ ,  $-OR^5$ , halo,  $-(CH_2)_mNR^6R^7$ ,  $-SO_2R^8$  y fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  y  $-OR^9$ ;
- $R^3$  es hidrógeno o flúor;
- $R^4$  es hidrógeno, metilo o etilo;
- 15  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ;
- 20  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  o heterociclilo de 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 5- o 6- miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros, en el que el heterociclilo de 5 ó 6 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno más y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; halo; oxo; fenilo opcionalmente sustituido con halo; piridinilo;  $-(CH_2)_nOR^{10}$ ;  $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$ ;  $-COR^{13}$ ; y  $-SO_2R^{14}$ ;
- 25  $R^8$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ;
- $R^9$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- $R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o  $-(CH_2)_q$ fenilo;
- $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están ligados para formar un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno; y
- 30  $m$ ,  $n$ ,  $p$  y  $q$  son cada uno independientemente 0, 1 ó 2; o una de sus sales.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es un heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 ó 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .

35 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es indolilo opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^2$  es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  y  $-(CH_2)_mNR^6R^7$ .

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que  $R^2$  es piridinilo opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^3$  es hidrógeno.

40 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R^4$  es hidrógeno.

8. Un compuesto que es:

*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida;  
3-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;

- 5-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[5-metil-2-(metiloxi)fenil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metiloxi)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
5 3,5-difluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[1-etil-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(metiloxi)-2-piridincarboxamida;  
10 6-[(dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;  
3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida;  
15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(metilsulfonil)-2-piridincarboxamida;  
6-cloro-3-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(1-metiletil)amino]-2-piridincarboxamida;  
20 6-(etilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-(dietilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-(ciclopropilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-pirrolidinil)-2-piridincarboxamida;  
25 6-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
3,6-dicloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
3-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
3-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
3-cloro-6-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
30 6-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[metil(tetraidro-2*H*-piran-4-il)amino]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidinil)amino]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilamino)-2-piridincarboxamida;  
6-cloro-3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
35 3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
3-(dimetilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
3-(dimetilamino)-6-(etilamino)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
40 6-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-piperidinil)-2-piridincarboxamida;  
3-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
45 5-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-3-piridincarboxamida;  
3-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(metilamino)-2-piridincarboxamida;  
50 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(metiloxi)-3-piridincarboxamida;  
2-(etiloxi)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-piridincarboxamida;  
55 5-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(4-morfolinil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-oxo-1,6-dihidro-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-pirrolidinil)-4-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;  
60 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletenil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-iloxi)-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-2-piridincarboxamida;  
65 6-[(4,4-dimetil-1-piperidinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[(3,3-dimetil-1-piperidinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilmetil)-2-piridincarboxamida;  
6-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilmetil)-2-piridincarboxamida;  
10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[3-fenil-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[2-[[feniloxi]metil]-4-morfolinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-6-[[3-[[fenilmetil]oxi]-1-piperidinil]metil]-2-piridincarboxamida;  
6-[[4-(1-etilpropilil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[4-(ciclopentil-1-piperazinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-metil-*N*-[1-metil-6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
20 6-(1-piperidinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[4-metil-3-oxo-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[4-acetil-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[1,1-dióxido-4-tiomorfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
25 6-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-  
piridincarboxamida;  
6-[[4,4-difluoro-1-piperidinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
30 6-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[1,1-dióxido-4-tiomorfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[4,4-difluoro-1-piperidinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;  
6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-  
piridincarboxamida; o
- 35 una de sus sales.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 11. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.
12. Un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada.
- 45 13. Uso de un compuesto según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad PI 3-quinasa inapropiada.
14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12 en el que el trastorno mediado por la actividad PI 3-quinasa inapropiada es asma.
- 50 15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12 en el que el trastorno mediado por la actividad PI 3-quinasa inapropiada es EPOC.