

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 773**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2010** **E 10705594 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013** **EP 2401270**

54 Título: **Derivados de pirazol usados como antagonistas del receptor CCR4**

30 Prioridad:

26.02.2009 US 155702

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

24.01.2014

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

HOBBS, HEATHER;
HODGSON, SIMON TEANBY;
LACROIX, YANNICK MAURICE;
NEEDHAM, DEBORAH;
PARR, NIGEL JAMES;
PROCOPIOU, PANAYIOTIS ALEXANDROU;
RITCHIE, TIMOTHY JOHN y
WOODROW, MICHAEL DAVID

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 439 773 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

Derivados de pirazol usados como antagonistas del receptor CCR4

Campo de la Invención

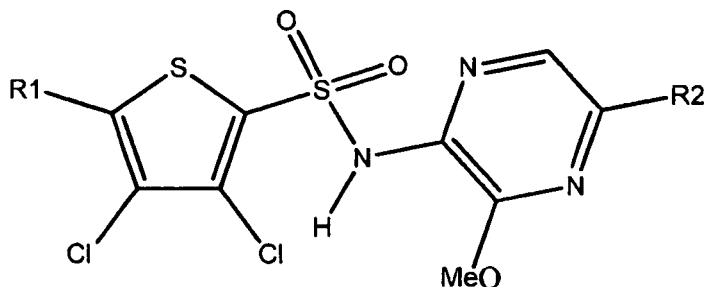
- 5 La presente invención se refiere a compuestos de indazol, a procedimientos para su preparación, a intermedios que se pueden usar en estos procedimientos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en terapia.

Antecedentes de la Invención

- 10 Se cree que las quimiocinas desempeñan una función importante en las respuestas inmunitarias e inflamatorias en una serie de enfermedades o estados patológicos. El receptor de quimiocinas CC 4 (en lo sucesivo CCR4) se clonó originalmente a partir de una línea celular basófila (Power *et al.*, J. Biol. Chem.; 270: 19495: 1995). Los antagonistas del receptor CCR4 de moléculas pequeñas se conocen en la técnica, describiéndose ejemplos de los mismos en Andrews *et al.*, (Mol. Pharmacol 73: 855, 2008).

El documento WO2008/089307 divulga procedimientos y composiciones para el tratamiento de inflamación con dolor y cáncer, en particular, compuestos que son inhibidores de d5 desaturasa.

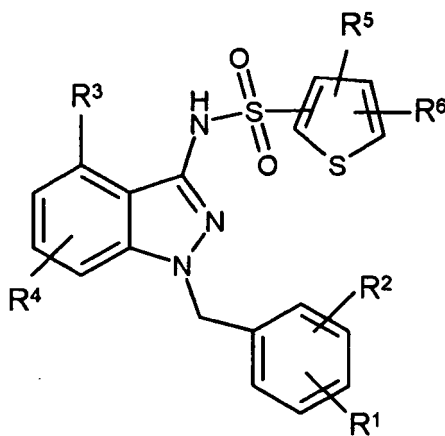
- 15 El documento WO04/108717 divulga compuestos de sulponomida que tienen actividad CCR4 y que tienen la fórmula (I)



(I)

Sumario de la Invención

- 20 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, más en particular un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I)

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

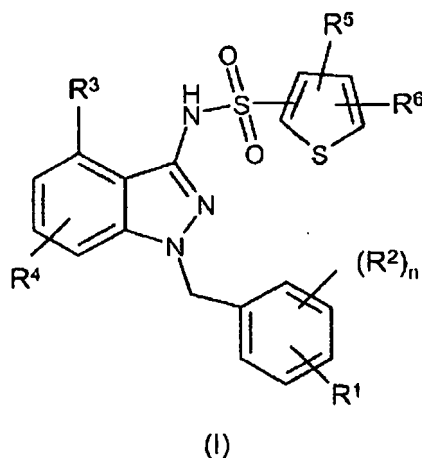
En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o estados patológicos para los que está indicado un antagonista del receptor CCR4.

5 En un cuarto aspecto, se divulga un procedimiento para tratar una enfermedad o estado patológico para el que está indicado un antagonista del receptor CCR4 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico para el que está indicado un antagonista del receptor CCR4.

10 **Descripción Detallada de la Invención**

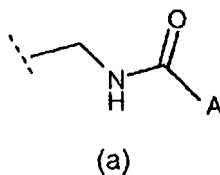
La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



en la que

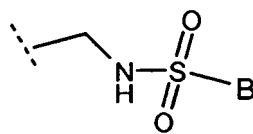
R¹ es seleccionado del grupo que consiste en (1), (2), (3) (4) y (5)

15 (1) un grupo de fórmula (a)



en la que A es seleccionado del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) y (viii)

- (i) hidrógeno;
- 20 (ii) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos -NR^aR^b, -OR^c, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^c, heterociclilo, fenilo o heteroarilo;
- (iii) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un grupo -C(O)OR^c o -NR^aR^b;
- (iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆;
- (v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C₁₋₆;
- (vi) -NR^aR^b;
- 25 (vii) fenilo sustituido con un grupo -(CH₂)_pC(O)OH en el que p es 0, 1, 2 o 3; o
- (viii) -(CH₂)₇C(O)OH
- (2) un grupo de fórmula (b)



(b)

en la que B es alquilo C₁₋₆;

(3) -C(O)NR^aR^b o -CH₂C(O)NR^aR^b;

(4) -S(O)₂NR^aR^b;

5 (5) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con NR^aR^b;

R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno, alquilo C₁₋₆, CF₃, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

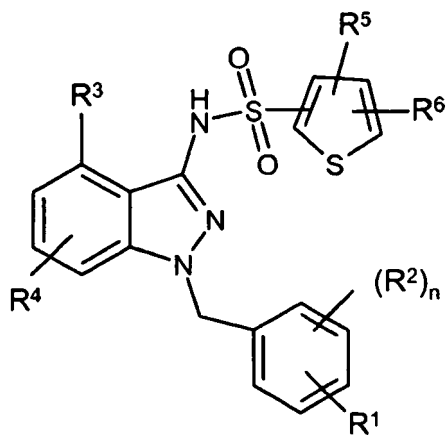
R³ es halógeno, CF₃, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, CR^dR^eOH o CHF₂; donde R^d y R^e son independientemente hidrógeno o metilo;

10 R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o CF₃;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

n es 0 o 1.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

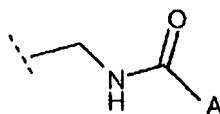


(I)

15 en la que

R¹ es seleccionado del grupo que consiste en (1), (2), (3) (4) y (5)

(1) un grupo de fórmula (a)

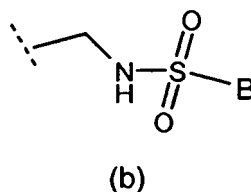


(a)

en la que A es seleccionado del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv), (v) y (vi):

20 (i) hidrógeno;

- (ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-NR^aR^b$, $-OR^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^c$, heterociclilo, fenilo o heteroarilo;
- (iii) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un grupo $-NR^aR^b$;
- (iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ;
- 5 (v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C_{1-6} ;
- (vi) $-NR^aR^b$;
- (2) un grupo de fórmula (b)



en la que B es alquilo C_{1-6} ;

- 10 (3) $-C(O)NR^aR^b$;
- (4) $-S(O)_2NR^aR^b$;
- (5) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con NR^aR^b ;

R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ;

- 15 R^3 es halógeno, CF_3 , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} ; CH_2OH o CHF_2

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o CF_3 ;

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ; y

n es 0 o 1.

En una realización, el grupo R^1 está sustituido en la posición meta (posición 3).

- 20 En una realización, R^1 es un grupo de fórmula (a) en la que A es alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, isopropilo o *t*-butilo.

En otra realización, R^1 es un grupo de fórmula (a) en la que A es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más $-NR^aR^b$ (tal como NH_2 , $NHMe$ o NMe_2), $-OR^c$ (tal como OH u OMe), $-C(O)NR^aR^b$ (tal como $C(O)NH_2$), $-C(O)OR^c$ (tal como $C(O)OH$ o $C(O)OMe$), pirrolidinilo, fenilo o imidazolilo.

- 25 En otra realización más, R^1 es un grupo de fórmula (a) en la que A es un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

En otra realización más, R^1 es un grupo de fórmula (a) en la que A es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo.

- 30 En una realización, cuando n es 1, R^2 es seleccionado del grupo que consiste en halógeno (tal como flúor o cloro), alquilo C_{1-6} (tal como metilo) o alcoxi C_{1-6} (tal como metoxi).

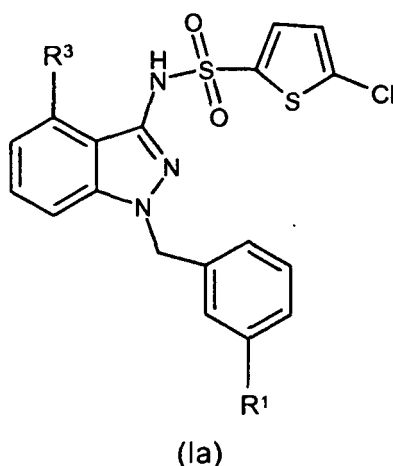
En una realización, R^3 es halógeno (tal como flúor), hidroxilo o alcoxi C_{1-4} (tal como metoxi). En una realización más R^3 es metoxi.

En una realización, R^4 es hidrógeno o flúor.

- 35 En una realización, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno (tal como cloro) o alquilo C_{1-6} (tal como metilo). En una realización más R^5 es cloro y R^6 es hidrógeno.

En una realización, R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia) o una sal de los mismos



en la que R¹ y R³ son como se han definido anteriormente.

Aunque las realizaciones para cada variable en general se han enumerado anteriormente por separado para cada variable, esta invención incluye los compuestos en los que varias o cada realización en la fórmula (I) es seleccionada de cada una de las realizaciones que se han indicado anteriormente. Por tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de realizaciones para cada variable descritas anteriormente incluyendo las sales de las mismas.

Compuestos específicos de acuerdo con la invención incluyen los Ejemplos 1-166 que se describen en el presente documento o una sal de los mismos.

Son compuestos particulares de acuerdo con la invención

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida,

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolinocarboxamida,

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida,

N-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida,

(2*S*)-*N*-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida

o una sal de los mismos.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique de otro modo:

- el término “halógeno” se usa para describir un grupo seleccionado de flúor, cloro o bromo;
- el término “alquilo C₁₋₆” se usa para describir un grupo o una parte del grupo que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos adecuados de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo;
- el término “alcoxi C₁₋₆” se usa para describir un grupo o una parte del grupo que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *t*-butoxi, pentoxi o hexoxi;
- el término “heterocíclico” o “anillo heterocíclico” se usa para describir un anillo monocíclico saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos adecuados incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirano;
- el término “heteroarilo” se usa para describir un anillo aromático o aromático benzocondensado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazino, pirazinilo y piridilo. Ejemplos adecuados de dichos anillos benzocondensados aromáticos incluyen quinolino, isoquinolino, indolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo;

- el término “cicloalquilo C₃₋₇” se usa para describir un anillo carbocíclico no aromático que contiene al menos tres, y como máximo siete átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₇ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

5 Se apreciará que la presente invención incluye compuestos de fórmula (I) como la base libre y como sales de los mismos, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son, de forma deseable, farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o bases. Para una revisión de sales adecuadas véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977). De forma típica, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable fácilmente usando un ácido o base apropiado. La sal resultante puede precipitar en la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

Se puede formar una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica u orgánica adecuada, (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado, para dar la sal de adición de bases que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Se puede formar una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser por ejemplo una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

Se pueden usar otras sales que no sean farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) y están incluidas dentro del ámbito de esta invención.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como “solvatos”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un “hidrato”. Se pueden usar disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, *N*-metil pirrolidinona, metanol y etanol para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del ámbito de la invención.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los solvatos de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos dentro del ámbito de la presente invención. Las formas polimórficas de compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluidas, pero sin quedar limitadas a las mismas, patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMNES).

Algunos de los compuestos que se describen en este documento pueden contener uno o más átomos quirales de modo que pueden formarse isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros o diaestereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) como isómeros individuales aislados tales como los que están sustancialmente libres de otro isómero (es decir puros) o como mezclas (es decir racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado tal como uno que está sustancialmente libre de otro isómero (es decir puro) se puede aislar de tal forma que esté presente menos del 10%, particularmente menos de aproximadamente el 1%, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0,1% del otro isómero.

La separación de isómeros se puede conseguir por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la

técnica, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

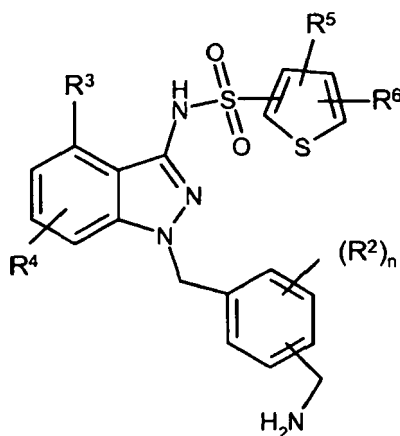
Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en una de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) tanto como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

- 5 De lo anterior se apreciará que se incluyen dentro del ámbito de la invención solvatos, hidratos, complejos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por una diversidad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable que se ha definido anteriormente seguirá teniendo el significado que se ha definido anteriormente a menos que se indique de otro modo. A continuación se exponen procedimientos sintéticos
10 generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de trabajo.

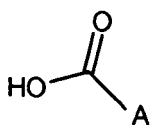
La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que comprende un procedimiento seleccionado de (a), (b), (c) o (d) en el que:

(a) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo

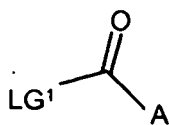


(II)

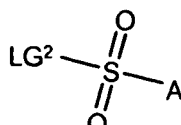
- 15 en la que $R^2 - R^6$ y n son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) o (IIId) o un derivado protegido del mismo



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

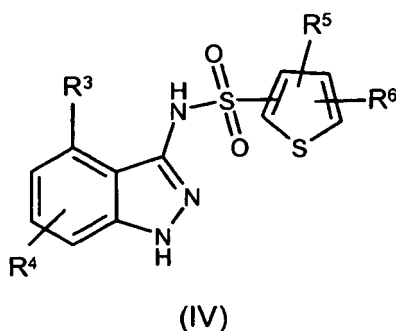


(IIId)

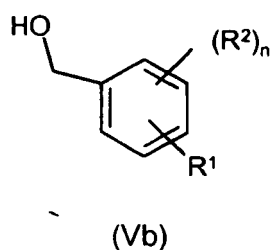
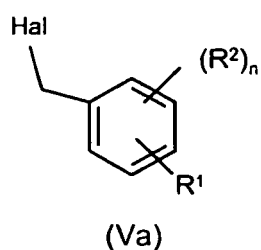
en las que A es como se ha definido anteriormente en el presente documento;

- y opcionalmente, seguidamente desproteger el producto resultante;

- 20 (b) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o un derivado protegido del mismo



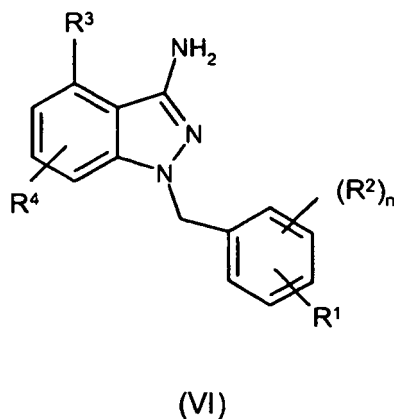
en la que $R^3 - R^6$ son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)



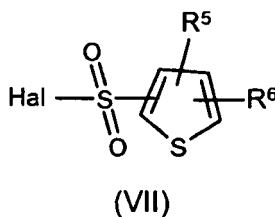
5 en las que R^1 , R^2 y n son como se han definido anteriormente en el presente documento y Hal es halógeno;

- y, opcionalmente, seguidamente desproteger el producto resultante;

(c) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



10 en la que $R^1 - R^4$ y n son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula (VII)



en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente en el presente documento y Hal es halógeno;

(d) implica convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

15 Procedimiento (a)

Los compuestos de fórmula (II) y el ácido carboxílico de fórmula (IIIa) se hacen reaccionar en condiciones de formación de amida que son familiares para los expertos en la técnica. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMF o acetonitrilo) con una base (por ejemplo, DIPEA o trietilamina) en presencia de un grupo activador adecuado (por ejemplo, HATU o TBTU).

- 5 Los compuestos de fórmula (II) y ácido carboxílico de fórmula (IIIa) también se pueden hacer reaccionar en presencia de un reactivo activador tal como 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, THF o diclorometano) con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA o trietilamina). Dicha metodología se describe en Schmidt *et al.*, (Synthesis, 1988, 475).

- 10 Ejemplos adecuados de los compuestos de fórmula (IIIb) son cloruros de ácido o anhídridos de ácido (es decir, en los que el grupo saliente LG¹ es Cl u OC(O)R). La reacción entre compuestos de fórmula (II) y fórmula (IIIb) se lleva a cabo de forma típica en un disolvente orgánico inerte (tal como tetrahidrofurano, DMF, cloroformo o diclorometano) a temperatura ambiente o inferior, opcionalmente en presencia de una base adecuada por ejemplo una base orgánica (tal como trietilamina o diisopropiletilamina), un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de potasio) o un hidrógenocarbonato de metal alcalino (tal como hidrógenocarbonato de sodio).

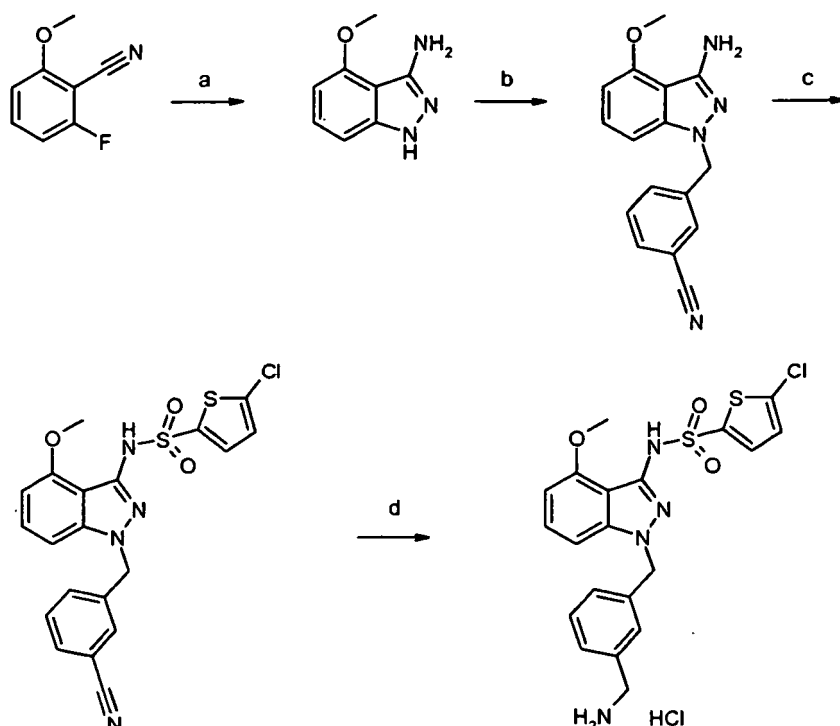
- 15 Ejemplos adecuados de los compuestos de fórmula (IIIc) son aquellos en los que el grupo saliente LG² es cloro. Los compuestos de fórmula (II) y de fórmula (IIIc) de forma típica se hacen reaccionar en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o diclorometano) en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina o piridina).

Los compuestos de fórmula (II) y fórmula (IIId) se hacen reaccionar de forma típica en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de una amina adecuada (por ejemplo, trietilamina).

- 20 Se entenderá que en la reacción de un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos de fórmula (III). Ejemplos de grupos protectores y medios para su retirada se pueden encontrar en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª edición, J. Wiley and Sons, 1999). Grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se puede retirar por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o retirada reductora de un grupo de 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que se puede retirar por hidrólisis catalizada por bases.

- 30 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por procedimientos descritos en presente documento. A modo de ilustración, se puede preparar un compuesto representativo de fórmula (II) (es decir en la que n es 0, R⁴ y R⁶ son hidrógeno, R⁵ es cloro y R³ es metoxi) mediante procedimientos descritos en el Esquema 1.

Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1-butanol, reflujo, 92%; b) KOH, DMSO, cloruro de 3-cianobencilo, 60%; c) cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo, piridina, 85%; d) solución de LiAlH_4 1M en éter, THF, HCl 2M, MeOH, 77%

- 5 Los compuestos de fórmula (III) (a)-(d) se pueden obtener de suministradores comerciales.

Procedimiento (b)

Para compuestos de fórmula (Va) un grupo Hal adecuado es cloro, bromo, yodo, particularmente cloro. De forma típica, los compuestos de fórmula (IV) están en la forma de un derivado protegido de los mismos (por ejemplo, usando un silil éter tal como β -(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) como un grupo protector). La reacción de alquilación entre los derivados protegidos de los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (Va) se puede llevar a cabo por irradiación de microondas en un disolvente orgánico inerte (tal como DMF) a temperatura ambiente o elevada, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o de cesio. El grupo protector de silil éter se puede retirar del producto formado de este modo por procedimientos convencionales tales como por reacción con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) en un disolvente adecuado tal como THF.

15 La reacción entre los compuestos de fórmula (IV) y (Vb) se puede llevar a cabo usando condiciones de reacción de Mitsunobu que son familiares para los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula (IV) están de forma típica en forma de un derivado protegido de los mismos (por ejemplo, usando un grupo protector sulfonamida). De forma típica, la reacción se lleva a cabo usando trifenilfosfina con un compuesto de azodicarboxilato (tal como TBAD, DIAD o DEAD) en un disolvente orgánico adecuado (tal como THF o DMF). El grupo protector sulfonamida se puede retirar del producto formado de este modo por tratamiento con hidróxido de sodio en metanol.

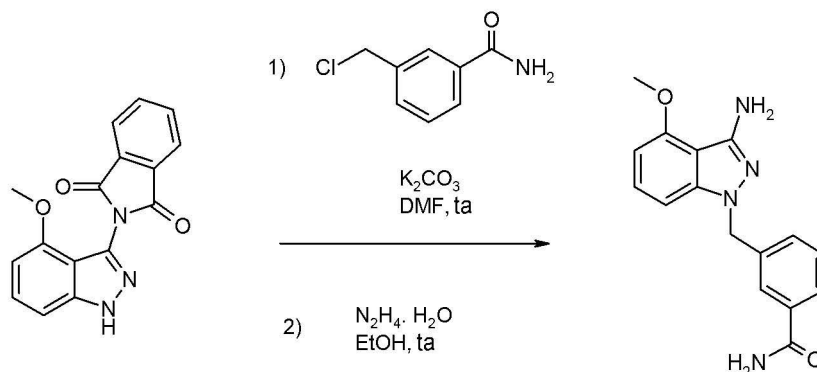
Los compuestos de fórmula (IV) o un derivado desprotegido de los mismos se pueden preparar por procedimientos que se describen en este documento. Los compuestos de fórmula (Va) o (Vb) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por procedimientos que se describen en este documento.

Procedimiento (c)

25 La reacción entre un compuesto de fórmula (VI) y (VII) se lleva a cabo de forma típica en un disolvente orgánico adecuado (tal como piridina).

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por procedimientos convencionales que se describen en este documento. A modo de ilustración, un compuesto representativo de fórmula (VI) (es decir en el que n es 0, R^4 es hidrógeno, R^3 es metoxi y R^1 es $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$) se puede preparar por procedimientos que se describen en el Esquema 2.

Esquema 2



Los compuestos adecuados de fórmula (VII) por ejemplo, cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo, cloruro de 5-metil-2-tiofenosulfonilo y cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo están disponibles de forma comercial.

Procedimiento (d)

- 5 Se entenderá que ciertos compuestos de fórmula (I) se pueden hacer reaccionar para formar otros compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, los compuestos en los que R^3 es alcoxi C_{1-6} (tal como metoxi) se pueden convertir en compuestos correspondientes en los que R^3 es hidroxilo por reacción con un agente de desmetilación (tal como tribromuro de boro) en un disolvente orgánico adecuado (tal como DCM).

- 10 Se entenderá que en cualquiera de las rutas (a) a (d) que se han descrito anteriormente, el orden preciso de las etapas de síntesis por las que los diversos grupos y restos se introducen en la molécula puede variar. Estará dentro de la especialidad del facultativo en la técnica asegurar que los grupos o restos inducidos en una etapa del proceso no estén afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar consecuentemente el orden de las etapas de síntesis.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo.

- 15 También se cree que ciertos compuestos de fórmulas (IV) y (VI) también son nuevos y, por tanto, forman otro aspecto más de la invención.

Se cree que los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos son inhibidores de la actividad del receptor de quimiocinas CC, particularmente de la actividad del receptor CCR4 y, por tanto, tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades o estados patológicos para los que está indicado un compuesto de CCR4.

- 20 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. El compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico para los cuales está indicado un antagonista del receptor CCR4.

- 25 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico para los cuales está indicado un antagonista del receptor CCR4.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico para los cuales está indicado un antagonista del receptor CCR4.

- 30 También se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o estados patológicos para las cuales está indicado un antagonista del receptor CCR4 en un sujeto que necesita del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De forma adecuada, el sujeto que necesita del mismo es un mamífero, en particular un ser humano.

- 35 Como se usa en presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, al comparar con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado el tratamiento, curación, prevención mejorados o el alivio de una enfermedad, trastorno o efecto secundario o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro su ámbito cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.
- 40

- Se cree que los antagonistas de CCR4 son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades o estados patológicos tales como enfermedades de inmunorregulación, inflamatorias y/o alérgicas. Ejemplos incluyen: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica o de contacto, urticaria, rinitis alérgica (estacional o perenne), rinitis vasomotora, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis de primavera, conjuntivitis ocupacional, conjuntivitis infecciosa, síndromes eosinofílicos, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trombosis, lesión por reperfundición del miocardio y del cerebro, glomerulonefritis crónica, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, esclerosis múltiple, deterioro de la memoria (incluyendo enfermedad de Alzheimer), dolor y cáncer.
- 5 También se cree que los antagonistas de CCR4 son útiles en el tratamiento de enfermedades o estados patológicos tales como aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis fúngica alérgica, asma grave con sensibilización fúngica y enfermedades que implican un papel patógeno de hongos incluyendo invasión o colonización (tales como aspergilosis invasiva, aspergiloma o candidiasis).
- 10 La expresión "enfermedad o estado patológico para los cuales está indicado un inhibidor de CCR4" tiene por objeto incluir cualquiera o todas las patologías anteriores.
- 15 En una realización la enfermedad o estado patológico para los cuales está indicado un inhibidor de CCR4 se selecciona de asma, EPOC, rinitis, fibrosis pulmonar idiopática, psoriasis y dermatitis de contacto. En una realización particular, la enfermedad o estado patológico para los cuales está indicado un inhibidor de CCR4 es asma.
- Aunque es posible que para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I) así como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueda administrar en la forma de las sustancias químicas sin procesar, es común presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.
- 20 Por tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, son los que se han descrito anteriormente. El o los vehículos, diluyentes o excipientes tienen que ser aceptables en el sentido de ser compatibles con el resto de ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para el uso en el tratamiento de cualquiera de los estados patológicos descritos en este documento. Además se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos para los cuales está indicado un inhibidor de CCR4 que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Además se proporciona una composición farmacéutica que comprende de 0,05 a 1000 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 0,1 a 2 g de uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 Puesto que los compuestos de fórmula (I) tienen por objeto su uso en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que los mismos se proporcionen cada uno preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos una pureza del 60%, más adecuadamente al menos una pureza del 75% y preferentemente al menos una pureza del 85%, especialmente al menos una pureza del 98% (% en una base de peso en peso).
- 35 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas farmacéuticas monodosis que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo por monodosis. Las composiciones monodosis preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo. Por tanto, tales monodosis se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de monodosis preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria (para administración más de una vez al día), como se ha descrito anteriormente en el presente documento o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo.
- 40 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el o los vehículos o excipientes.
- 45 En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.
- 50 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- 55

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral no tóxico farmacéuticamente aceptable e inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporar en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado (por ejemplo, mediante micronización) y mezclándolo con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, de dispersión y colorantes.

Se pueden fabricar cápsulas preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente y llenando vainas de gelatina conformadas. Se pueden añadir a la mezcla de polvo deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla ligantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, saborizantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o por doble compresión, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un ligante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humectándola con un ligante tal como jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndolos pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer pasar a través de la máquina de preparación de comprimidos y el resultado son preformas conformadas de forma imperfecta disgregadas en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los troqueles de conformación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime para formar comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse para formar comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o doble compresión. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco constituido por un revestimiento sellante de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento de pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes monodosis.

Los líquidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de monodosis de forma que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un saborizante adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isosteáricos etoxilados y éteres de polioxietilén sorbitol, conservantes, aditivos saborizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones monodosis para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, revistiendo o insertando material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado.

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

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las composiciones se aplican preferentemente como una pomada tópica o crema. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica al ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca, incluyen grageas, pastillas y colutorios.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las formas farmacéuticas para administración nasal o inhalada se pueden formular de forma conveniente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

- 10 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, es preferente que el compuesto de la invención esté en una forma de tamaño de partículas reducido y, más preferentemente, la forma de tamaño reducido se obtiene o se puede obtener por micronización. El tamaño de partículas preferente del compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) o sal está definido por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

- 15 Las formulaciones en aerosol, por ejemplo, para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades monodosis o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tener la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo atomizador o inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de administración unitaria tal como un inhalador nasal de monodosis o un dosificador en aerosol provisto de una válvula de medición (inhalador de dosis
20 medida) que tiene por objeto desecharse una vez que los contenidos del recipiente se han agotado.

- Cuando la forma farmacéutica comprende un dosificador en aerosol, la misma contiene preferentemente un propulsor adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas farmacéuticas en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.
25 El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, disolventes comunes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución también pueden requerir la adición de disolventes comunes tales como etanol. También se pueden incorporar otros excipientes modificadores para mejorar, por ejemplo, la estabilidad y/o sabor y/o características de masa de
30 partículas finas (cantidad y/o perfil) de la formulación.

- Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para la administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable de polvo seco. Una composición de este tipo puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo (preferentemente en forma de tamaño de partículas reducido, por ejemplo, en forma micronizada) y,
35 opcionalmente, un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales metálicas de ácido esteárico, tales como estearato de magnesio o de calcio. Preferentemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. La lactosa preferentemente es lactosa hidratada, por ejemplo, lactosa monohidrata y/o preferentemente es de calidad de inhalación y/o lactosa de calidad fina. Preferentemente, el tamaño de partícula de la lactosa está definido por el 90%
40 o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosa que tienen menos de 1000 micrómetros (por ejemplo, 10-1000 micrómetros, por ejemplo, 30-1000 micrómetros) de diámetro y/o el 50% o más de las partículas de lactosa que tienen menos de 500 micrómetros (por ejemplo, 10-500 micrómetros) de diámetro. Más preferentemente, el tamaño de partículas de la lactosa está definido por el 90% o más de las partículas de lactosa que tienen menos de 300 micrómetros (por ejemplo, 10-300 micrómetros, por ejemplo, 50-300 micrómetros) de diámetro y/o el 50% o más de
45 las partículas de lactosa que tienen menos de 100 micrómetros de diámetro. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa está definido por el 90% o más de las partículas de lactosa que tienen menos de 100-200 micrómetros de diámetro y/o el 50% o más de las partículas de lactosa teniendo menos de 40-70 micrómetros de diámetro. Lo más importante, es preferente que aproximadamente del 3 a aproximadamente el 30% (por ejemplo, aproximadamente el 10%) (en peso o en volumen) de las partículas tengan menos de 50 micrómetros o menos de
50 20 micrómetros de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa de calidad de inhalación adecuada es lactosa E9334 (el 10% de finos) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos).

- Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables en polvo seco, una composición farmacéutica para administración inhalada se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, que
55 contienen la composición en polvo seco) montados longitudinalmente en una banda o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente puede romperse o se puede abrir desprendiéndolo a petición y la dosis de, por ejemplo, la composición en polvo seco se puede administrar mediante inhalación a través del dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™, se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134A, y en un dispositivo de este tipo al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (siendo el recipiente o los recipientes preferentemente una pluralidad de recipientes

de dosis sellados montados longitudinalmente en una banda o cinta) está definido entre dos elementos asegurados entre sí desprendibles; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para desprender los elementos en la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través de la cual un usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo desde el recipiente abierto.

Los compuestos de la invención se pueden formular como una formulación líquida para administración desde un dosificador de líquido, por ejemplo, un dosificador que tiene una boquilla dosificadora u orificio de dosificación a través del cual se dosifica una dosis medida de la formulación líquida tras la aplicación de una fuerza aplicada por usuario a un mecanismo de bomba de dosificador de líquido. Tales dosificadores de líquido generalmente están provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación líquida, pudiéndose dosificar las dosis tras accionamientos de bomba secuenciales. La boquilla u orificio de dosificación se puede configurar para inserción en los orificios nasales del usuario con el objeto de dosificar por pulverización la formulación líquida en la cavidad nasal. Un dosificador de líquido del tipo que se ha mencionado anteriormente se describe y se ilustra en el documento WO-A-2005/044354, cuyo contenido completo se incorpora en este documento por referencia. El dosificador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de líquido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una formulación líquida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable por el dedo que se puede mover hacia adentro con respecto a la carcasa para llevar el recipiente hacia arriba en la carcasa para provocar que la bomba se comprima y bombee una dosis medida de la formulación desde un tubo de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. Un dosificador de líquido particularmente preferido es del tipo general que se ilustra en las Figuras 30-40 del documento WO-A-2005/044354.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y se pueden almacenar en estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una diversidad de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del sujeto, el estado patológico concreto que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, estará sujeta al criterio del médico o veterinario encargado. En la composición farmacéutica, cada monodosis para administración oral o parenteral contiene preferentemente de 0,01 a 3000 mg y más preferentemente de 0,5 a 1000 mg de un compuesto de la invención calculado como la base libre. Cada monodosis para administración nasal o inhalada contiene preferentemente de 0,001 a 50 mg y más preferentemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg por día o 0,5 a 1000 mg por día o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg por día o 0,01 a 5 mg por día, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Esta cantidad se puede proporcionar en una monodosis por día o, más habitualmente, en una serie de subdosis por día (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, se puede terminar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de la invención se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto o los compuestos de la invención y el otro agente u otros agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica única o por separado y, cuando se administren por separado, esto puede producirse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o los compuestos de la invención y el otro agente u otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención y al menos otro agente farmacéuticamente activo.

Por tanto, en un aspecto, el compuesto y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, seleccionados de agentes antiinflamatorios (incluyendo un esteroide), agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del

receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas de adrenoceptor β_2 , agentes antialérgicos, agentes antiinfecciosos (tales como antibióticos o antivirales) o antihistamínicos. Por tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, un producto de combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo, seleccionados de un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista de adrenoceptor β_2 , un agente antialérgico, un agente antiinfeccioso (tal como un antibiótico o un antiviral) o un antihistamínico.

Se entenderá que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por vía inhalada, intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por las mismas vías. Como alternativa, los componentes individuales de la composición se pueden administrar por diferentes vías.

Una realización de la invención incluye combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos adicionales.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides antiinflamatorios se conocen bien en la técnica. Los ejemplos representativos incluyen propionato de fluticasona, éster 17-propionato de beclometasona, éster 17,21-dipropionato de beclometasona, dexametasona o un éster de la misma, mometasona o un éster de la misma (por ejemplo, furoato de mometasona), ciclesonida, budesonida, flunisolida, metil prednisolona, prednisolona y dexametasona. En el documento WO 02/12266 A1 (Glaxo Group Ltd) se describen ejemplos adicionales de corticosteroides antiinflamatorios, en particular, los compuestos del Ejemplo 1 (S-fluorometiletil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17α -carbotioico) y el Ejemplo 41 (S-fluorometiletil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos de agonistas de adrenoceptor β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo, como racemato o un enantiómero único tal como enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo, la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumatrato de formoterol. En una realización, los agonistas de adrenoceptor β_2 son agonistas de adrenoceptor β_2 de acción prolongada, por ejemplo, aquellos que tienen un efecto terapéutico durante un periodo de 24 horas, tales como salmeterol o formoterol. Otro ejemplo de un agonista de adrenoceptor β_2 es el compuesto 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorofenil)metoxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroxietil)fenol trifetilacetato (Vilanterol Trifenatato).

En los documentos WO 03/011274 A2 y WO 02/069945 A2 / US 2002/0193393 A1 y US 2002/052312 A1 se describen ejemplos de compuestos anticolinérgicos que se pueden usar en combinación con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, los agentes anticolinérgicos incluyen antagonistas de los receptores muscarínicos, en particular, compuestos que son antagonistas de los receptores M_1 o M_3 , antagonistas dobles de receptores M_1/M_3 o M_2/M_3 o panantagonistas de receptores $M_1/M_2/M_3$ tales como bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio o bromuro de tiotropio.

Un antihistamínico que se puede usar en una combinación de un compuesto de la invención puede ser, por ejemplo, metapirileno o antagonistas de H_1 . Los ejemplos de antagonistas de H_1 incluyen, sin limitación, amlexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bronfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirlamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En otra realización la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con un antagonista de H_3 (y/o agonista inverso). Los ejemplos de antagonistas de H_3 incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO2004/035556 y en WO2006/045416.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, combinaciones que comprenden un compuesto de la invención junto con otros agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides antiinflamatorios; o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tal como antagonista de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), un inhibidor de iNOS, un inhibidor de triptasa, inhibidores de IKK2, un inhibidor de p38, inhibidores de SyK, un inhibidor de elastasa, un antagonista de integrina beta-2, un agonista de adenosina a_2a , un antagonista de quimiocina, tal como un antagonista de CCR3, un inhibidor de la liberación de mediador tal como cromoglicato de sodio, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un antagonista de DP1, un antagonista de DP2, un inhibidor de CTTh2, un inhibidor de p13K delta, un inhibidor de ITK, un inhibidor de LP (lisofosfatídico) y un inhibidor de FLAP (proteína activadora de lipoxigenasa cinco).

Otras combinaciones adecuadas incluyen un compuesto de la invención junto con un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antivírico), un agente hipertensor, un agente antitrombótico, una estatina o un inhibidor de colinesterasa.

Las combinaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente se pueden presentar de forma conveniente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente

aceptable representan un otro aspecto de la invención.

En un aspecto, la presente invención también proporciona la terapia denominada de "combinación triple", que comprende un compuesto de la invención junto con agonista de adrenorreceptor β_2 y un corticosteroide antiinflamatorio. Preferentemente, esta combinación es para el tratamiento y/o profilaxis de asma, COPD o rinitis alérgica. El agonista de adrenorreceptor β_2 y/o el corticosteroide antiinflamatorio pueden ser como se ha descrito anteriormente y/o se ha descrito en el documento WO 03/030939 A1. Un ejemplo representativo de una "combinación triple" de este tipo comprende un compuesto de la invención, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, xinafoato de salmeterol) y propionato de fluticasona. Otro ejemplo representativo de una "combinación triple" comprende un compuesto de la invención, trifenilacetato de 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-diclorofenil)metoxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroxietil)fenol (Vilanterol Trifenatato) y (S-fluorometiletil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona).

La artritis reumatoide (RA) es otra enfermedad inflamatoria en la que se puede considerar la terapia de combinación. Por tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en combinación con un otro agente terapéutico útil en el tratamiento de artritis reumatoide, siendo dicha combinación útil para el tratamiento de artritis reumatoide.

El compuesto y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con, o incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, seleccionados de AINE, corticosteroides, inhibidores de COX-2, inhibidores de citocinas, agentes anti-TNF, inhibidores de oncostatina M, antipalúdicos, inmunosupresores y citostáticos.

Los agentes anti-TNF incluyen infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel) y adalimum (Humira). Otros tratamientos "biológicos" incluyen anakinra (Kineret), Rituximab, Lymphostat-B, inhibidores de BAFF/APRIL y CTLA-4-Ig o miméticos de los mismos. Otros inhibidores de citocinas incluyen leflunomida (Arava). Otros fármacos de segunda línea incluyen preparaciones de oro (Auranofina (comprimidos de Ridaura) o Aurotiomalato (inyección de Miocrisina)), los medicamentos usados contra el paludismo: (Hidroxiclorocina (Plaquenil)), medicamentos que suprimen el sistema inmune (Azatioprina (Imuran, Tioprina), metotrexato (Metoblastina, Ledertrexato, Emetexato), ciclosporina (Sandimmun, Neoral)), Ciclofosfamida (Cicloblastina), Citoxan, Endoxan), D-Penicilamina (D-Penammina), Sulfasalazina (Salazopirina) y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo aspirina e ibuprofeno).

Será evidente para un experto en la técnica que, cuando sea apropiado, el ingrediente o ingredientes terapéuticos adicionales se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como metales alcalinos o sales de amina o como sales de adición de ácido o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

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

Los compuestos individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferentemente, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una composición farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Detalles Experimentales Generales

CLEM Analítica

El análisis por CLEM analítica se llevó a cabo por uno de los siguientes sistemas A a F.

La detección UV en todos los sistemas fue una señal promediada de longitud de onda de 220 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo de exploración alterna positiva y negativa.

Los detalles experimentales de los sistemas de CLEM A-F a los que se hace referencia en este documento son los que se indican a continuación:

Sistema A

Columna: BEH C₁₈ de 1,7 μ m Acquity de cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC), 50 mm x 2,1 mm de DI
Caudal: 1 ml/min.

ES 2 439 773 T3

Temperatura: 40 °C

Disolventes: A: ácido fórmico al 0,1% v/v en agua

B: ácido fórmico al 0,1% v/v en acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	1,5	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

Sistema B

5 Columna: Columna Sunfire C₁₈ de 3,5 µm, 30 mm x 4,6 mm de DI,

Caudal: 3 ml/min.

Temperatura: 30 °C

Disolventes: A: solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua

B: solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	0,1	97	3
	4,2	0	100
	4,8	0	100
	4,9	97	3
	5,0	97	3

10 Sistema C

Columna: Columna XBridge C₁₈ de 3,5 µm, 50 mm x 4,6 mm de DI,

Caudal: 3 ml/min.

Temperatura: 30 °C

Disolventes: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco

15 B: Acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	99	1
	0,1	99	1
	4,0	3	97
	5,0	3	97

Sistema D

Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ de 1,7 µm, 50 mm x 2,1 mm de DI

Caudal: 1 ml/min.

Temperatura: 40 °C

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

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	1,5	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

Sistema E

5 Columna: Columna Sunfire C₁₈ de 3,5 µm, 30 mm x 4,6 mm de DI,

Caudal: 3 ml/min.

Temperatura: 30 °C

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

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	0,1	97	3
	4,2	0	100
	4,8	0	100
	4,9	97	3
	5,0	97	3

10 Sistema F

Columna: Columna Acquity UPLC BEH C₁₈ de 1,7 µm, 50 mm x 2,1 mm de DI,

Caudal: 1 ml/min.

Temperatura: 40 °C

Disolventes: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco

15 B: Acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	0	100

HPLC autopreparativa dirigida a masas

20 Los productos en bruto se purificaron por HPLC MDAP por uno de los siguientes procedimientos A-D. El tiempo de ejecución fue de 15 min, a menos que se indique de otro modo. La detección UV para todos los procedimientos fue una señal promediada de longitud de onda de 220 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización con modo de exploración alterna positiva y

negativa.

Procedimiento A:

El procedimiento A se llevó a cabo en una columna Sunfire C₁₈ (de forma típica de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

5 A = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua

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	40	95	5
1	40	95	5
10	40	70	30
10,5	40	1	99
15	40	1	99

Procedimiento B:

10 El procedimiento B se llevó a cabo en una columna Sunfire C₁₈ (de forma típica de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

15

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	50	50
1	40	50	50
10	40	1	99
10,5	40	1	99
15	40	1	99

Procedimiento C:

El procedimiento C se llevó a cabo en una columna XBridge C₁₈ (de forma típica de 150 mm x 19 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

20 A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con una solución de amoníaco.

B = acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	99	1
1	40	99	1

10	40	70	30
11	40	1	99
15	40	1	99

Procedimiento D:

El procedimiento D se llevó a cabo en una columna ATLANTIS dC18 (de forma típica de 100 mm x 19 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno). Los disolventes empleados fueron:

5 A = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua.

B = solución al 0,05% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo al 95% más agua al 5%.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,0	20	95	5
1,0	20	95	5
8,5	20	35	65
8,6	20	5	95
9,5	20	5	95
9,6	20	95	5
11,0	20	95	5

Procedimiento E:

10 El procedimiento E se llevó a cabo en una columna Sunfire C18 (de forma típica de 100 mm x 19 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno). Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua.

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

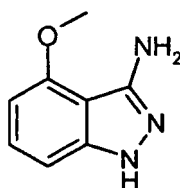
El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,0	20	70	30
1,0	20	70	30
10	20	15	85
10,5	20	5	95
12,5	20	5	95
13	20	70	30
14	20	70	30

15 Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas que se usan en el presente documento. Se entenderá que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas no definidas en el presente documento a continuación será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

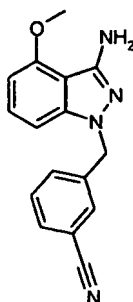
- Ac (acetilo)
- Bu (butilo)
- VC (volumen de columna)
- DCM (diclorometano)
- 5 DEAD (azodicarboxilato de dietilo)
- DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo)
- DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio)
- DMF (*N,N*-dimetilformamida)
- DMSO (dimetilsulfóxido)
- 10 Et (etilo)
- EtOAc (acetato de etilo)
- h (hora/horas)
- HATU [hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio]
- HCl (Ácido clorhídrico)
- 15 l (litros)
- M (molar)
- MDAP (HPLC autopreparativa dirigida a masas)
- Me (metilo)
- MeOH (metanol)
- 20 NOE (efecto nuclear Overhauser)
- Ph (fenilo)
- ⁱPr (isopropilo)
- Si (Sílice)
- SEM ({[2-(trimetilsilil)etil]oxi})metilo)
- 25 SPE (extracción de fase sólida)
- TBAD (azodicarboxilato de *tert*-butilo)
- TBD (1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina)
- TBTU [tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio]
- TEA (triethylamina)
- 30 TFA (ácido trifluoroacético)
- THF (tetrahidrofurano)
- TLC (cromatografía de capa fina)
- TMS (trimetilsililo)
- Todas las referencias a éter son a éter dietílico y salmuera se refiere a una solución saturada acuosa de NaCl.
- 35 **Intermedio 1**
- 4-(Metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina**



Una mezcla de 2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo (disponible de Apollo) (10 g, 66 mmol) e hidrazina hidratada (9,63 ml, 198 mmol) en *n*-butanol (100 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió agua (300 ml) y la fase orgánica se separó. El sólido en la fase acuosa se recogió por filtración y se secó a vacío a 40 °C, dando un sólido blanco (0,6 g). La fase de butanol se evaporó a vacío, y el residuo y las aguas madre acuosas se reunieron y se extrajeron usando acetato de etilo (2 x 200 ml). Las extracciones combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se empleó sobre cartucho de sílice de 100 g. Este eluyó con ciclohexano (500 ml), ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v, 500 ml) y acetato de etilo (500 ml). Las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (9,92 g, 92%) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 0,5 min, ES+ve m/z 164 (M+H)⁺.

Intermedio 2

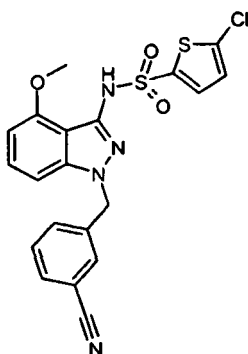
3-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo



A una solución de hidróxido potásico molido (6,75 g, 120 mmol) en DMSO (300 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (7,85 g, 48,1 mmol) y esto dio una solución rojo intenso. Después de 5 minutos, se añadió en una porción de 3-(clorometil)benzonitrilo (8,84 g, 58,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se vertió en agua (500 ml), formando una emulsión. Esta se extrajo usando cloroformo (3 x 500 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua (400 ml) y se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se aplicó a un cartucho de sílice de 340 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 8 VC. Esto dio un sólido naranja que se trató con acetato de etilo (10 ml) y ciclohexano (90 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con ciclohexano (50 ml). El sólido se secó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (7,89 g, 59%) en forma de un sólido naranja pálido. CLEM (Sistema A) TR = 0,93 min, ES+ve m/z 279 (M+H)⁺.

Intermedio 3

5-Cloro-N-[1-[[3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

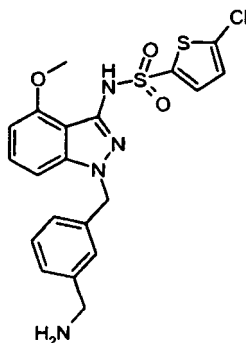


A 3-[[3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 2) (7,89 g,

28,3 mmol) se añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (Aldrich) (6,15 g, 28,3 mmol) en piridina (9,17 ml, 113 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se hizo exotérmica y se volvió rojo intenso. Después de 40 minutos, la mezcla de reacción se separó entre acetato de etilo (500 ml) y ácido clorhídrico 2 N (500 ml). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (400 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El residuo rojo intenso se disolvió en DCM y se aplicó un cartucho de sílice de 340 g. El cartucho se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-10% en diclorometano durante 8 VC. La evaporación de las fracciones apropiadas dio *el compuesto del epígrafe* (11,1 g, 85%) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 1,15 min, ES+ve m/z 459/461 (M+H)⁺.

Intermedio 4

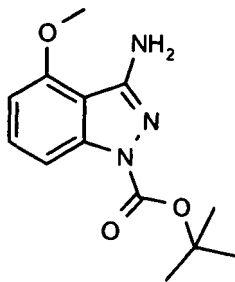
Clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



A una solución enfriada a 0 °C de 5-cloro-*N*-[1-[[3-(cianofenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 3) (11,1 g, 24,2 mmol) en THF (150 ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C, una solución 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en éter (60,5 ml, 60,5 mmol), se produjo la efervescencia y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (7 ml) seguido de una solución 2,0 M de hidróxido de sodio (42,5 ml). Después de agitar durante 30 minutos, el sólido se retiró por filtración y se lavó con THF. El filtrado combinado y los lavados se trataron con sílice SCX de 140 g. Estos se filtraron y se lavaron con metanol (1 l) y después con ácido clorhídrico 2 N al 10% en metanol (2 l). Las fracciones deseadas se reunieron y se concentraron. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (N7916-76-1) (9,3 g, 77%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,85 min, ES+ve m/z 463/465 (M+H)⁺.

Intermedio 5

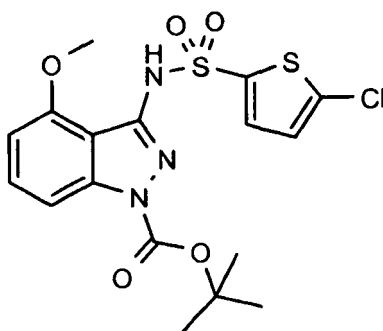
3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina (5,56 g, 34 mmol), DMAP (2,08 g, 17 mmol) y trietilamina (4,75 ml, 34 mmol) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota a 0 °C una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,44 g, 34 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadieron 50 ml de salmuera. La fase orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 50 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se condensaron a presión reducida. El sólido en bruto se trituró con 50 ml de Et₂O, el filtrado se concentró a presión reducida y se trituró de nuevo con 20 ml de Et₂O. Los sólidos se reunieron, dando *el compuesto del epígrafe* (8,97 g, 67%) que se usó sin purificación adicional. CLEM (Sistema B) TR = 2,9 min, ES+ve m/z 264 (M+H)⁺.

Intermedio 6

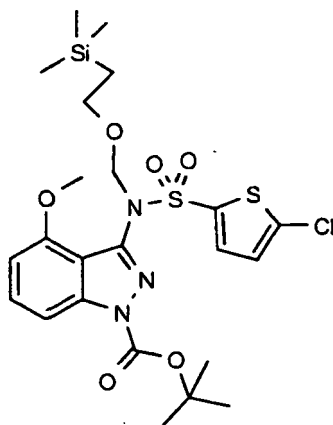
3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 5) (6,03 g, 22,9 mmol) y cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (3,07 ml, 22,9 mmol) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota a 0 °C una solución de piridina (3,7 ml, 46 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó dejando calentar de 0 °C a temperatura ambiente durante 2 h y después se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió piridina (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 24 h más. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 50 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se reunieron, se lavaron con agua (50 ml) y después con salmuera (50 ml) y se secaron con una frita hidrófoba. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre dos cartuchos de Si de 100 g sobre Flashmaster, eluyendo con un gradiente del 0 al 25% de EtOAc en DCM, durante 60 min, dando el producto deseado en forma de un sólido naranja pálido: (2,21 g, 22%). CLEM (Sistema A) TR = 1,35 min, ES+ve m/z 444 (M+H)⁺.

Intermedio 7

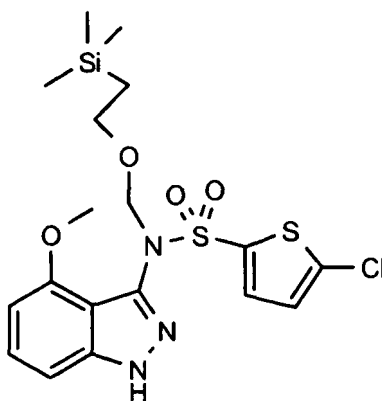
3-[[5-(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 3-[[5-(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 6) (2,21 g, 4,98 mmol) en DCM (20 ml) se añadió a 0 °C cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,23 ml, 6,97 mmol). A continuación, se añadió gota a gota a 0 °C diisopropilamina (1,419 ml, 9,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (50 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 30 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se reunieron, se secaron con una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida, dando un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional (3,12 g) CLEM (Sistema A) TR = 1,64 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Intermedio 8

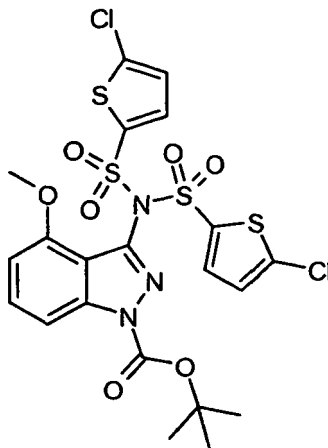
5-Cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-2-tiofenosulfonamida



A una solución de 3-[[[2-(5-cloro-2-tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 7) (3,12 g, 5,43 mmol) en DMF (20 ml) se añadió una solución de carbonato de sodio (0,864 g, 8,15 mmol) en agua (20 ml) a temperatura ambiente. Se obtuvo una suspensión blanca y se observó un calentamiento del medio. La suspensión resultante se agitó durante una noche a 80 °C, después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió más cantidad de carbonato de sodio (300 mg). A continuación, la mezcla resultante se agitó a 85 °C. Después de 3 h de agitación, a la mezcla de reacción se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de DCM. La fase orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 30 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se reunieron, se secaron con una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto se purificó por cromatografía sobre dos cartuchos de Si de 100 g sobre Flashmaster, eluyendo con un gradiente del 0 al 25% de EtOAc en ciclohexano durante 25 min. Las fracciones puras se reunieron, dando el producto del epígrafe en forma de una goma naranja (1,62 g, 63%). CLEM (Sistema A) TR = 1,41 min, ES+ve m/z 474/476 (M+H)⁺. Las fracciones impuras se reunieron y se purificaron de nuevo por cromatografía sobre un cartucho de sílice de 70 g sobre Flashmaster, eluyendo con un gradiente del 0 al 25% de EtOAc en ciclohexano durante 40 min. Las fracciones que contenían el producto puro se reunieron, dando más cantidad del producto deseado (277 mg, 11%).

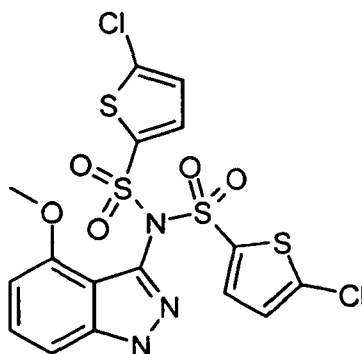
Intermedio 9

3-{bis[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

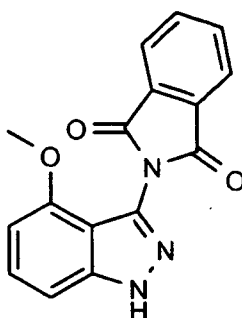


A una solución de 3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 5) (3,24 g, 12,31 mmol) y cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (8,01 g, 36,9 mmol) en DCM (50 ml) se añadió piridina (9,95 ml, 123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó usando una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo usando DCM (100 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se filtraron a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 ml). Este se aplicó a un cartucho de sílice de 330 g y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-25% en DCM durante 10 VC. Las fracciones requeridas se evaporaron a vacío, dando el compuesto del epígrafe (4,17 g, 54%) en forma de un sólido blanco CLEM (Sistema B) TR = 4,12 min, ES+ve m/z 624/626/628 y 3-[[[2-(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,45 g, 26%) en forma de un sólido amarillo pálido CLEM (Sistema B) TR = 3,72 min, ES+ve m/z 444/446 (M+H)⁺.

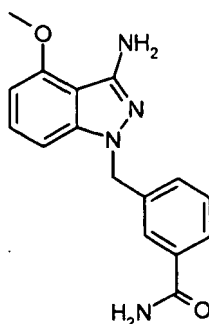
Intermedio 10

5-Cloro-*N*[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

A una solución enfriada en un baño de agua con hielo de 3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 9) (4,17 g, 6,68 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (10,29 ml, 134 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío, dando el producto (3,78 g) en forma de un sólido blanco. Este se secó a vacío a 45 °C durante 2 días, dando el compuesto del epígrafe (3,55 g, 100%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,33 min, ES+ve m/z 524/526/528 (M+H)⁺.

Intermedio 11**2-[4-(Metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona**

Se disolvieron 4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (500 mg, 3 mmol) y anhídrido ftálico (680 mg, 4,6 mmol) (disponible de Aldrich) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró y se sometió a ultrasonidos con 50 ml de éter. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío, obteniendo un sólido marrón (711 mg, 81%). CLEM (Sistema B) TR = 2,82 min, ES+ve m/z 294 (M+H)⁺.

Intermedio 12**3-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida**

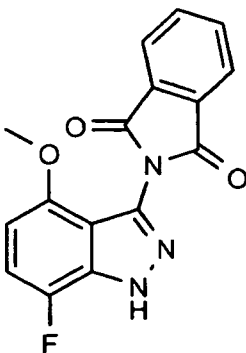
A una solución de 2-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (para una preparación véase el Intermedio 11) (1 g, 3,4 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron a temperatura ambiente carbonato potásico (0,707 g,

5,11 mmol) y 3-(clorometil)benzamida (Maybridge) (0,752 g, 4,43 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM y se añadieron 20 ml de agua. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 459 (M+H)⁺.

- 5 El sólido se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente a hidrazina hidratada (0,497 ml, 10,2 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió acetona (3 ml) y la suspensión resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y agua (30 ml). Se formó un precipitado, que se recogió por filtración, sin embargo la CLEM, mostró que la reacción estaba incompleta. El sólido se suspendió de nuevo en etanol (3 ml), se trató con hidrazina hidratada (0,497 ml, 10,2 mmol)
- 10 y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con acetona (3 ml) y la suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM (10 ml), dando el compuesto del epígrafe (785 mg, 78%) en forma de un sólido blanco. CLEM TR = 0,81 min, ES+ve m/z 297 (M+H)⁺.

Intermedio 13

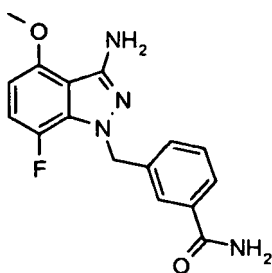
- 15 **2-[7-Fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**



- Se disolvió 2,3-difluoro-6-metoxibenzonitrilo (600 mg, 3,5 mmol) (disponible de JRD Fluorochemicals) en *N*-metilpirrolidinona seca (3 ml) y después se trató con hidrazina hidratada (4 equiv., 0,65 ml) (disponible de Aldrich) y la mezcla resultante se calentó en un vial para microondas Biotage a un nivel de alta absorción durante 15 minutos a 150 °C. Se añadió acetona (3 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos y se dejó en reposo durante una noche.
- 20 A continuación, la solución se cargó en un cartucho SCX-2 de 50 g. La columna se eluyó con metanol y después con una solución 2 M de amoníaco en etanol. Las fracciones básicas se reunieron y se evaporaron a presión reducida. El aceite bruto obtenido se trató con anhídrido ftálico (789 mg, 5,3 mmol) (disponible de Aldrich) y 1,4-dioxano seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a 110 °C. El dioxano se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo
- 25 adicionalmente con 50 ml de diclorometano. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 100 g) sobre un Flashmaster eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 80 minutos, dando el compuesto del epígrafe (510 mg, 47%). CLEM (Sistema A) TR = 0,98 min, ES+ve m/z 312 (M+H)⁺.
- 30

Intermedio 14

- 3-[[3-Amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida**



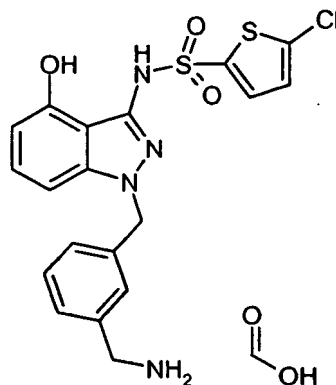
- Una solución de 2-[7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (para una preparación véase el Intermedio 13) (62,0 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) se trató con carbonato potásico (55,1 mg, 0,4 mmol) seguido de 3-(clorometil)benzamida (40,5 mg, 0,24 mmol) y se agitó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de
- 35

reacción enfriada se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido marrón pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Sistema B) TR = 2,45 min, ES+ve m/z 445 (M+H)⁺.

- 5 El sólido se suspendió en etanol anhidro (3 ml) y se trató a temperatura ambiente con hidrazina monohidrato (0,048 ml, 1 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con acetona (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó a vacío, proporcionando un sólido naranja, que se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido naranja. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP en una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. La fracción apropiada se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido blanco (22 mg, 35%) CLEM (Sistema B) TR = 1,96 min, ES+ve m/z 315 (M+H)⁺.

Intermedio 15

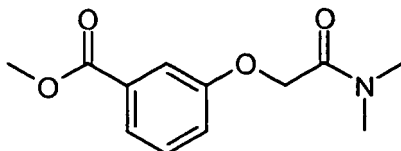
Sal formiato de *N*-(1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



- Una suspensión de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (266 mg, 0,533 mmol) en DCM anhidro (7,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 0,533 ml, 0,533 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (la reacción no estaba en solución - se había formado una goma pegajosa naranja). Se añadió una porción más de tribromuro de boro (1 M, 0,533 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (la reacción todavía no estaba en solución). Se añadió gota a gota metanol anhidro hasta que la reacción se convirtió en una solución. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. Se añadió, gota a gota, con cuidado una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) para interrumpir la reacción, además de que se formó tanto un precipitado blanco (suspendido en la fase acuosa) como una goma pegajosa verde oscuro (pegada en el lateral del matraz). Las fases acuosas y orgánicas se emplean en una frita hidrófoba y la fase orgánica se recogió y se conservó. La goma verde que queda en el matraz se disolvió en metanol-diclorometano 1:1, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba, se combinó con el producto orgánico conservado y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido pegajoso verde oscuro (265 mg). Este se disolvió en DMSO (3 x 1 ml) y se purificó por MDAP de columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite incoloro (86 mg, 33%). CLEM (Sistema B) TR = 1,63 min, ES+ve m/z 449/451 (M+H)⁺.

Intermedio 16

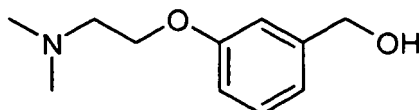
3-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]benzoato de metilo



Una mezcla de 3-hidroxibenzoato de metilo (Aldrich) (1,52 g, 10 mmol) y K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 1 h. Se añadió 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (1,03 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se dejó en reposo a TA durante 6 días. A continuación, la mezcla se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con HCl 2 M (x 3), $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, dando *el compuesto del epígrafe* (2,22 g, 94%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,80 min, al 91%, ES+ve m/z 238 (M+H)⁺.

Intermedio 17

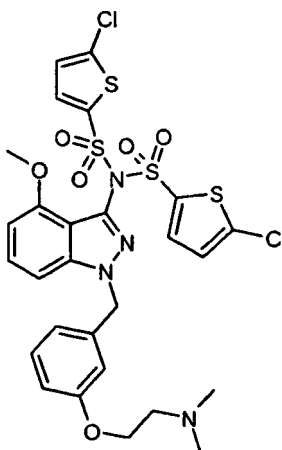
(3-{[2-(Dimetilamino)etil]oxi}fenil)metanol



Se disolvió 3-{[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]oxi}benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 16) (2,22 g, 9,36 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió en hielo. A continuación, la solución se trató gota a gota con una solución en éter de $LiAlH_4$ (1 M, 10 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1,5 h. El análisis por CLEM indicó únicamente que se había completado. La mezcla se enfrió en hielo y se añadió una solución acuosa saturada de sulfato de sodio hasta que se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 2 h y después se dejó en reposo durante el fin de semana a TA. A continuación, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con acetato de etilo y el filtrado y los lavados se concentraron a presión reducida. El aceite incoloro resultante se disolvió en metanol y se empleó en un cartucho SCX-2 prelavado. El cartucho se lavó con metanol y después se eluyó con amoníaco acuoso al 10% en metanol. Las fracciones de amoníaco se reunieron y se evaporaron a presión reducida, dando *el compuesto del epígrafe* (1,236 g, 68%). CLEM (Sistema A) TR = 0,36 min, ES+ve m/z 196 (M+H)⁺.

Intermedio 18

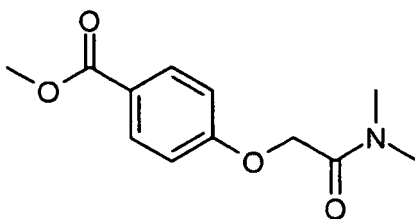
5-Cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[1-{3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



Una mezcla de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (150 mg, 0,28 mmol), (3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metanol (73 mg, 0,37 mmol), trifenilfosfina (113 mg, 0,43 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (132 mg, 0,57 mmol) en THF (15 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH y después se cargó en un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (20 g) y se eluyó con disolventes de metanol de forma secuencial seguido de amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando el producto en bruto. Este se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 20 g) sobre Flashmaster usando un gradiente de metanol al 0-15% (que contiene Et_3N al 1%)-diclorometano durante 20 min. La fracción apropiada se evaporó a vacío, dando el producto del epígrafe (140 mg, 70%) en forma de una espuma blanco. CLEM (Sistema F) TR = 1,27 min, ES+ve m/z 701/703 (M+H)⁺.

Intermedio 19

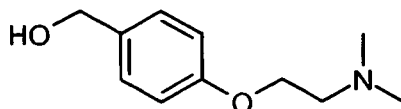
4-{[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]oxi}benzoato de metilo



Se trató 4-hidroxibenzoato de metilo (Fluka) (1,52 g, 10 mmol) y carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) con 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (1,03 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se trató repartiendo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 M, se lavó con HCl y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) y se trató con carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (1,03 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a TA durante el fin de semana y después se trató. Se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 M y la solución orgánica se lavó con HCl (x 2) y salmuera (x 3), se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando *el compuesto del epígrafe* (1,62 g, 68%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,73 min, ES+ve m/z 238 (M+H)⁺.

10 Intermedio 20

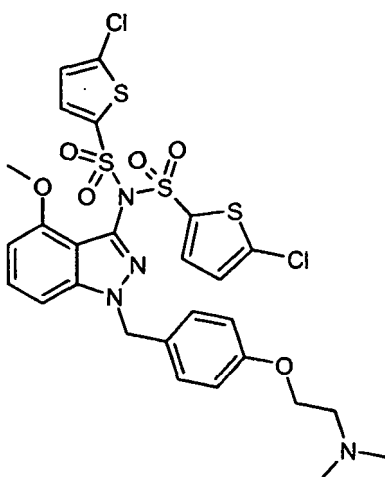
(4-[[2-(Dimetilamino)etil]oxi]fenil)metanol



Se enfrió 4-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 19) (1,61 g, 6,79 mmol) en THF (40 ml) en hielo y después se trató con una solución 1 M de LiAlH₄ en éter dietílico (6,8 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se trató con cautela con una solución acuosa saturada de sulfato de sodio hasta que el desprendimiento de hidrógeno paró. A continuación, la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico y el filtrado y los lavados combinados se evaporaron a presión reducida, dando *el compuesto del epígrafe* (1,32 g, 100%). CLEM (Sistema B) TR = 1,70 min, ES+ve m/z 196 (M+H)⁺.

20 Intermedio 21

5-Cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[1-[(4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

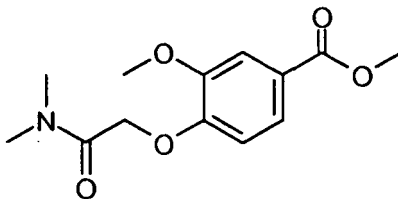


Una mezcla de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (0,262 g, 0,5 mmol) y 4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)metanol (98 mg, 0,5 mmol), trifenilfosfina (197 mg, 0,75 mmol) y azodicarboxilato de di *tert*-butilo (230 mg, 1 mmol) en THF (30 ml) se calentó a 65 °C durante h. El análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol y se empleó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (50 g) que se eluyó con metanol seguido de amoníaco acuoso al 10% en metanol. Las fracciones de amoníaco se reunieron y se evaporaron a vacío, dando el producto en bruto (400 mg) en forma de una goma amarilla. La mezcla se cargó en

diclorometano sobre un cartucho de sílice (20 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de metanol al 0-15% metanol (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando un producto impuro (167 mg) en forma de una goma incolora. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (2 ml) y se purificó por MDAP en una columna Xbridge usando acetonitrilo-agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente a vacío, dando el compuesto del epígrafe (91 mg, 26%) CLEM (Sistema C) (5 min de realización) TR = 3,76 min, ES+ve m/z 701/703 (M+H)⁺.

Intermedio 22

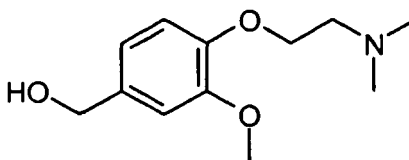
4-[[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]-3-(metiloxi)benzoato de metilo



Se trataron 4-hidroxi-3-(metiloxi)benzoato de metilo (vanilato de metilo, Aldrich) (3,85 g, 21,1 mmol) y carbonato potásico (2,92 g, 21,1 mmol) en DMF (10 ml) a TA con 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (Merck) (2,18 ml, 21,1 mmol) y la mezcla se agitó durante el fin de semana. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 M. La fase orgánica se lavó con HCl 2 M, una solución saturada de bicarbonato de sodio (se volvió claro), ácido (perdió color) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida, dando el producto contaminado con material de partida (5,0 g). Por tanto, la mezcla se disolvió de nuevo en DMF (5 ml) y se trató con carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida (1 ml, 10 mmol) un día más. A continuación, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 2 M y se trató como anteriormente. El filtrado se evaporó, dando un sólido (2,614 g) que se cargó en cloroformo, dando un cartucho de sílice (70 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (1,4 g, 25%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,69 min, ES+ve m/z 268 (M+H)⁺.

Intermedio 23

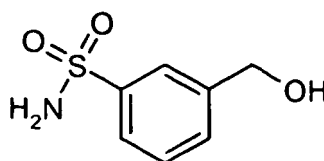
4-[[2-(Dimetilamino)etil]oxi]-3-(metiloxi)fenil]metanol



Se disolvió 4-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]oxi]-3-(metiloxi)benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 22) (1,4 g, 5,2 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se trató con cautela con una solución en éter 1 M de hidruro de litio y aluminio (5,5 ml) y la mezcla se agitó a 5 °C dejando calentar a TA durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó por la adición con cautela de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) seguido de MgSO₄ (2 g) y se agitó durante 30 min. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se evaporó, dando *el compuesto del epígrafe* (1,18 g, 100%) en forma de un aceite amarillo: CLEM (Sistema A) TR = 0,34 min, ES+ve m/z 226 (M+H)⁺.

Intermedio 24

3-(Hidroximetil)bencenosulfonamida

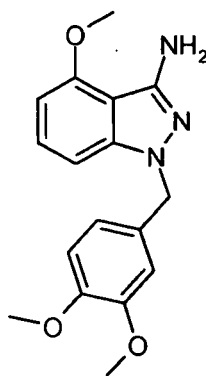


A una solución de ácido 3-(aminosulfonil)benzoico (Fluorochem) (150 mg, 0,746 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota a 0 °C complejo de borano-THF (3,73 ml, 3,73 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 °C y

después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 10 ml de agua a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 30 ml de EtOAc. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (20 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (86,4 mg, 62%) en forma de una goma. CLEM (Sistema A) TR = 0,41 min, ES+ve m/z 188 (M+H)⁺.

Intermedio 25

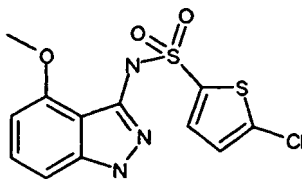
1-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



Se disolvió KOH en polvo (0,494 g, 8,80 mmol) en DMSO (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (0,653 g, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, dando una solución rojo intenso. Se añadió en una porción 4-(clorometil)-1,2-bis(metiloxi)benceno (0,896 g, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se añadió a agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto seco (Na₂SO₄) se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 3 ml), dando *el compuesto del epígrafe* (1,05 g, 84%) en forma de un sólido naranja. CLEM (Sistema B) TR = 1,42 min, ES+ve m/z 314 (M+H)⁺.

Intermedio 26

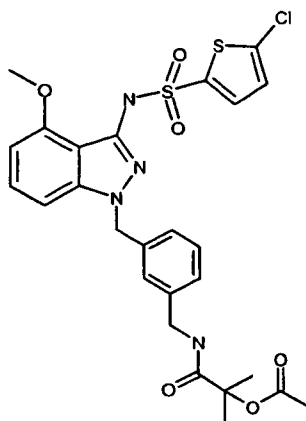
5-Cloro-N-[[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



Una solución de 3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 6) (155 mg, 0,35 mmol) se disolvió en DCM (0,2 ml) y se añadió TFA (0,4 ml). La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 min y después se purgó a sequedad en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (200 mg). CLEM (Sistema D) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 344 (M+H)⁺.

Intermedio 27

Acetato de 2-[[[(3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil]metil]amino]-1,1-dimetil-2-oxoetilo

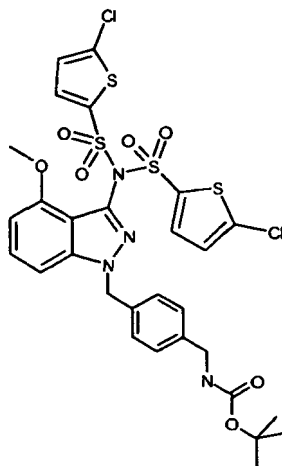


Una suspensión en agitación de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (40,5 g, 87 mmol) en diclorometano (1000 ml) y trietilamina (36,4 ml, 262 mmol) se enfrió y después se añadió gota a gota acetato de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoetilo (12,52 ml, 87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y 20 min. A continuación, se lavó con HCl 2 M (300 ml), una solución de NaHCO₃ (300 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío, dando un sólido blanco. El residuo se disolvió en DCM y se cargó en una columna de sílice de 1500 g y se eluyó con acetato de etilo al 40-100% en ciclohexano durante 8 VC. Las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando el compuesto del epígrafe en dos extractos (37,87 g, 73%) y (3,39 g) en forma de espumas blanco. El análisis por HPLC mostró que el último extracto no era puro, por tanto se purificó de nuevo sobre una columna de sílice de 120 g usando un gradiente de acetato de etilo al 40-75% en ciclohexano durante 8 VC. Las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (2,16 g, 4%) en forma de una espuma blanco.

CLEM (Sistema A) TR = 1,10 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺.

Intermedio 28

[(4-[[3-bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

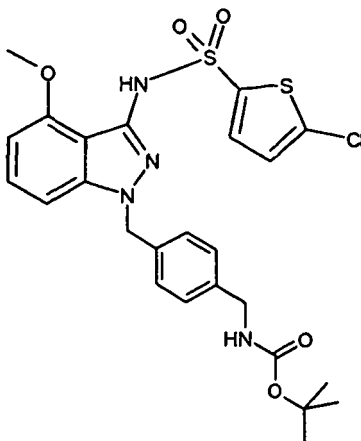


A una solución de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (400 mg, 0,763 mmol), trifenilfosfina (400 mg, 1,52 mmol) y [(4-(hidroximetil)fenil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (Maybridge) (362 mg, 1,52 mmol) en THF (3 ml) se añadió a temperatura ambiente DIAD (0,300 ml, 1,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en una corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (50 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de diclorometano al 0-100%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (498 mg, 88%) en forma de una goma.

CLEM (Sistema A) TR = 1,48 min, ES+ve m/z 760/762 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 29

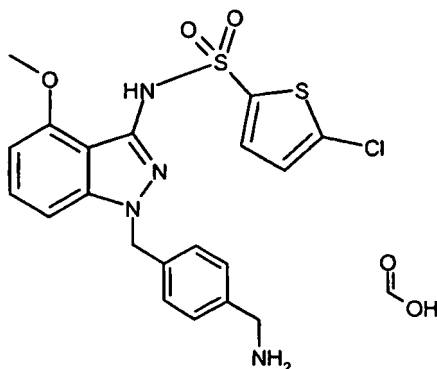
[(4-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 A una solución de [(4-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 28) (497 mg, 0,67 mmol) en metanol (3 ml) se añadió hidróxido de sodio (2 M, 3,34 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Los disolventes se retiraron por evaporación en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml) y se añadió una solución de HCl diluido hasta que el pH de la fase acuosa era de aproximadamente 1. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (5 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se eliminó en corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (112 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,26 min, ES+ve m/z 563/565 (M+H)⁺.

Intermedio 30

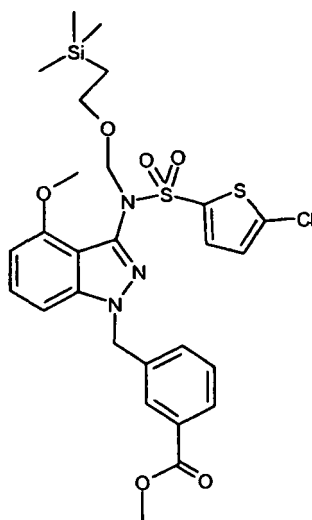
Sal formiato de N-[1-{[4-(Aminometil)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



- 20 A una solución de [(4-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 29) (92 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (0,041 ml, 0,163 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se añadió gota a gota una porción más de cloruro de hidrógeno (0,041 ml, 0,163 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, los disolventes se evaporaron en una unidad de purga de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se secó bajo corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (69 mg, 83%). CLEM (Sistema E) TR = 2,10 min, ES+ve m/z 463/465 (M+H)⁺.

Intermedio 31

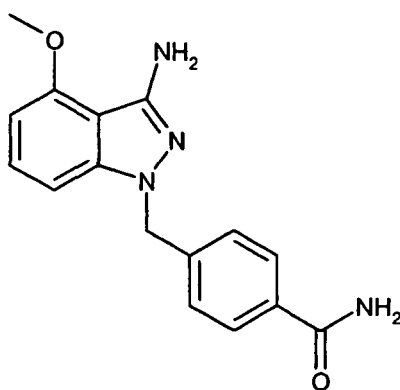
3-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzoato de metilo



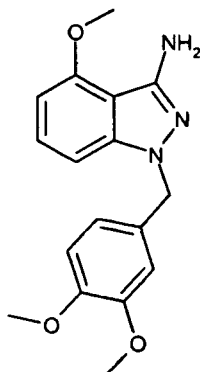
Una solución de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (1 g, 2,11 mmol) en DMF (10 ml) se trató a temperatura ambiente con carbonato potásico (0,583 g, 4,22 mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (Alfa Aesar) (0,580 g, 2,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h y después el análisis por CLEM mostró el producto en forma del pico principal. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente del 0-100% de B en A, siendo A DCM puro y siendo B una solución de EtOAc al 5% en DCM durante 40 min y después se purificó adicionalmente sobre un segundo cartucho de sílice de 70 g usando un gradiente del 0-100% de B en A, siendo A DCM puro y siendo B una solución de EtOAc al 5% en DCM durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (571 mg, 44%) en forma de una goma. CLEM (Sistema A) TR = 1,60 min, ES+ve *m/z* 639/641 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 32

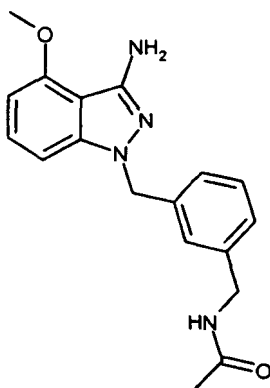
4-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



A una solución de 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (0,816 g, 5 mmol) en DMSO (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió hidróxido potásico (0,561 g, 10,0 mmol). Después de agitar la solución rojo intenso resultante durante 25 min, se añadió en una porción 4-(clorometil)benzamida (0,848 g, 5,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más y después se vertió en agua (250 ml), formando una emulsión. La mezcla de reacción se extrajo usando cloroformo (3 x 250 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua (250 ml) y se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (100 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano + metanol al 0-20%-acetato de etilo durante 60 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (1,18 g, 80%). CLEM: (Sistema A) TR = 0,69 min, ES+ve *m/z* 297 (M+H)⁺.

Intermedio 33**1-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina**

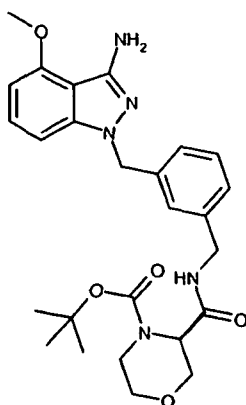
5 Se disolvió KOH en polvo (0,494 g, 8,80 mmol) en DMSO (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (0,653 g, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, dando una solución rojo intenso. Se añadió en una porción 4-(clorometil)-1,2-bis(metiloxi)benceno (0,896 g, 4,80 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se añadió a agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). El extracto seco (Na₂SO₄) se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico (3 x 3 ml), dando el compuesto del epígrafe (1,05 g, 84%) en forma de un sólido naranja. CLEM (Sistema B) TR = 2,22 min, ES+ve *m/z* 314 (M+H)⁺.
10

Intermedio 34**N-[(3-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil]acetamida**

15 El compuesto del epígrafe se preparó en formato en serie con el procedimiento que se ha descrito para el Intermedio 33.

CLEM (Sistema A) TR = 0,76 min, ES+ve *m/z* 325 (M+H)⁺.

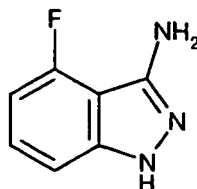
Intermedio 35**(3R)-3-([[(3-[[3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil]amino]carbonil)-4-morfolincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**



El compuesto del epígrafe se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Intermedio 33. CLEM (Sistema A) TR = 0,98 min, ES+ve m/z 496 (M+H)⁺.

Intermedio 36

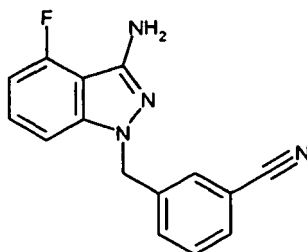
5 4-Fluoro-1H-indazol-3-amina



A una solución de 2,6-difluorobenzonitrilo (3 g, 21,6 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se añadió hidrazina hidratada (4,18 ml, 86 mmol). La reacción se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con acetona (20 ml) y se dejó en reposo durante 18 horas. La mezcla se evaporó a vacío, proporcionando un sólido naranja/pardo que se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido marrón (4,58 g), que se absorbió sobre Florisil (60-100 de malla), se empleó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó sobre un Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano durante 60 min. Las fracciones 48-57 se reunieron y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un sólido marrón (3,08 g, 94%). CLEM (Sistema B) TR = 1,38 min, ES+ve m/z 152 (M+H)⁺.

Intermedio 37

3-[(3-Amino-4-fluoro-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo

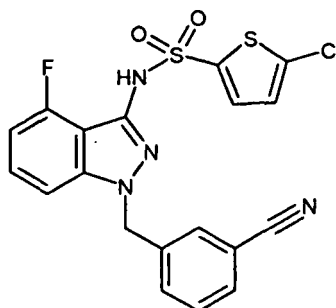


A una suspensión de hidróxido potásico molido (0,483 g, 8,60 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (15 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 4-fluoro-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 36) (0,52 g, 3,44 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml). La solución roja resultante se trató en una porción después de 10 minutos con bromuro de 3-cianobencilo (0,843 g, 4,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se vertió en agua (100 ml), formando una emulsión amarilla. Esta se extrajo usando cloroformo (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua-salmuera (1:1) (100 ml), se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío, proporcionando un aceite rojo (2,263 g). El residuo se aplicó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 80 min. Las fracciones 159-173 se reunieron y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando un sólido amarillo *el compuesto*.

del epígrafe (0,77 g, 84%) CLEM (Sistema B) TR = 2,32 min, ES+ve m/z 267 (M+H)⁺.

Intermedio 38

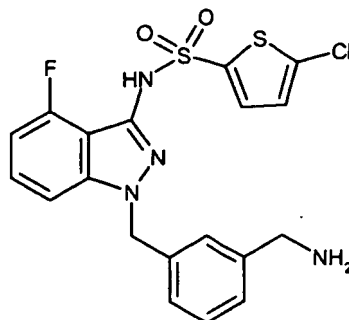
5-Cloro-N-{1-[(3-cianofenil)metil]-4-fluoro-1H-indazol-3-il}-2-tiofenosulfonamida



- 5 A una solución de 3-[(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 37) (695 mg, 2,61 mmol) en piridina anhidra (3 ml) enfriada en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (567 mg, 2,61 mmol) durante 1 minuto y la mezcla de reacción se agitó en el baño de agua con hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite rojo oscuro (1,264 g). El aceite se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se empleó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano durante 60 min. Las fracciones 66-69 se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando una espuma blanco (540 mg), que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g sobre Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano durante 60 min. Las fracciones 23-26 se evaporaron a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de una espuma blanco (493 mg, 42%). CLEM (Sistema B) TR = 3,01 min, ES+ve m/z 447/449 (M+H)⁺.

Intermedio 39

N-(1-{[3-(Aminometil)fenil]metil}-4-fluoro-1H-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



- 20 A una solución enfriada en un baño de agua con hielo de 5-cloro-N-{1-[(3-cianofenil)metil]-4-fluoro-1H-indazol-3-il}-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 38) (493 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (7 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota durante 5 min hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico) (2,76 ml, 2,76 mmol). La reacción se agitó en el baño de agua con hielo durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota más cantidad de hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico, 1 ml) durante 1 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se inactivó (gota a gota con cuidado) con agua (10 ml). A continuación, la reacción se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y metanol al 20% en diclorometano - gran cantidad de sólido blanco suspendido en la fase acuosa. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido blanco (<20 mg). Producto no soluble en fase orgánica - la mayor parte del material soluble en fase acuosa o suspendida en fase acuosa. Se añadió metanol a la fase acuosa conservada hasta que se formó una solución blanquecina opaca - se empleó sobre dos cartuchos de intercambio iónico SCX-2 preacondicionados con metanol de 50 g. Los cartuchos se lavaron con metanol y después se diluyeron usando amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones de amoniaco 2 M en metanol de cada cartucho se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando un sólido amarillo pálido (480 mg), que se absorbió sobre Florisil (60-100 de malla), se empleó sobre un cartucho de sílice SPE de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-25% en diclorometano durante 60 min. Las

fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a presión reducida, dando *el compuesto del epígrafe* (284 mg, 57%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema B) TR = 1,67 min, ES+ve m/z 451/453 (M+H)⁺.

Intermedio 40

4-Cloro-1H-indazol-3-amina



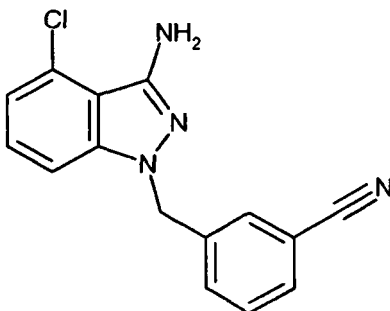
5

A una solución de 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (ABCR) (3 g, 19 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se añadió hidrazina hidratada (3,74 ml, 77 mmol). La reacción se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con acetona (20 ml) y se dejó en reposo durante 19 horas. La mezcla se evaporó a vacío, proporcionando un sólido naranja/pardo, que se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido marrón, que se absorbió sobre Florisil (60-100 de malla), se empleó sobre un cartucho SPE de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de metanol al 0-10% metanol en diclorometano durante 60 min. Las fracciones 24-29 se reunieron y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un sólido amarillo (2,14 g, 66%) CLEM (Sistema B) TR = 1,58 min, ES+ve m/z 168 (M+H)⁺.

15

Intermedio 41

3-[(3-Amino-4-cloro-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo



20

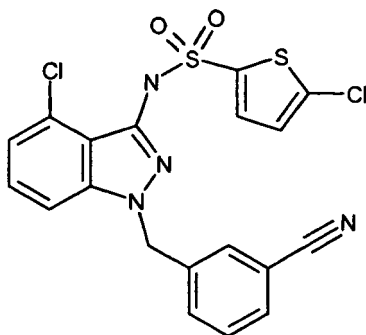
A una suspensión de hidróxido potásico molido (421 mg, 7,50 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 4-cloro-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 40) (503 mg, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (15 ml). Después de 30 minutos, se añadió en una porción bromuro de 3-cianobencilo (Aldrich) (735 mg, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), formando una emulsión amarillo/pardo. Esta se extrajo usando cloroformo (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua:salmuera (1:1) (200 ml), se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío, proporcionando un aceite marrón. El aceite se aplicó sobre un cartucho SPE de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 100% en ciclohexano durante 80 min. Las fracciones 32-34 se reunieron y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* como un sólido blanquecino (216 mg, 25%). CLEM (Sistema B) TR = 2,51 min, ES+ve m/z 283 (M+H)⁺.

25

30

Intermedio 42

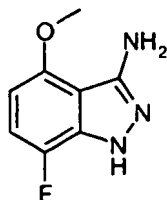
5-Cloro-N-[4-cloro-1-[(3-cianofenil)metil]-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



A una solución de 3-[(3-amino-4-cloro-1*H*-indazol-1-il)metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 41) (201 mg, 0,711 mmol) en piridina anhidra (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (154 mg, 0,711 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite rojo oscuro. Este se disolvió en el mínimo volumen de diclorometano, se aplicó sobre un cartucho SPE de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en ciclohexano durante 60 min. Las fracciones 149-154 se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando un sólido blanco (90 mg). Las fracciones 155 y 156 se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando un sólido amarillo (78 mg) que se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó adicionalmente por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas (columna Sunfire C18 de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno a temperatura ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. Las fracciones apropiadas se evaporaron a vacío, proporcionando un sólido blanco (5 mg) que se combinó con el primer sólido blanco, dando *el compuesto del epígrafe* (95 mg, 29%) CLEM (Sistema B) TR = 3,01 min, ES+ve *m/z* 463/465 (M+H)⁺.

Intermedio 43

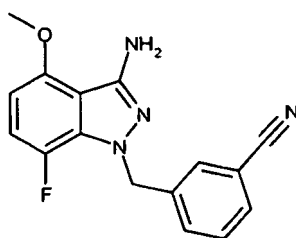
7-Fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina



A una suspensión de 2-[7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (para una preparación véase el Intermedio 13) (1,36 g, 4,37 mmol) en etanol (15 ml) a 0 °C (baño de agua con hielo) se añadió gota a gota hidrazina hidratada (0,638 ml, 13,11 mmol). El baño de agua con hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 40 min más. Durante este tiempo la mezcla de reacción se volvió muy viscosa. A la reacción se añadió acetona (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración y se lavó con acetona (x 2). Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El sólido se trituroó en ciclohexano-acetato de etilo (2:1; ~25 ml) y después se recogieron por filtración, dando *el compuesto del epígrafe* (479 mg, 60%) en forma de un polvo marrón claro. CLEM (Sistema A) TR = 0,69 min, ES+ve *m/z* 182 (M+H)⁺. El filtrado se concentró y el aceite resultante se cargó en diclorometano (y una cantidad mínima de metanol) sobre un cartucho de sílice de 70 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando otro extracto *del producto requerido* (316 mg, 40%) en forma de un aceite marrón. CLEM (Sistema A) TR = 0,62 min, ES+ve *m/z* 182 (M+H)⁺.

Intermedio 44

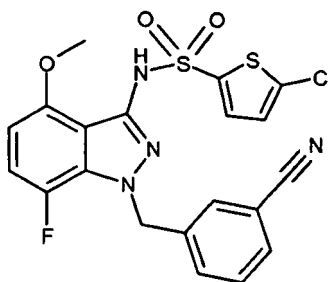
3-[[3-Amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo



A una suspensión fina de hidróxido potásico molido (566 mg, 10,09 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 43) (727 mg, 4,01 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Después de 5 min, la solución marrón resultante se trató con 3-(clorometil)benzonitrilo (730 mg, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después la mezcla se vertió en agua, formando una emulsión. Esta se extrajo con DCM y los extractos combinados se lavaron con agua y se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba. El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo y las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), después se reunieron con los extractos de DCM iniciales y se concentraron a vacío, dando un aceite marrón. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando el producto requerido (665 mg, 56%) en forma de un polvo amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 297 (M+H)⁺.

Intermedio 45

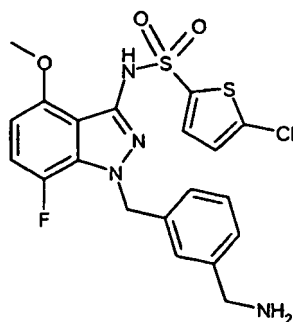
5-Cloro-N-[1-[(3-cianofenil)metil]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



A una solución de 3-[[3-amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 44) (665 mg, 2,24 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (0,300 ml, 2,24 mmol) seguido de piridina (2 ml). La solución amarillo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (0,100 ml) y la reacción se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío, dando un aceite rojo intenso. Este residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando el compuesto del epígrafe (323 mg, 30%) en forma de un polvo amarillo pálido. CLEM (Sistema A) TR = 1,2 min, ES+ve m/z 476/478 (M+H)⁺.

Intermedio 46

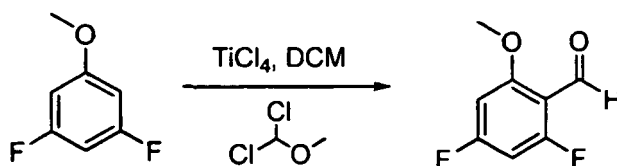
N-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



Se disolvió 5-cloro-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 45) (600 mg, 1,26 mmol) en THF (13 ml) y se agitó en un baño de hielo. A continuación, la solución se trató gota a gota con hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico) (0,881 ml, 0,881 mmol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. A la reacción se añadieron gota a gota seis porciones más de hidruro de litio y aluminio (1 M en éter dietílico, 0,126 ml a la vez) y se agitó durante un día más. La reacción se interrumpió con una solución de NaOH 2 M (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) antes de que se secara sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de ácido sulfónico acondicionado con metanol (SCX-2) de 50 g. El cartucho se lavó con metanol y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones de amoníaco se evaporaron, dando una goma marrón (100 mg). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara a vacío, dando una goma marrón (60 mg). La fase acuosa se extrajo de nuevo 3:1 de cloroformo-isopropanol (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara a vacío, dando 40 mg más. Los sólidos en la fase acuosa se recogieron por filtración. El sólido se disolvió en metanol y se filtraron para retirar cualquier material insoluble. El filtrado se evaporó a vacío, dando un extracto más de 300 mg. Los extractos combinados se disolvieron en metanol y se cargaron sobre un cartucho de ácido sulfónico precondicionado con metanol de 50 g (SCX-2). El cartucho se lavó con metanol y después se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones de amoníaco se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* en forma de una goma marrón (220 mg) CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve *m/z* 481/483 (M+H)⁺.

Intermedio 47

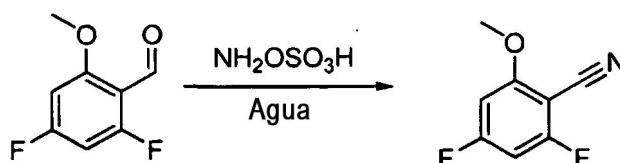
2,4-Difluoro-6-metoxibenzaldehído



Se cargó 3,5-difluoroanisol (50 g, 0,35 mol) a un matraz de 3 bocas equipado con un termómetro, embudo de adición por goteo y un burbujeador de argón. Se añadió diclorometano (200 ml) y la solución se enfrió en agua con hielo. Se añadió gota a gota cloruro de titanio (IV) (61,5 ml, 0,56 mol) (15 min) seguido de la adición gota a gota de α,α -diclorometil metil éter (31,5 ml, 0,35 mol) para que la temperatura se mantuviera a <10 °C (aprox. 20 min). La reacción se agitó en agua con hielo durante 140 min más, se vertió en agua con hielo (1 l) y después se extrajo tres veces con DCM. Las soluciones orgánicas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando el Versaflash (cartucho de SiO₂ de 80 x 300 mm, gradiente de DCM en EtOAc al 5%) en 7 extractos separados, dando *el compuesto del epígrafe* (34,5 g, 57%) en forma de un sólido naranja.

Intermedio 48

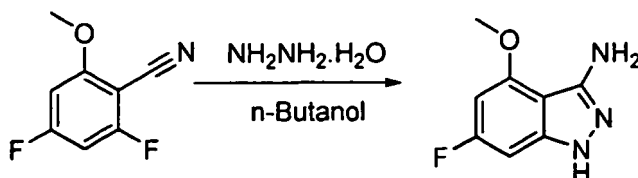
2,4-Difluoro-6-metoxibenzonitrilo



- Se cargaron 2,4-difluoro-6-metoxibenzaldehído (para una preparación véase el Intermedio 47) (34,5 g, 0,20 mol) y ácido hidroxilamina-o-sulfónico (24,95 g, 0,22 mol) en un matraz de fondo redondo. Se añadió agua (500 ml) y la suspensión se calentó a 110 °C durante 3 h. Después de que el análisis por TLC mostrara que la reacción se había completado, se enfrió en agua con hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se secaron (MgSO₄), se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida seca (eluyente DCM), dando *el compuesto del epígrafe* (32,05 g, 95%) en forma de un sólido rosa pálido.

Intermedio 49

6-Fluoro-4-metoxi-1H-indazol-3-amina



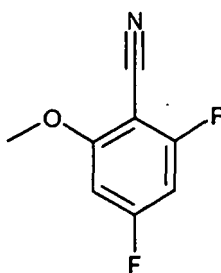
- Se suspendió 2,4-difluoro-6-metoxibenzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 48) (29,2 g, 0,17 mol) en *n*-butanol (250 ml) y se añadió hidrazina hidratada (16,6 ml, 0,34 mol). La suspensión se calentó a 110 °C durante 19 h y después a 115 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar y se formó un sólido durante una noche. El sólido se recogió por filtración y se lavó con *n*-butanol. El sólido es en su mayor parte un subproducto de aril hidrazina (sin ciclar o regioisómero). El filtrado se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno, dando 15,6 g del producto en bruto (al 84% por CLEM). El producto en bruto se recogió en ~400 ml de agua, ~5 ml de AcOH y ~350 ml de acetato de etilo y cualquier material insoluble se descartó. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (75 ml, 55 °C) y se añadió heptano (20 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con heptano. Esto se repitió dos veces, dando *el compuesto del epígrafe* (6,7 g, 21%) en forma de un sólido púrpura.

Intermedio 49 - Preparación alternativa

- A una solución de una mezcla 1:1 de 2,4-difluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 50) (5,15 g, 30,4 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se añadió gota a gota hidrazina hidratada (5,91 ml, 122 mmol). La reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con acetona (20 ml) y se dejó en reposo durante 18 horas. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (50 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío, proporcionando un sólido marrón, que se absorbió sobre Florisil y se purificó sobre un cartucho de sílice de 100 g eluyendo con B al 0-100% en A, siendo A CHCl₃ puro y siendo B un MeOH al 10% en CHCl₃ durante 60 min. Las fracciones más puras se reunieron y se evaporaron a vacío, y el residuo se cargó en una mezcla DMSO-MeOH 1:1 y se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa (C18) sobre un cartucho de 330 g eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (que contenía NH₃ al 0,1%-agua (que contenía NH₃ al 0,1%) partiendo del 5 al 35% durante 3 VC, después del 35 al 55% en 8 VC y del 55 al 85 durante 4 VC. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (1,1 g, 20%) en forma de un sólido marrón pálido CLEM (Sistema A) TR = 0,58 min y 0,59 min, ES+ve *m/z* 182 (M+H)⁺.

Intermedio 50

2,4-Difluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo y 2,6-difluoro-4-(metiloxi)benzonitrilo

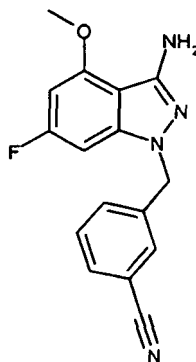


- Una solución de 2,4,6-trifluorobenzonitrilo (10 g, 63,7 mmol) en metanol (30 ml) se trató gota a gota a 0 °C con una solución al 30% de metóxido de sodio en metanol (12,13 ml, 63,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el sólido en bruto obtenido se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y una fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera

(100 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. La muestra se cargó en ciclohexano y diclorometano (1:1) sobre un cartucho de sílice de 750 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II eluyendo con metil *tert*-butil éter al 0-100%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando una mezcla del producto esperado (2,4-difluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo) y su regioisómero (2,6-difluoro-4-(metiloxi)benzonitrilo) (1:1) CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, 0,95 min, ES+ve *m/z* 170 (M+H)⁺.

Intermedio 51

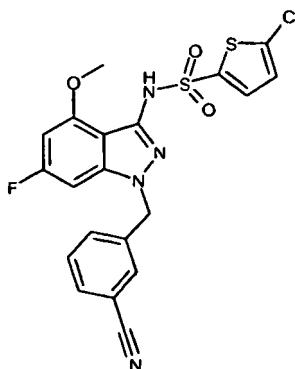
3-[[3-Amino-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo



Se pulverizó hidróxido potásico (puro al 85%, 0,84 g, 12,7 mmol), se añadió a DMSO (25 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió una solución de una mezcla 1:1 de 6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-amina y regioisómero 4-fluoro-6-(metiloxi) (1,085 g, 6 mmol) en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. El color de la mezcla de reacción se volvió a rojo oscuro. Se añadió 3-(clorometil)benzonitrilo sólido (1,0 g, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se trató con HCl 2 M (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua (4 veces) y una vez con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y MeOH y se pre-absorbió sobre Florisil (5 g). El compuesto pre-absorbido se puso sobre dos cartuchos de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas (TR = 48 min) se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del epígrafe impuro en forma de un sólido naranja. Esto requería purificación adicional, se pre-absorbió sobre Florisil y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster de sílice de 100 g usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 100 min. Las fracciones apropiadas (TR = 46-70 min) se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (362 mg, 20%) en forma de un sólido amarillo: CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve *m/z* 297 (M+H)⁺, RMN δ (CDCl₃) 7,57-7,53 (1H, m), 7,43-7,38 (3H, m), 6,37 (1H, dd, J 10, 2 Hz), 6,15 (1H, dd, J 12, 2 Hz), 5,23 (2H, s), 4,45 (2H, a), 3,94 (3H, s).

Intermedios 52 y 53

5-Cloro-*N*-[[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 52) y 5-cloro-*N*-[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 53)

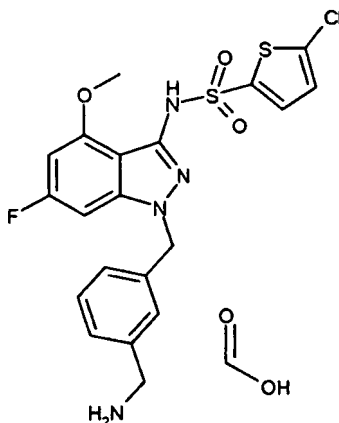


Se añadió una suspensión de 3-[[3-amino-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 51) (362 mg, 1,22 mmol) en cloroformo (6 ml) y piridina (2 ml) a cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (398 mg, 1,83 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y una solución de HCl 2 M. La fase orgánica se lavó tres veces con HCl, se

secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida. La goma residual (1 g) se disolvió en cloroformo, se aplicó sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando el Intermedio 52 (260 mg, 45%) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min, ES+ve m/z 477/479 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Se combinaron menos fracciones polares y se evaporaron, dando 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 53) (53 mg, 7%) CLEM (Sistema A) TR = 1,42 min, ES+ve m/z 657/659 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 54

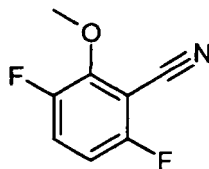
Sal del ácido fórmico de *N*-[1-[(3-(Aminometil)fenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



Una solución de 5-cloro-*N*-[1-[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 52) (260 mg, 0,54 mmol) en THF (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató en atmósfera de nitrógeno con una solución de hidruro de litio y aluminio en éter (1 M, 0,38 ml). Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución 2 M de NaOH (1 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h. A continuación, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y la solución orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de amoníaco acuoso al 10% en MeOH. La solución de amoníaco se evaporó a presión reducida, dando un producto impuro en forma de un sólido amarillo (100,2 mg). El sólido se trató con HCl 2 M y se añadió cloroformo. Se formó una emulsión que se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (2 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A) recogiendo la fracción con un TR = 6 min. El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (53 mg, 18%) en forma de la sal formiato. CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 481/483 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 55

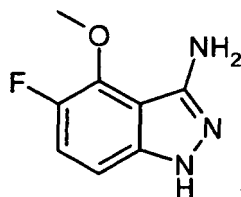
3,6-Difluoro-2-metoxi-benzonitrilo



Se trató en porciones metanol (600 ml) con sodio (Alfa, 16,1 g, 0,702 g, 1,05 equiv.). La solución de metóxido de sodio se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una solución de 2,3,6-trifluorobenzonitrilo (Matrix, 105 g, 0,699 mol) en metanol (600 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la retirada del metanol a presión reducida. El residuo se repartió entre éter dietílico (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó, dando el producto en bruto. Este se purificó por destilación usando una columna de vigreux de 15,24 cm (6") a 2,7 kPa (20 mmHg), baño de aceite a 160 °C, temperatura del cabezal a 120 °C, dando *el compuesto del epígrafe* en forma de un sólido blanco (108 g, 91%).

Intermedio 56

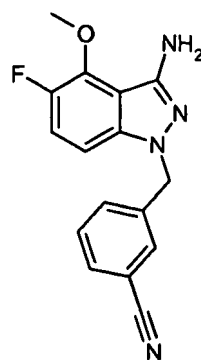
5-Fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina



5 Una mezcla de 3,6-difluoro-2-metiloxibenzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 55) (30 g, 184 mmol) en etanol (300 ml) se hizo reaccionar con hidrazina monohidrato (Alfa, 89 ml, 1,84 mol, 10 equiv.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió sílice que después se evaporó a sequedad. A continuación, la mezcla de reacción en bruto pre-absorbida se purificó por cromatografía eluyendo con petróleo a EtOAc (etapas del 10%, 500 ml por etapa), dando *el compuesto del epígrafe* (8,4 g, 25%) en forma de un sólido amarillo.

Intermedio 57

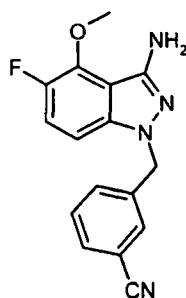
3-[[3-Amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo



10 Se trató hidróxido potásico finamente molido (6,59 g, 118 mmol, 2,5 equiv.) con DMSO (100 ml). A este se añadió 5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para preparaciones véase el Intermedio 56) (8,5 g, 47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. A la mezcla rojo se añadió en una porción de 3-clorometil benzonitrilo (8,9 g, 59 mmol, 1,25 equiv.). Se observó una pequeña exoterma de ~5 °C. La mezcla se dejó en
15 agitación a temperatura ambiente durante 25 minutos antes del vertido en agua (600 ml) y la extracción con cloroformo (400 ml). El producto acuoso se extrajo de nuevo con cloroformo (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (3 x 500 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron, dando el producto en bruto. Este se cargó en seco sobre sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con petróleo al 20% hasta EtOAc al 70%-petróleo. El material se obtuvo de forma impura, por lo que se sometió a cromatografía de
20 nuevo en una columna de succión. El material impuro se cargó en DCM y se eluyó con DCM hasta EtOAc al 30%-DCM, dando *el compuesto del epígrafe* (8,25 g, 48%) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve *m/z* 297 (M+H)⁺.

Intermedio 58

3-[[3-Amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo

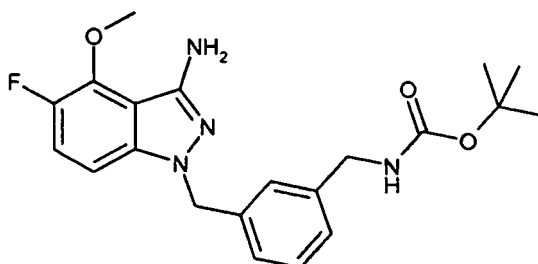


25 A una solución de 3-[[3-amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 57) (470 mg, 1,59 mmol) en DCM seco (3 ml) y piridina (1 ml, 12 mmol) se añadió cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (517 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y ácido clorhídrico 2 M (15 ml). La fase acuosa se

extrajo con acetato de etilo y las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y después se concentraron a vacío, dando un aceite rojo oscuro. Este se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (206 mg, 27%) en forma de un polvo marrón pálido. CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min ES+ve m/z 477/479 (M+H)⁺.

Intermedio 59

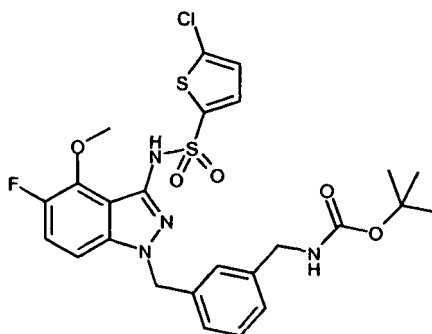
[(3-{[3-Amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvieron 3-{[3-amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}benzonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 58) (5 g, 16,9 mmol), cloruro de níquel (II) (4,37 g, 33,7 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,52 g, 25,3 mmol) en una mezcla de THF (75 ml) y metanol (113 ml). La reacción se enfrió a -10 °C y a la reacción se añadió en porciones borohidruro de sodio (4,47 g, 118 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM no mostró material de partida restante, por lo que la mezcla de reacción se concentró a vacío, dando un residuo negro. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó 3 veces con agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara a vacío, dando un residuo (5,5 g). Se disolvió una porción de 500 mg del residuo en diclorometano, se cargo sobre un cartucho de sílice de 20 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente. El residuo restante se disolvió en diclorometano y se cargó sobre dos cartuchos de sílice de 100 g y se purificó sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 60 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente. Los productos de las tres columnas se reunieron, dando *el compuesto del epígrafe* (4,4 g, 65%) en forma de un sólido amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,08 min, ES+ve m/z 401 (M+H)⁺.

Intermedio 60

[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

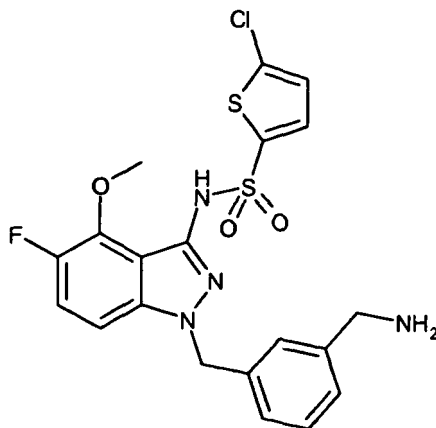


Se disolvió [(3-{[3-amino-5-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 59) (3,4 g, 8,49 mmol) en una mezcla de diclorometano (14 ml) y piridina (21 ml) y la reacción se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El análisis por CLEM mostró el material de partida restante, por lo que a la mezcla de reacción se añadió una porción más de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (0,461 g, 2,12 mmol) y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (3 x 250 ml). La fase orgánica se lavó una vez con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente, dando *el compuesto del epígrafe* (2,7 g, 55%) en forma de un

sólido naranja. CLEM (Sistema A) TR = 1,27 min, ES+ve m/z 581/583 (M+H)⁺.

Intermedio 61

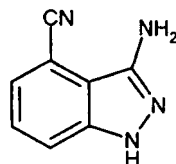
N-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



- 5 Se disolvió [(3-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 60) (2,7 g, 4,65 mmol) en diclorometano (20 ml). A la reacción se añadió ácido trifluoroacético (5,00 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, dando un residuo púrpura. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (70 g). El cartucho se lavó bien con metanol, seguido de HCl en metanol, después con metanol y finalmente con amoníaco en metanol. Las fracciones se reunieron y se evaporaron a vacío, dando un sólido blanquecino, que se disolvió en DMSO, se filtró y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (70 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del epígrafe* (1 g, 45%) en forma de un sólido blanco: CLEM (Sistema A) TR = 0,84 min, ES+ve m/z 481/483 (M+H)⁺.

15 Intermedio 62

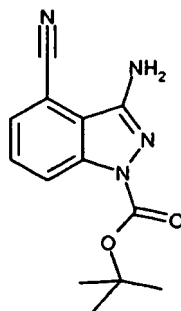
3-Amino-1*H*-indazol-4-carbonitrilo



- 20 Se disolvió 3-fluoro-1,2-bencenodicarbonitrilo (APIN) (5 g, 34,2 mmol) en etanol (80 ml) y a la solución se añadió hidrazina monohidrato (4,98 ml, 103 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml). Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (4,7 g, 87%) en forma de un sólido amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 0,53 min, ES+ve m/z 159 (M+H)⁺.

Intermedio 63

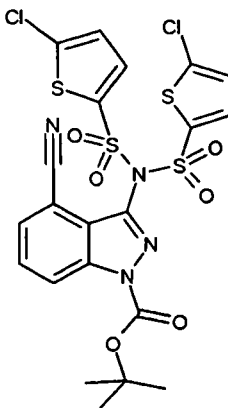
- 25 **3-Amino-4-ciano-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**



Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,13 g, 32,7 mmol) en diclorometano (150 ml) a una solución de 3-amino-1*H*-indazol-4-carbonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 62) (4,7 g, 29,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,726 g, 5,94 mmol) y trietilamina (8,28 ml, 59,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml) y se agitó durante 0,5 h en atmósfera de nitrógeno. El análisis por CLEM no mostró material de partida restante, por lo que la mezcla de reacción se concentró a vacío, dando un residuo que se repartió entre DCM (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lavó dos veces más con agua (250 ml) y una vez con salmuera (200 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (4,3 g, 56%) en forma de un sólido amarillo. CLEM (Sistema A): TR = 0,94 min, ES+ve m/z 259 (M+H)⁺.

Intermedio 64

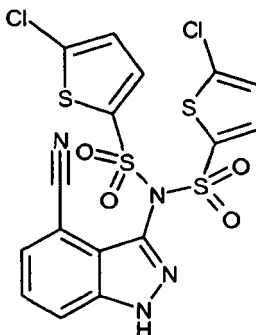
3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-ciano-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió 3-amino-4-ciano-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 63) (4,3 g, 16,65 mmol) en una mezcla de diclorometano (40 ml) y piridina (40 ml). A la solución se añadió cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonyl (7,23 g, 33,3 mmol) y se agitó a 45 °C en atmósfera de nitrógeno durante 60 h. El análisis por CLEM mostró aprox. el 30% de material de partida restante, por lo que a la reacción se añadió más cantidad de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonyl (3,5 g, 16,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM no mostró cambio en el producto, por lo que la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó 3 veces con agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío. El residuo (10 g) se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice de 750 g y se purificó por cromatografía sobre el sistema Companion usando un gradiente de acetato de etilo al 0-25%-DCM. Las fracciones apropiadas se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (5,8 g, 56%) en forma de un sólido naranja. CLEM (Sistema A) TR = 1,45 min, ES+ve m/z 636/638 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 65

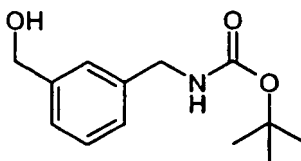
5-Cloro-N-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-N-(4-ciano-1*H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida



Se disolvió 3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-ciano-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 64) (5,6 g, 9,04 mmol) en una mezcla de diclorometano (44 ml) y ácido trifluoroacético (11 ml) y se agitó durante 40 min. El análisis por CLEM mostró material de partida restante, por lo que la reacción se dejó en agitación durante 30 min más. El análisis por CLEM no mostró material de partida restante, por lo que la mezcla se evaporó a vacío, dando un sólido crema (5,7 g). Una porción de este sólido (1 g) se absorbió sobre Florisil y se cargó sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron, dando el compuesto del epígrafe (400 mg, 9%). El resto del residuo se disolvió en THF y se cargó sobre un cartucho pre-acondicionado de 360 g C18 y se purificó sobre un gradiente de acetonitrilo al 50-99%-agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (1,6 g, 34%) en forma de un sólido amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,20 min, ES+ve *m/z* 536/538 (*M*+NH₄)⁺.

Intermedio 66

15 {[3-(hidroximetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

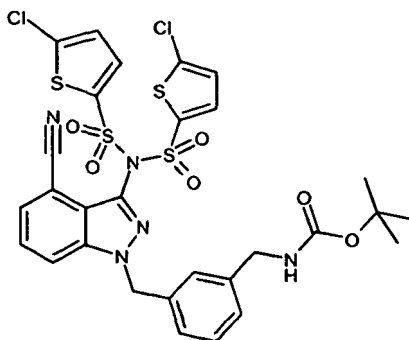


Se disolvieron 3-(hidroximetil)benzonitrilo (1 g, 7,51 mmol), Cloruro de níquel (II) (0,973 g, 7,51 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,28 g, 15,02 mmol) en una solución de metanol (48 ml) y THF (32 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió en porciones borohidruro de sodio (1,989 g, 52,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla de reacción se evaporó a vacío, dando un residuo negro. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo (100 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporaran a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente, dando *el compuesto del epígrafe* (1,248 g, 70%) en forma de un aceite incoloro.

CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min.

Intermedio 67

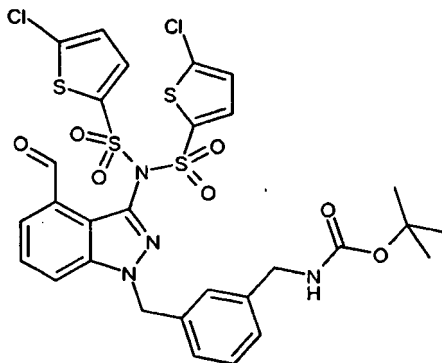
30 ({3-[(3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se suspendieron 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-(4-ciano-1*H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 65) (1,1 g, 2,118 mmol), trifenilfosfina (1,111 g, 4,24 mmol) y {[3-(hidroximetil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 66) (1,005 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se trataron con DIAD (0,824 ml, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se volvió homogénea y se agitó a 60 °C durante 1 h. El análisis por CLEM no mostró material de partida restante, por lo que la solución se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces más con agua (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml) antes de que se secase sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío, dando un aceite amarillo (4 g). El residuo se disolvió en DCM y se cargó sobre dos cartuchos de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente, dando *el compuesto del epígrafe* (1,5 g, 96%) en forma de un aceite amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,48 min, ES+ve m/z 755/757 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 68

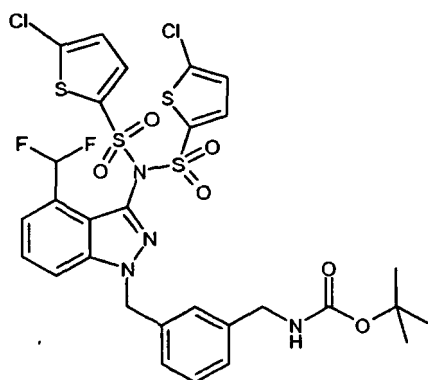
{[3-[(3-bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-formil-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió {[3-[(3-bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 67) (1,5 g, 2,031 mmol) en tolueno (5 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió DIBAL-H (4,06 ml, 6,09 mmol) durante 1 h, controlando la temperatura y manteniéndola a menos de 0 °C. La reacción se agitó durante 75 min y después se añadió más cantidad de DIBAL-H (1,354 ml, 2,031 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El análisis por CLEM mostró algo de material de partida restante, por lo que la reacción se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota DIBAL-H (0,677 ml, 1,015 mmol) y la reacción se agitó durante 90 min. El análisis por CLEM mostró solo el 5% del material de partida restante, por lo que la reacción se interrumpió con metanol, se acidificó a pH 3 con HCl 5 M y se neutralizó con NaOH 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó 3 veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml), antes de que se secase sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, dando una espuma amarillo (1,4 g). Una porción de este (200 mg) se disolvió en DCM y se cargó sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 60 min. La muestra se degradó sobre la sílice y el resto del producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 69

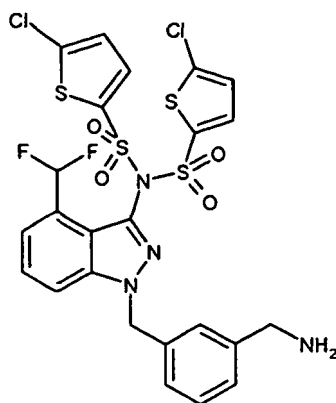
[(3-[(3-bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió ({3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-formil-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 68) (400 mg, 0,539 mmol) en diclorometano (6 ml). A la solución se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (Aldrich) (0,107 ml, 0,809 mmol) y se agitó durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió una porción más de DAST (0,071 ml, 0,539 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se trató con agua (2 ml) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó tres veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera (50 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío. El residuo (200 mg) se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice del 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente, dando *el compuesto del epígrafe* (60 mg, 15%) en forma de un sólido amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,48 min, ES+ve *m/z* 780/782/784 (M+NH₄)⁺.

Intermedio 70

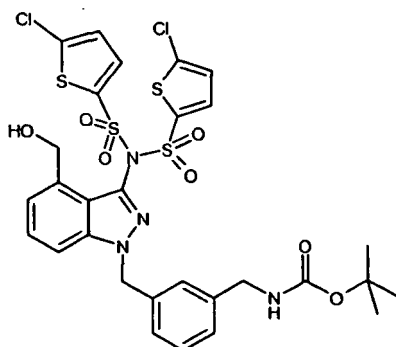
***N*-[1-[(3-(Aminometil)fenil)metil]-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-2-tiofenosulfonamida**



Se disolvió [(3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 69) (60 mg, 0,079 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y a la solución se añadió ácido trifluoroacético (0,125 ml) y se agitó durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró bajo corriente de nitrógeno y el residuo blanquecino se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de ácido sulfónico acondicionado con metanol (SCX-2) (10 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del epígrafe* (26 mg, 54%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve *m/z* 663/665 (M+H)⁺.

Intermedio 71

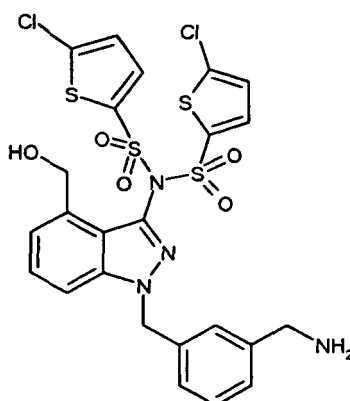
[(3-[(3-{bis[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió ((3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-formil-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 68) (400 mg, 0,539 mmol) en metanol (3 ml) y a la solución se añadió en porciones borohidruro de sodio (30,6 mg, 0,809 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó 2 veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera (50 ml) antes de que se secase sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster II usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-ciclohexano durante 80 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporó el disolvente, dando *el compuesto del epígrafe* (67 mg, 17%) en forma de una goma blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 1,35 min, ES+ve *m/z* 743/745 (M+H)⁺.

Intermedio 72

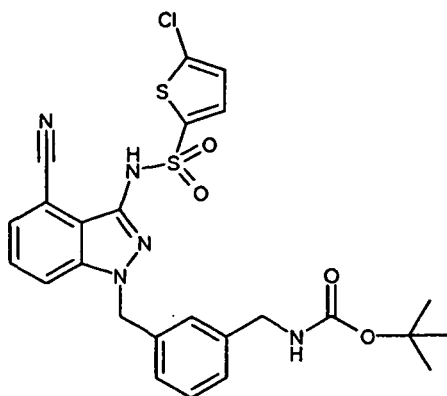
***N*-[1-[(3-(Aminometil)fenil)metil]-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-2-tiofenosulfonamida**



Se disolvió [(3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 71) (93 mg, 0,125 mmol) en diclorometano (0,5 ml), a la solución se añadió ácido trifluoroacético (0,125 ml) y se agitó durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de ácido sulfónico pre-acondicionado con metanol (SCX-2) (10 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del epígrafe* (53 mg, 66%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve *m/z* 643/645 (M+H)⁺.

Intermedio 73

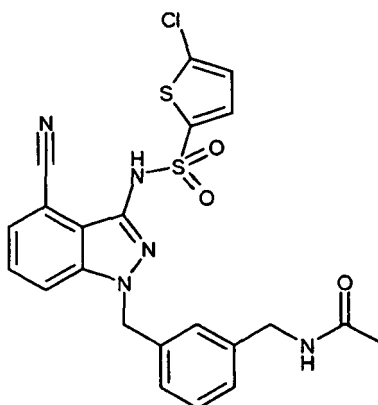
((3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió hidróxido de sodio 2 M (54,8 ml, 40,6 mmol) a ((3-[(3-{bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-ciano-1H-indazol-1-il)metil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 68) (5,4 g, 7,3 mmol) disuelto en metanol (100 ml) y THF (20 ml) y la reacción se agitó a 45 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el producto se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (150 ml) y salmuera (100 ml), se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en bruto en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min, ES+ve *m/z* 558/560 (M+H)⁺.

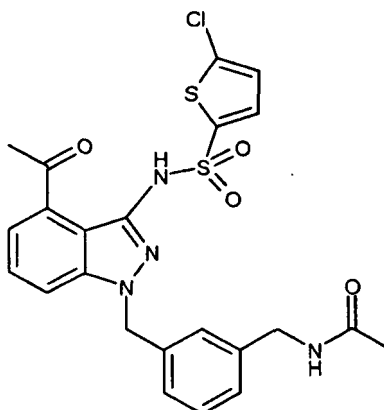
Intermedio 74

N-((3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-ciano-1H-indazol-1-il)metil]fenil)metil)acetamida

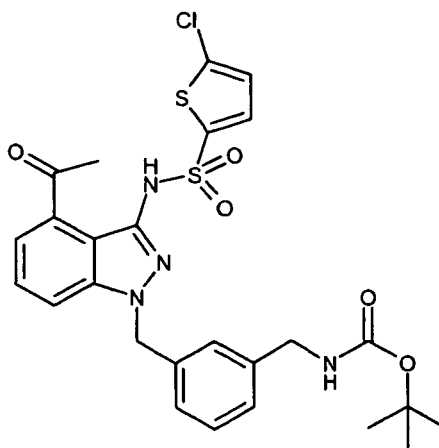


Se añadió TFA (1 ml) a ((3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-ciano-1H-indazol-1-il)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 73) (630 mg, 1,13 mmol) en DCM (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por CLEM mostró que el grupo boc se había retirado y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM (7 ml), se añadieron trietilamina (1,573 ml, 11,29 mmol) y anhídrido acético (0,128 ml, 1,355 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La reacción se trató con agua (10 ml) y el producto se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite amarillo (0,57 g). El residuo se purificó por cromatografía sobre Flashmaster (cartucho de sílice de 20 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-100% en DCM seguido de MeOH al 0-30% en DCM) y las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (44 mg, 7%). Otras fracciones de la columna se reunieron y se concentraron, proporcionando un aceite amarillo (0,25 g), que se disolvió en MeOH (5 ml), se añadió carbonato potásico (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por CLEM mostró que uno de los dos grupos acetilo se había escindido, proporcionando más cantidad del producto deseado. La mezcla se concentró y se acidificó con HCl 2 N. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (5 ml), se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío, dando el producto en bruto en forma de un aceite marrón. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de Ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (70 mg, 12%). CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve *m/z* 500/502 (M+H)⁺.

Intermedio 75

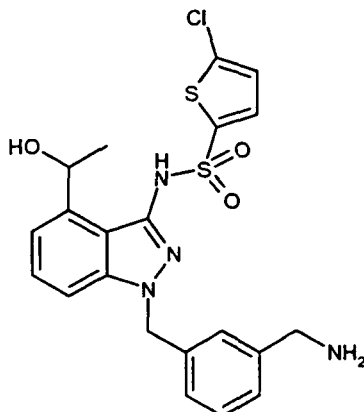
***N*-({3-[(4-Acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida**

Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,176 ml, 0,528 mmol) a una solución en agitación de *N*-({3-[(4-Acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida (para una preparación véase el Intermedio 74) (44 mg, 0,088 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas. El análisis por CLEM mostró que todavía quedaba material de partida, por lo que se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,176 ml, 0,528 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM no mostró más material de partida restante. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió HCl 0,5 M (4 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve *m/z* 517/519 (M+H)⁺.

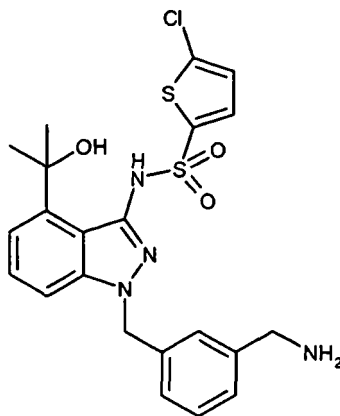
Intermedio 76**({3-[(4-Acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (1,792 ml, 5,38 mmol) a una solución en agitación de (3-[(4-Acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-ciano-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 73) (1 g, 1,792 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,896 ml, 2,69 mmol) y se agitó durante 1 hora más. El análisis por CLEM mostró que todavía quedaba material de partida. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo y se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (1,792 ml, 5,38 mmol) y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl 0,5 N (20 ml). El producto se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío. El residuo (1,07 g) se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-25%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (550 mg, 53%) en forma de un sólido amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,27 min, ES+ve *m/z* 575/577 (M+H)⁺.

Intermedio 77

N-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxietil)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida

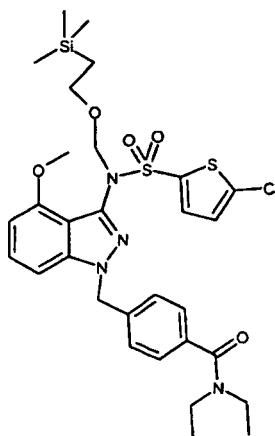
Se añadió borohidruro de sodio (20,52 mg, 0,543 mmol) a una solución en agitación de ({3-[(4-acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-1H-indazol-1-il)metil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 75) (260 mg, 0,452 mmol) en MeOH (5 ml) a 25 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Aproximadamente ~2/3 del metanol se evaporaron a vacío y el residuo se trató lentamente con HCl 1 M (5 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando un aceite amarillo. Al residuo se añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La muestra en bruto se cargó directamente en un cartucho SPE de ácido sulfónico prelavado (MeOH) (SCX-2) (20 g). El cartucho SCX se lavó con 2 volúmenes de columna de MeOH y el producto se recogió lavándolo con 3 volúmenes de columna de amoníaco 2 N en MeOH. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (235 mg, 91%). CLEM (Sistema A) TR = 0,77 min, ES+ve *m/z* 477/479 (M+H)⁺.

Intermedio 78**N-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**

Se añadió gota a gota lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,730 ml, 2,191 mmol) a una solución en agitación de ({3-[(4-acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-1H-indazol-1-il)metil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (para una preparación véase el Intermedio 76) (210 mg, 0,365 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h y después se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,730 ml, 2,191 mmol) y se agitó durante una noche. El análisis por CLEM indicó el ión molecular 592 [M+1] correspondiente al alcohol deseado y que el material de partida eluyó junto con el producto. Se añadió HCl 1 N (5 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 de 20 g eluyendo con metanol y amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas de amoníaco se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (168 mg, 76%) en forma de un aceite marrón. CLEM (Sistema A) TR = 0,79 min, ES+ve *m/z* 491/493 (M+H)⁺.

Intermedio 79

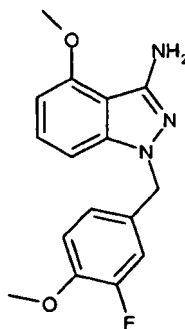
4-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]-N,N-dimetilbenzamida



Una solución de 5-cloro-N[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-2-tiofenosulfonamida (Intermedio 8) (150 mg, 0,32 mmol) se trató con 4-(clorometil)-N,N-dietilbenzamida (86 mg, 0,38 mmol) e hidróxido potásico (21,3 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se purificó por cromatografía usando un sistema Flash Master (máquina Solo), sobre un cartucho de sílice de 50 g, eluyendo con del 0 al 100% de A en B, siendo A una solución al 20% de EtOAC en DCM y siendo B DCM puro durante 60 min. La evaporación de las fracciones apropiadas dio *el compuesto del epígrafe* (125 mg, 60%) CLEM (Sistema A) TR = 1,52 min, ES+ve m/z 680/682(M+NH₄)⁺.

Intermedio 80

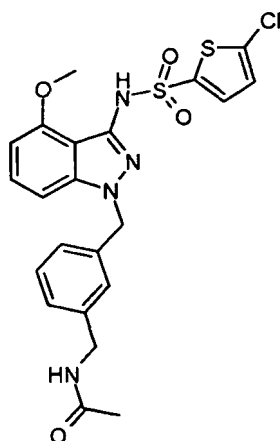
1-[[3-Fluoro-4-(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



Se disolvieron 4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 1) (490 mg, 3 mmol) e hidróxido potásico (185 mg, 3,30 mmol) en DMSO (30 ml). La reacción se dejó en agitación durante 30 min, antes de que se añadiera 4-(bromometil)-2-fluoro-1-(metiloxi)benceno (657 mg, 3,00 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró antes de que se evaporara a vacío, proporcionando un aceite marrón. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío y el residuo purificó de nuevo por cromatografía sobre sílice de 70 g usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (432 mg, 48%) como un sólido blanquecino. CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

N-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida

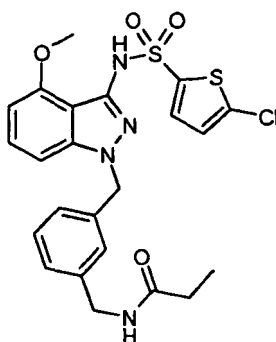


A clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (700 mg, 1,40 mmol) se añadieron trietilamina (0,583 ml, 4,20 mmol) y DCM (3 ml), dando una suspensión. Se añadió gota a gota anhídrido acético (0,146 ml, 1,54 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ en agua (20 ml). La solución orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml). Las soluciones orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó en MeOH-DMSO 1:1 y se purificó sobre una columna de sílice de fase inversa (C18) (330 g) usando un gradiente de MeCN del 5% al 80% (+ al 0,1% de NEt₃) en agua (pH = 10 con bicarbonato de amonio) durante la longitud de 14 columnas. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (570 mg, 81%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,01 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 2-4 se prepararon de una manera similar a partir de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida y el anhídrido carboxílico apropiado:

Ejemplo 2

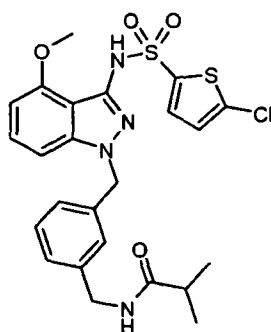
***N*-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]propanamida**



CLEM (Sistema A) TR = 1,07 min, ES+ve m/z 519/521 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

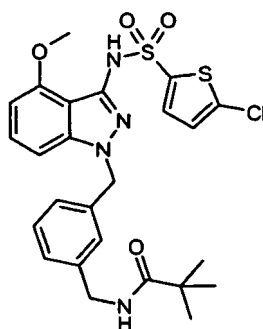
***N*-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metilpropanamida**



CLEM (Sistema A) TR = 1,13 min, ES+ve m/z 533/535 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

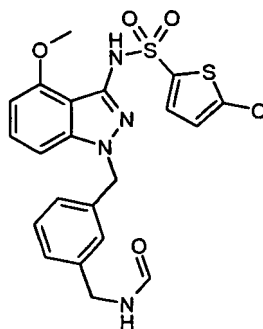
***N*[[3-[[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2,2-dimetilpropanamida**



CLEM (Sistema A) TR = 1,19 min, ES+ve m/z 547/549 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

5-Cloro-*N*[[1-[[3-[(formilamino)metil]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

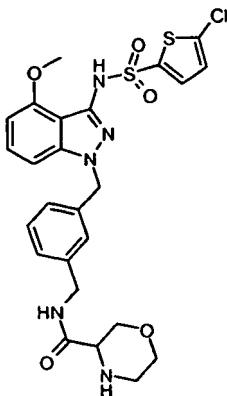


A una solución de ácido fórmico (5 µl, 0,13 mmol) en DMF seca (0,3 ml) se añadió TBTU (34,7 mg, 0,108 mmol) seguido de trietilamina (50,2 µl, 0,360 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min antes de que se añadiera clorhidrato de *N*[[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (45 mg, 0,09 mmol). La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM mostró muy poca reacción, por lo que se añadió más ácido (~0,25 ml) seguido de TBTU (~30 mg). Esta adición se repitió 3 veces más durante 20 h hasta que el análisis por CLEM tuvo más producto que MP. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (2 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 ml). El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío, dando un aceite pálido que cristalizó después de un periodo de reposo. Este se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna supelcosil ABZ + Plus eluyendo con un gradiente de MeCN-Agua (95:5 + Ácido fórmico al 0,05%) - Agua (+ Ácido fórmico al 0,1%). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (15,9 mg, 36%) en forma de un polvo amarillo

pálido: CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 491/493 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de *N*-[1-[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolinocarboxamida



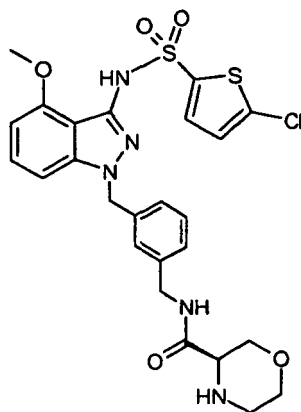
5

Una solución de ácido 3-morfolinocarboxílico (121 mg, 0,523 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con HATU (199 mg, 0,523 mmol) y después con DIPEA (0,248 ml, 1,426 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se trató con clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (220 mg, 0,475 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y a este se añadió cloruro de hidrógeno (0,6 ml, 2,4 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 3 h. El análisis por CLEM indicó una mezcla de producto y material de partida (1:1). A la mezcla se añadió más cantidad de cloruro de hidrógeno (0,6 ml, 2,4 mmol) y después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, el análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trató y se evaporó dos veces junto con DCM (20 ml). Las muestras se disolvieron en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) (x 4) y se purificaron por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna C18 convencional usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de TFA. El disolvente se evaporó a vacío, dando el producto del epígrafe en forma de la sal TFA (244,5 mg, 75%). CLEM (Sistema E) TR = 2,18 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 7-16 se prepararon de forma similar a partir de clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida y el ácido carboxílico apropiado seguido de desprotección con HCl.

25 Ejemplo 7

Clorhidrato de (3*R*)-*N*-[1-[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolinocarboxamida

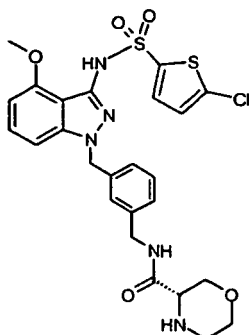


ClH

CLEM (Sistema D) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

Clorhidrato de (3*S*)-*N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincaboxamida

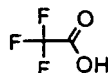
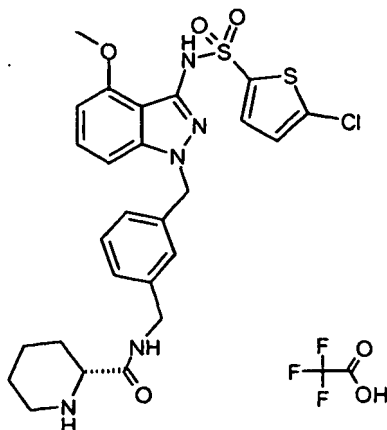


ClH

- 5 CLEM (Sistema D) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

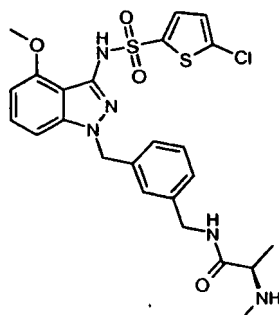
Sal trifluoroacetato de (2*R*)-*N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-piperidincaboxamida



- 10 CLEM (Sistema E) TR = 2,13 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

Clorhidrato de *N*¹-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metil-D-alaninamida

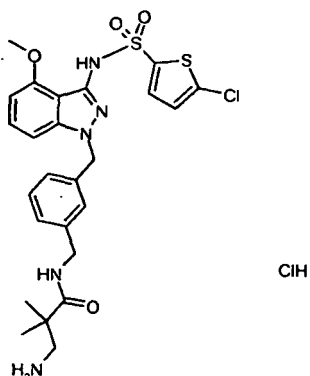


ClH

- 15 CLEM (Sistema F) TR = 0,80 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

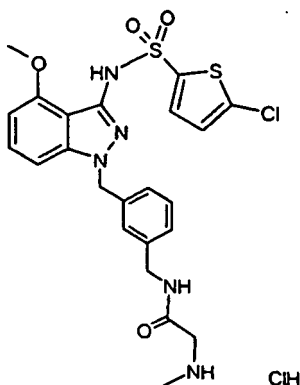
Clorhidrato de 3-amino-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2,2-dimetilpropanamida



CLEM (Sistema C) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 12

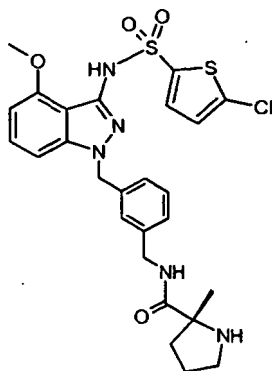
Clorhidrato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metilglicinamida



CLEM (Sistema C) TR = 0,78 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 13

N-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metil-D-prolinamida

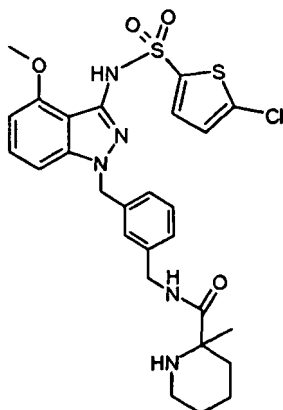


CLEM (Sistema C) TR = 2,21 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

15 *N*-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metil-2-

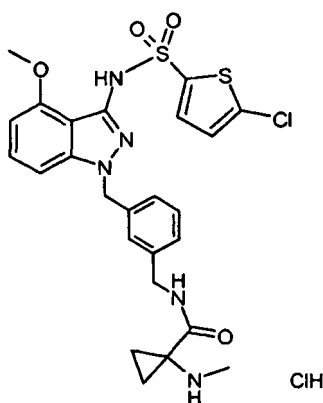
piperidincarboxamida



CLEM (Sistema F) TR = 0,87 min, ES+ve m/z 588/590 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

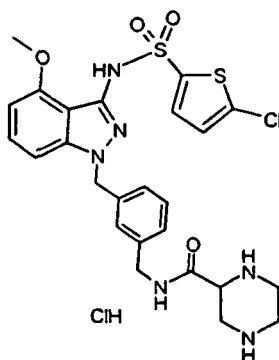
- 5 Clorhidrato de *N*-[(3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-1-(metilamino)ciclopropanocarboxamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,94 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

- 10 Clorhidrato de *N*-[(3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-piperazincarboxamida



CLEM (Sistema C) TR = 0,76 min, ES+ve m/z 575/577 (M+H)⁺.

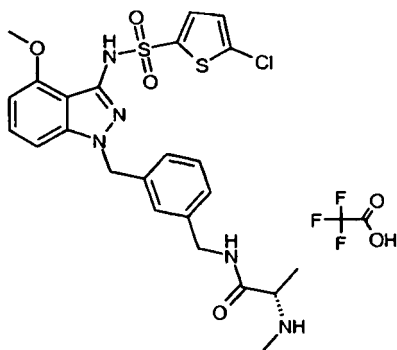
Ejemplos 17-28

Procedimiento genérico para la acilación de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida en formato en serie usando HATU y la retirada con HCl del grupo protector Boc:

Se disolvió HATU (190 mg, 0,500 mmol) en DMF (2 ml) y se dispensó una alícuota (0,2 ml, 0,05 mmol) a cada monómero ácido (pesado previamente 0,049 mmol). Se añadió DIPEA (20 µl, 3 equiv.) a cada ácido, se tapó y se agitó para facilitar la dispersión. Se disolvió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (255 mg, 0,551 mmol) en DMF (2 ml), se dispensó una alícuota (0,2 ml, 0,044 mmol) y se añadió a cada pocillo que contenía ácido. Las mezclas de reacción se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 72 h (durante el fin de semana por comodidad). Se añadió HCl 4 N en dioxano (100 µl) a cada pocillo, se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis por CLEM indicó que la reacción estaba incompleta, por tanto, se retiró la DMF mediante una corriente de nitrógeno (unidad de purga Radley) casi a sequedad, se añadió más cantidad de HCl 4 N en una solución de dioxano (500 µl) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 h más. A los residuos se les añadió DMSO (0,5 ml) y las soluciones se purificaron por AutoPrep Dirigida a Masas en una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de TFA. El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando los productos requeridos.

Ejemplo 17

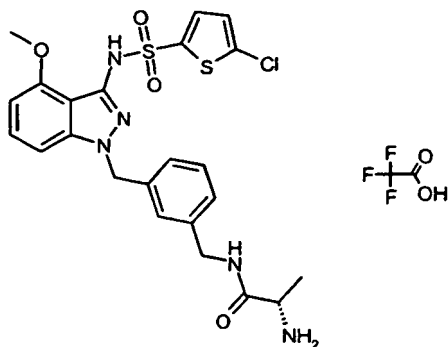
Trifluoroacetato de *N*¹-[3-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-*N*²-metil-L-alaninamida



20 CLEM (Sistema A) TR = 0,83 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

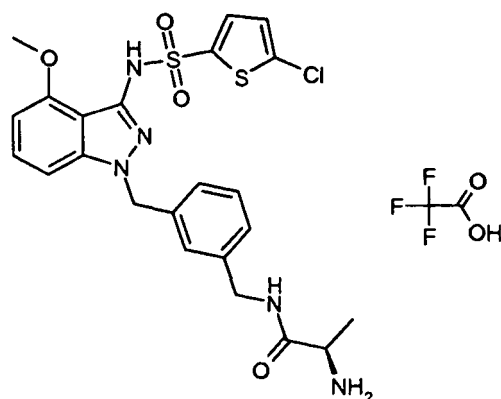
Trifluoroacetato de *N*¹-[3-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-L-alaninamida



25 CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

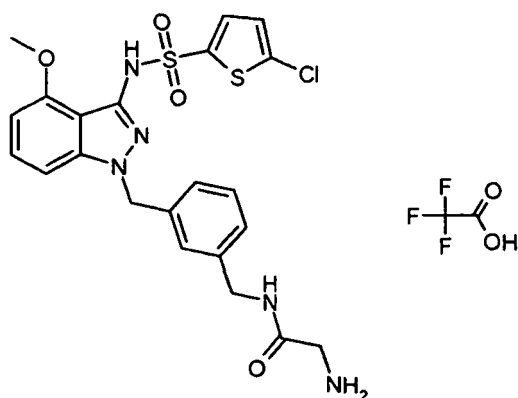
Trifluoroacetato de *N*¹-[3-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-D-alaninamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

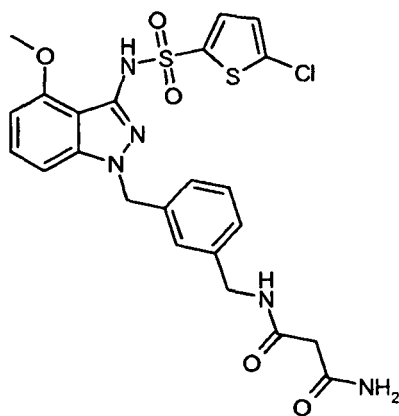
5 Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]glicinamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 520/522 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

N-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]propanodiamida

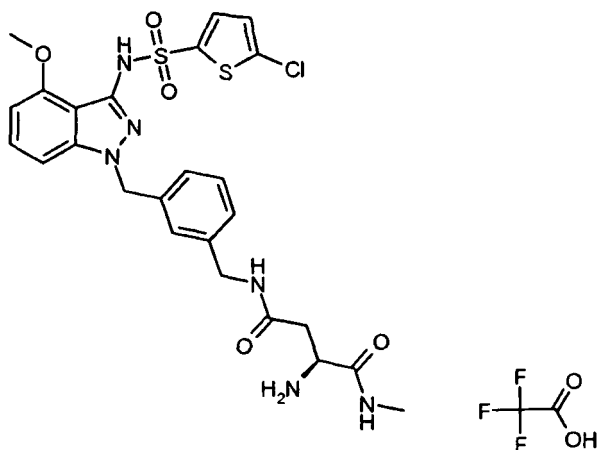


10

CLEM (Sistema A) TR = 0,93 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

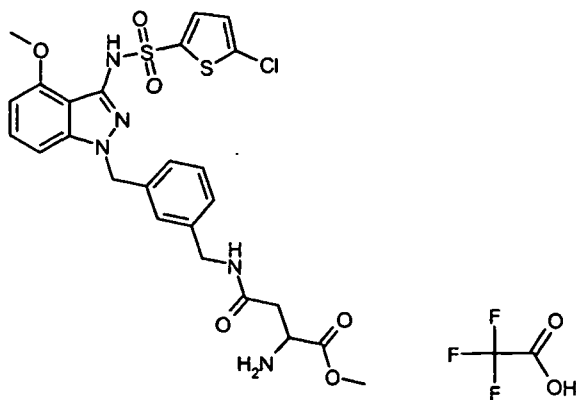
Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*¹-metil-L-aspartamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,79 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

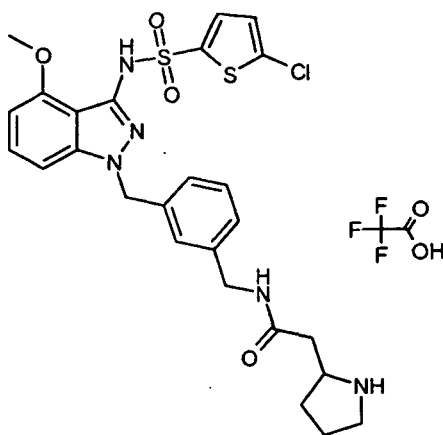
5 Trifluoroacetato de *N*-[3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]asparaginato de metilo



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 592/594 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

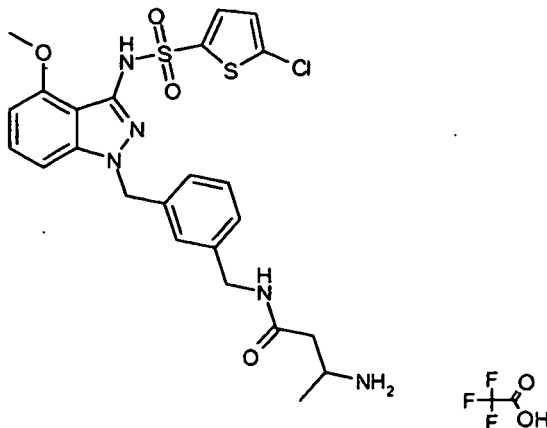
10 Trifluoroacetato de *N*-[3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-(2-pirrolidinil)acetamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

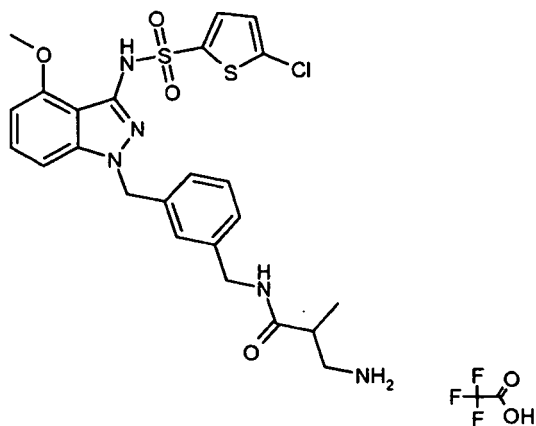
Trifluoroacetato de 3-amino-*N*-[(3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]butanamida



5 CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

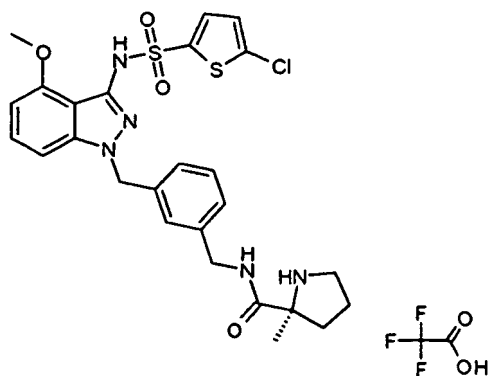
Trifluoroacetato de 3-amino-*N*-[(3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-metilpropanamida



10 CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

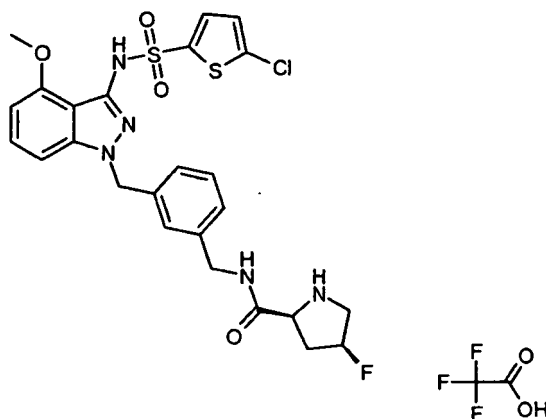
Trifluoroacetato de *N*-[(3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-metil-L-prolinamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,84 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

Trifluoroacetato de (4S)-N-[(3-{[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-4-fluoro-L-prolinamida

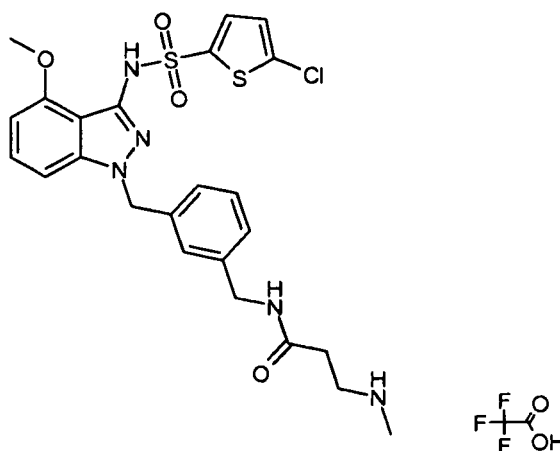


5

CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 578/580 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

Trifluoroacetato de N¹-[(3-{[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-N³-metil-β-alaninamida



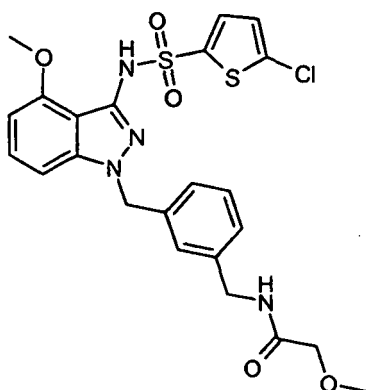
10

CLEM (Sistema A) TR = 0,81 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 30-43 se prepararon en formato en serie a partir de clorhidrato de N-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida, HATU y el ácido carboxílico apropiado como anteriormente, pero no se necesitó desprotección, por tanto, no se trataron con HCl antes de la purificación:

15 Ejemplo 30

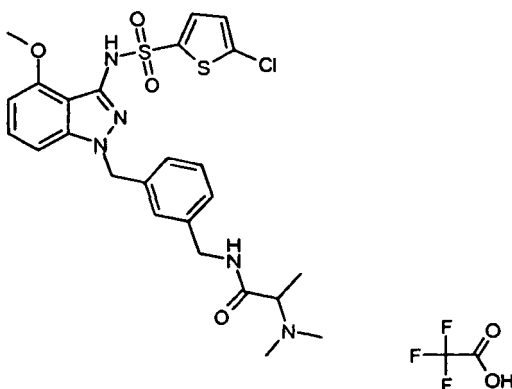
N-[(3-{[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-(metiloxi)acetamida



CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve m/z 535/537 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

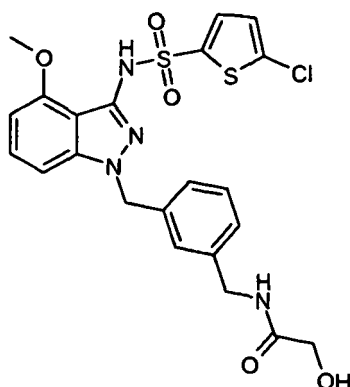
5 Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²,*N*²-dimetilalaninamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,83 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

N-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxiacetamida

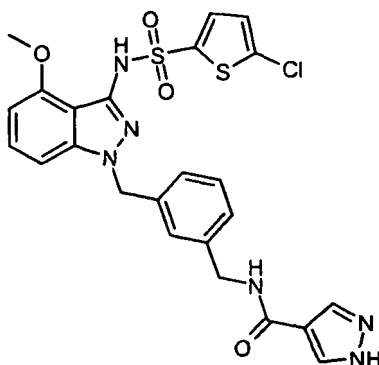


10

CLEM (Sistema E) TR = 2,50 min, ES+ve m/z 521/523 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

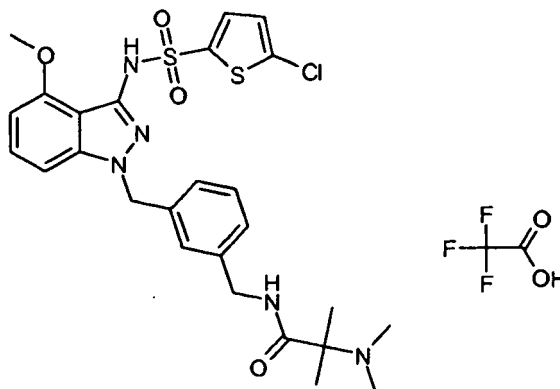
N-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 2,53 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

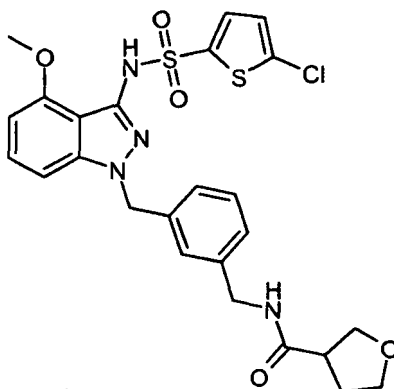
5 Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-*N*²,*N*²,2-trimetilalaninamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,83 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

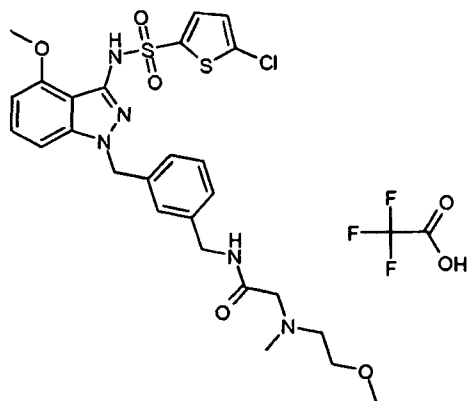
10 *N*-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]tetrahidro-3-furancarboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 2,69 min, ES+ve m/z 561/563 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

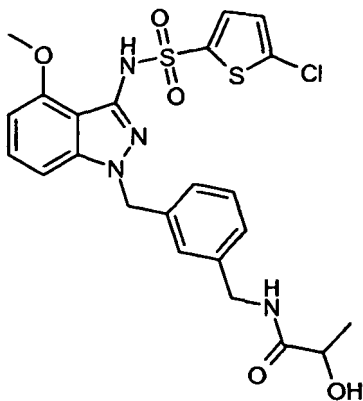
15 Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-*N*²-metil-*N*²-[2-(metiloxi)etil]glicinamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,87 min, ES+ve m/z 592/594 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

***N*-[(3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida**

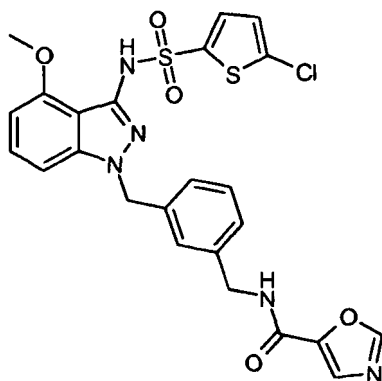


5

CLEM (Sistema E) TR = 2,57 min, ES+ve m/z 535/537 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

***N*-[(3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida**

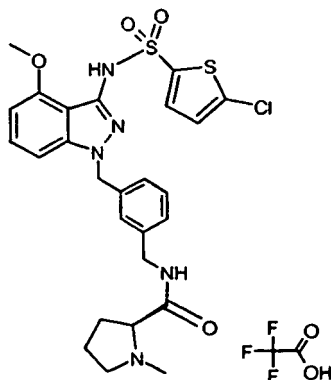


10

CLEM (Sistema E) TR = 2,59 min, ES+ve m/z 558/560 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

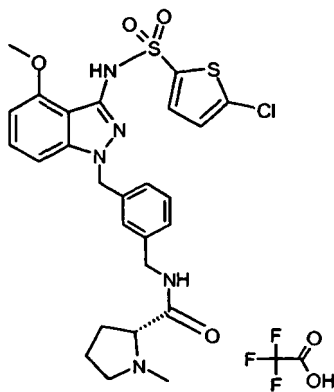
Trifluoroacetato de *N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1-metil-L-prolinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,94 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

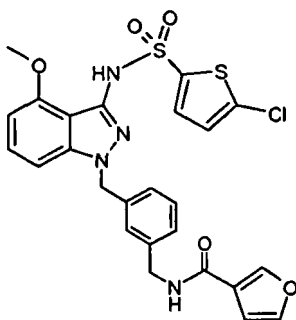
Trifluoroacetato de *N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1-metil-2-prolinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,95 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

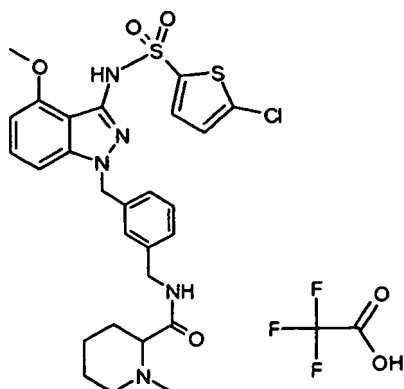
N-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-furancarboxamida



CLEM (Sistema A) TR = 1,13 min, ES+ve m/z 556/558 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

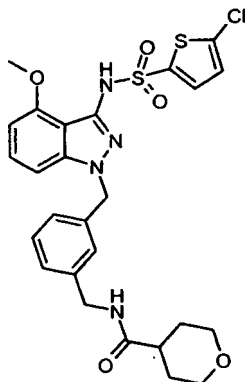
Trifluoroacetato de *N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1-metil-2-piperidincarboxamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 588/590 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

N-[(3-[[3-[(5-Chloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 2,71 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

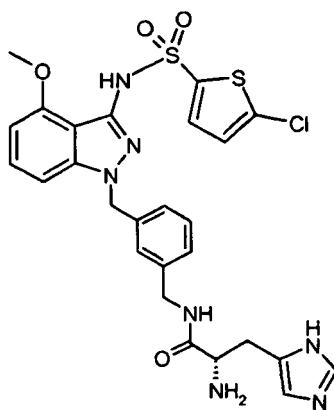
Ejemplos 44-52

Procedimiento genérico para la acilación de N-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida en formato en serie usando HATU y retirada del grupo protector Boc con TFA:

Se disolvió HATU (456 mg, 1,2 mmol) en DMF (1,2 ml) y se dispensó una alícuota (0,1 ml, 0,1 mmol) a cada monómero ácido (0,1 mmol pesado previamente). A cada ácido se añadió DIPEA (40 µl, 2,2 equiv.), se tapó y se agitó durante 2 min para facilitar la dispersión. Se disolvió cloruro de N-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (599 mg, 1,2 mmol) en DMF (2,4 ml), se dispensó alícuota (0,2 ml, 0,1 mmol) y se añadió a cada pocillo que contenía ácido. Las mezclas de reacción se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 48 h. Se retiró la DMF mediante una corriente de nitrógeno (unidad de purga Radley) hasta la mitad del volumen. A cada pocillo se añadió TFA (100 µl), se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CLEM indicó que la reacción estaba incompleta y se retiró la DMF mediante una corriente de nitrógeno (unidad de purga Radley) casi a sequedad. A los residuos se les añadió DMSO (0,5 ml) y las soluciones se purificaron por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA. Las soluciones se desalaron pasando a través de PL-HCO₃ SPE (0,2 mg, 6 ml, MeOH pre-acondicionado). El disolvente se evaporó a vacío usando el Genevac, dando los productos requeridos.

Ejemplo 44

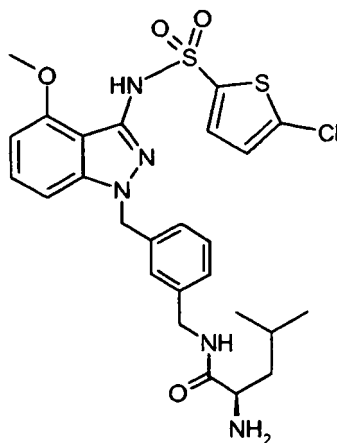
N-[(3-[[3-[(5-Chloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-L-histidinamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,42 min, ES+ve m/z 600/602 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

N¹-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-leucinamida

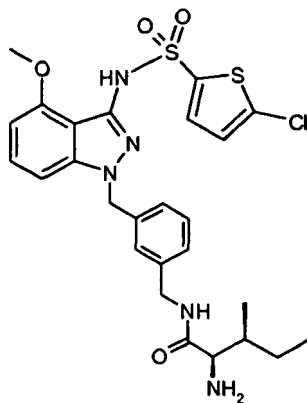


5

CLEM (Sistema B) TR = 1,97 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

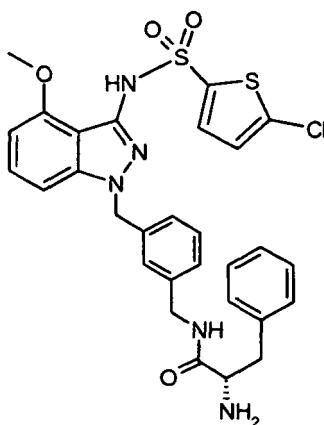
N¹-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-alloisoleucinamida



10 CLEM (Sistema B) TR = 1,95 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

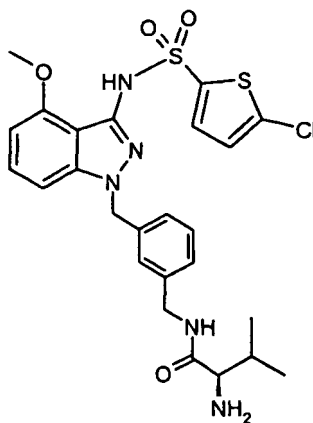
N-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-fenilalaninamida



CLEM (Sistema B) TR = 2,01 min, ES+ve m/z 610/612 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

***N*¹-[(3-{3-[[[(5-Chloro-2-thienyl)sulfonyl]amino]-4-(methoxy)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-valinamida**

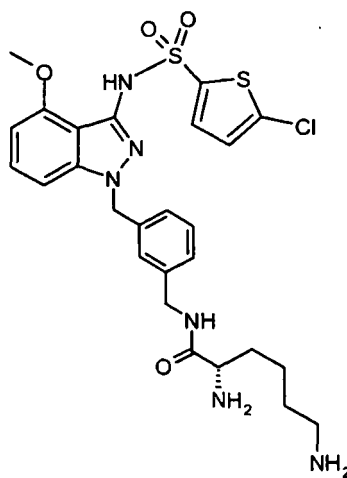


5

CLEM (Sistema B) TR = 1,90 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

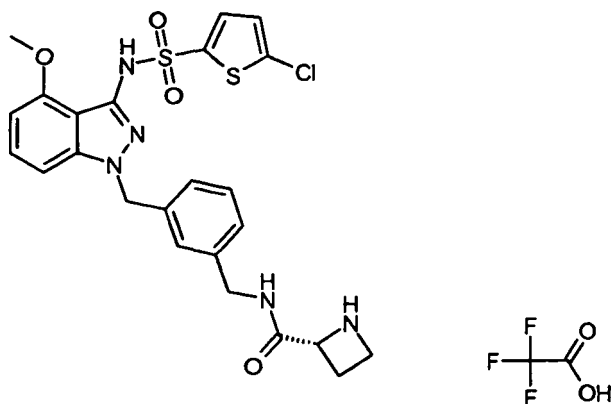
***N*¹-[(3-{3-[[[(5-Chloro-2-thienyl)sulfonyl]amino]-4-(methoxy)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-lisinamida**



10 CLEM (Sistema B) TR = 1,46 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

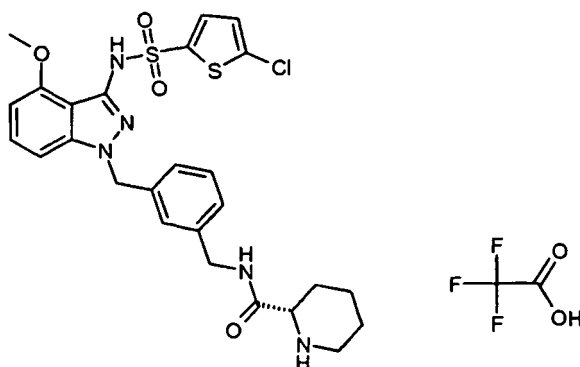
Trifluoroacetato de (2*R*)-*N*[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-azetidincarboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,80 min, ES+ve m/z 546/548 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 51

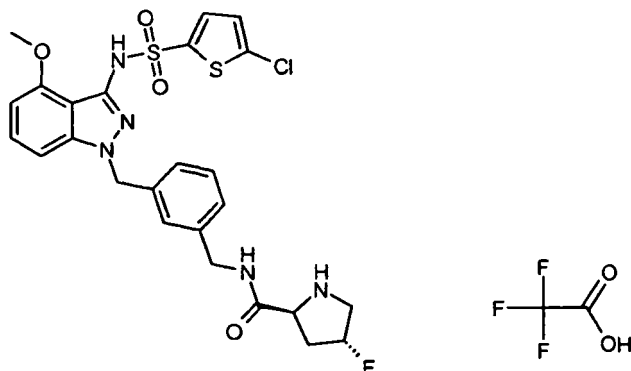
Trifluoroacetato de (2*S*)-*N*[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-piperidincarboxamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,85 min, ES+ve m/z 574/576 (M+H)⁺.

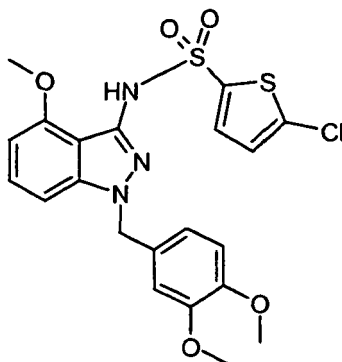
10 Ejemplo 52

Trifluoroacetato de (4*R*)-*N*[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-4-fluoro-L-prolinamida



CLEM (Sistema E) TR = 1,82 min, ES+ve m/z 578/580 (M+H)⁺.

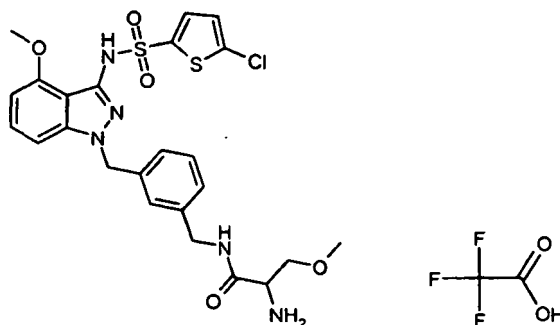
15 Ejemplo 53

***N*-[1-[[3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida**

A una solución de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (150 mg, 0,286 mmol), trifenilfosfina (150 mg, 0,572 mmol) y [3,4-bis(metiloxi)fenil]metanol (Aldrich) (96 mg, 0,572 mmol) en THF (3 ml) se añadió a temperatura ambiente azodicarboxilato de di-iso-propilo (0,113 ml, 0,572 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadieron DCM (3 ml) y agua (3 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice de 50 g sobre Flashmaster II usando un gradiente de EtOAc al 0-100% en DCM durante 60 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío y el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con una solución de hidróxido de sodio (2 M, 1,43 ml, 2,86 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre 2 ml de DCM y 3 ml de agua. Se añadió una solución de una solución de HCl diluido hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 1. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ+Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se eliminó de las fracciones apropiadas en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (52,6 mg, 37%). CLEM (Sistema A) TR = 1,17 min, ES+ve m/z 494/496 (M+H)⁺.

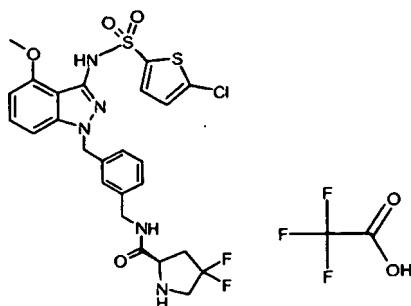
Ejemplo 54**Trifluoroacetato de *N*¹-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-*O*-metilserinamida**

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento genérico que se ha descrito anteriormente por acilación de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida en formato en serie usando HATU y la retirada de TFA del grupo protector Boc.



CLEM (Sistema E) TR = 1,83 min, ES+ve m/z 564/566 (M+H)⁺.

Ejemplo 55**Trifluoroacetato de *N*-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4,4-difluoro-D-prolinamida**

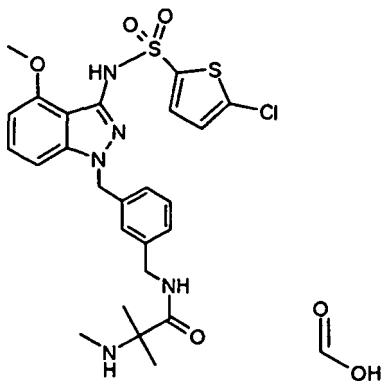


Una solución de 1-[[1-(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4,4-difluoro-L-prolina (Alfa Aesar) (215 mg, 0,857 mmol) en DIPEA (0,150 ml, 0,857 mmol) y tetrahidrofurano seco (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 min antes de añadir gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina (113 μ l, 0,857 mmol). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min antes de añadir clorhidrato de N-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (214 mg, 0,428 mmol) seguido de DIPEA (0,224 ml, 1,28 mmol) y más cantidad de THF (5 ml). La mezcla de reacción no estaba en solución y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío, dando un aceite amarillo pálido. Este se dividió en 3 porciones iguales y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. Las fracciones deseadas se reunieron y se concentraron a vacío, dando el producto (35 mg, 12%) en forma de un polvo blanco. El análisis por CLEM mostró que no había más producto en el material residual de la HPLC, por lo que el residuo se concentró a vacío y el residuo resultante se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 50 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando más cantidad de producto de (2R)-2-[[[3-[[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]carbonil)-4,4-difluoro-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (176 mg) en forma de un aceite amarillo pálido. Este material se recogió a lo largo de la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Sistema A) TR = 1,22 min, ES+ve m/z 696/698 (M+H)⁺.

El segundo lote del producto (176 mg) se disolvió en DCM seco (2 ml) y se trató con una mezcla 4:1 de diclorometano y una solución de ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que aún quedaba una pequeña cantidad de material de partida, por lo que a la mezcla de reacción se añadió más cantidad de DCM-TFA (4:1, 1 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en la mínima cantidad de MeOH y después se cargó sobre un cartucho SCX-2 pre-acondicionado (MeOH) (50 g). El cartucho se lavó con MeOH (4 volúmenes) y después se eluyó con NH_3 acuoso al 10% en una solución de MeOH. Las fracciones requeridas se concentraron a vacío, dando la base libre del compuesto del epígrafe. Este material se disolvió en la cantidad mínima de metanol y se trató con ácido trifluoroacético (~0,007 ml). A continuación, este se concentró a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (78 mg, 36%) en forma de un aceite marrón claro. CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve m/z 596/598 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

Formiato de N1-[[3-[[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-N2,2-dimetilalaninamida

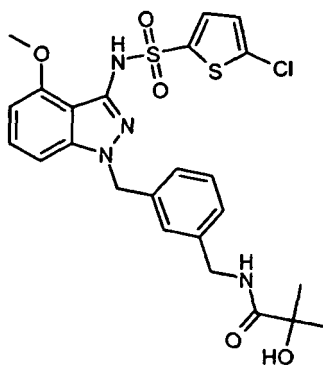


A una solución de N-Boc-N,2-dimetilalanina (174 mg, 0,801 mmol) en THF anhidro (8 ml) se añadió gota a gota a

temperatura ambiente 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (0,106 ml, 0,801 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (200 mg, 0,4 mmol), seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,209 ml, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min (reacción heterogénea). Se añadieron 8 ml más de tetrahidrofurano anhidro y 70 µl de *N,N*-diisopropiletilamina para intentar mejorar la solubilidad. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se evaporó a vacío y se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite crema. El residuo (286 mg) se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (3 x 1 ml) y se purificó por MDAP sobre la columna Sunfire C18 (de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno a temperatura ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite transparente (211 mg, 87%). CLEM (Sistema B) TR = 1,75 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

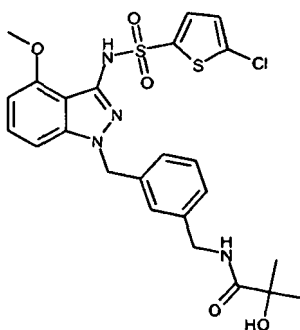
***N*-[1-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



A una solución de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (Aldrich) (20,84 mg, 0,200 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propen-1-amina (0,026 ml, 0,200 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta se añadieron sucesivamente clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (50 mg, 0,100 mmol) y DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmol). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el análisis por CLEM mostró el producto el pico principal. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radley, el residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (48,5 mg, 88%). CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve m/z 549/551 (M+H)⁺.

Ejemplo 57 Preparación alternativa

***N*-[1-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



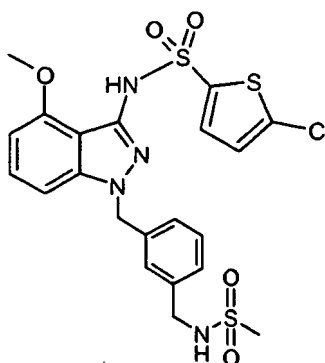
A una solución de 2-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 27) (37 g, 62,6 mmol) en metanol (2000 ml) se añadió carbonato potásico (26,0 g, 188 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después

de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción empezó a cristalizar. Se agitó durante 3 horas. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (500 ml).

El sólido filtrado se trató con agua (1000 ml) y la suspensión resultante se acidificó con HCl 2 M. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se cargó sobre una columna de sílice de 1500 g. Se eluyó con acetato de etilo al 50-100% en ciclohexano durante 8 VC. Las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (30,42 g, 89%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,00 min, ES+ve m/z 549/551 (M+H)⁺; RMN de ¹H δ (DMSO-d₆, 600 MHz): 10,40 (s, 1H), 8,13 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 58

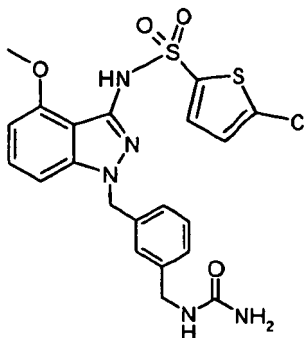
5-Cloro-N-[4-(metiloxi)-1-[(3-[(metilsulfonil)amino]metil]fenil)metil]-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



A una suspensión de clorhidrato de N-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) 51 mg, 0,10 mmol) en DCM seco (3 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (8 µl, 0,1 mmol) seguido de piridina (1 ml). La solución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM mostró solo el 19% del producto requerido. Se añadió trietilamina (14 µl, 0,10 mmol) seguido de más cantidad de cloruro de metanosulfonilo (8 µl, 0,1 mmol) y la agitación se continuó durante 30 min más. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó a vacío, dando el producto del epígrafe (10,7 mg, 19%) en forma de un sólido blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,13 min, ES+ve m/z 541/543 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

N-[1-[(3-[(Aminocarbonil)amino]metil]fenil)metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida

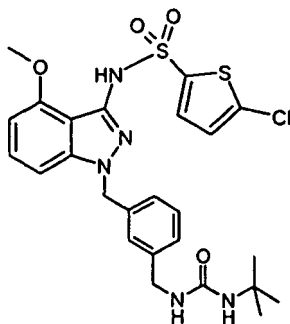


A una suspensión de clorhidrato de N-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) 47 mg, 0,094 mmol) en acetato de etilo (0,4 ml) y trietilamina (0,013 ml, 0,094 mmol) se añadió ácido acético (1,5 ml). Se añadió en porciones una solución de cianato potásico (11 mg, 0,14 mmol) en agua (0,2 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CLEM mostró la reacción incompleta y un mayor porcentaje de producto con respecto al MP. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el aceite resultante se dividió en 2 porciones iguales.

Cada se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron a vacío, dando dos extractos respectivos, que no estaban limpios, por lo que estos se reunieron y se purificaron de nuevo por MDAP, dando *el compuesto del epígrafe* (2,4 mg, 5%). CLEM (Sistema A) TR = 0,95 min, ES+ve m/z 506/508 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

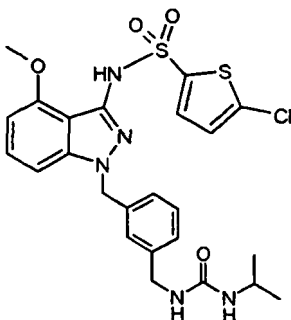
5-Cloro-N-[1-({3-([[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil)amino]metil}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



A una suspensión de clorhidrato de N-[1-({3-(aminometil)fenil}metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (55 mg, 0,11 mmol) en DCM seco (0,5 ml) se añadió trietilamina (0,015 ml, 0,11 mmol) seguido de isocianato de *terc*-butilo (0,013 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por CLEM mostró la mayor parte del producto requerido con el 6% de MP. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y metanol y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (52 mg, 84%). CLEM (Sistema A) TR = 1,15 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

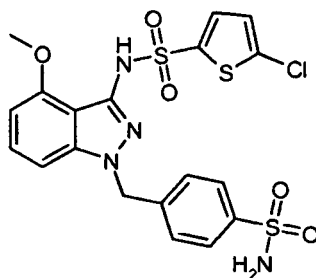
5-Cloro-N-[1-({3-([[(1-metiletil)amino]carbonil)amino]metil}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



A una suspensión de clorhidrato de N-[1-({3-(aminometil)fenil}metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (52 mg, 0,10 mmol) en DCM seco (0,5 ml) se añadió trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) seguido de isocianato de isopropilo (11 µl, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El análisis por CLEM mostró principalmente producto. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y metanol y después se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (43 mg, 75%) en forma de un polvo blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

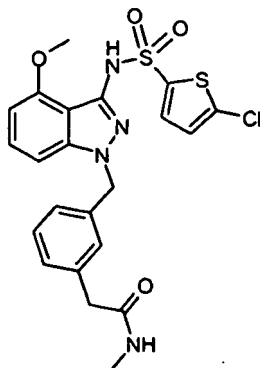
N-[1-({4-(Aminosulfonil)fenil}metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



Se disolvió 5-cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (1,734 g, 3,66 mmol) en DMF (2,4 ml) y se añadió un alícuota (0,1 ml, 0,15 mmol) a 4-(bromometil)bencenosulfonamida (APAC Pharm) (0,15 mmol) y por último se añadió carbonato potásico (0,15 mmol). Los tubos se taparon y se agitaron. Permanecieron en reposo a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió carbonato potásico (en exceso) y los tubos se agitaron de nuevo. Se filtraron a través de un tubo alltech para retirar los sólidos inorgánicos y los tubos se lavaron con MeOH (1 ml) y se soplaron a sequedad en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga Radley. Se disolvió de nuevo en DCM (0,5 ml) y se empleó sobre un cartucho de sílice de 10 g y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de DCM al 0-100%-(DCM con EtOAc al 20%) durante 20 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío usando el Genevac. El residuo se disolvió en TBAF (1 M, 0,5 ml) y se calentó en un horno de microondas (50 Watts, 10 min, a aprox. 110 °C. La muestra se purificó por MDAP sobre una columna Atlantis usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se evaporó a vacío usando el Genevac, dando *el compuesto del epígrafe* (7,9 mg, 10%) CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 513/515 (M+H)⁺

Ejemplo 63

2-(3-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]-*N*-metilacetamida

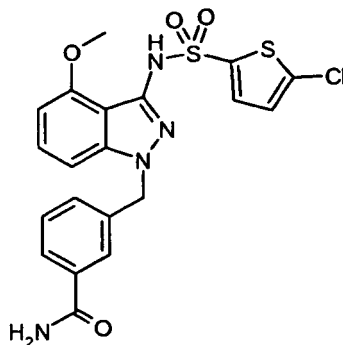


Una mezcla de 5-cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 26) (900 mg, 1,9 mmol), [3-(bromometil)fenil]acetato de fenilmetilo (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2551-2562, compuesto 13) (1,23 g, 3,84 mmol) y carbonato potásico (525 mg, 3,80 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (50 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío, dando un aceite amarillo oscuro. La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice de 100 g sobre Flashmaster usando un gradiente de acetato de etilo al 0-50%-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, dando (3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]acetato de fenilmetilo (1,038 g, 77%) en forma de un aceite amarillo. CLEM TR = 1,63 min, ES+ve m/z 729/731 (M+NH₄)⁺. A una porción de este (103 mg, 0,145 mmol) se añadió una solución de metilamina THF (2 M, 2,1 ml, 4,20 mmol) (se añadió en exceso para facilitar la transferencia de éster al recipiente para microondas) y 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (TBD) (6 mg, 0,04 mmol). El recipiente para microondas se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C en Biotage Initiator durante 60 min. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a vacío, dando un aceite amarillo pálido. Este se dividió en 2 porciones iguales y cada porción se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó a vacío, dando 2-(3-[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]-*N*-metilacetamida (39 mg, 42%) en forma de un aceite incoloro. CLEM TR = 1,43 min, ES+ve m/z 635/637 (M+H)⁺. Una mezcla de este producto y TBAF en THF (1 M, 0,62 ml, 0,62 mmol) se cerró herméticamente en un recipiente para microondas de 0,2-2 ml. A la mezcla se añadió tetrahidrofurano (0,8 ml) y se calentó en un horno de microondas Biotage Initiator

usando una temperatura de normal a 100 °C durante 10 min. Esto se repitió 2 veces más. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. Las fases se separaron usando una frita hidrófoba. El producto acuoso se extrajo con DCM (x 2) y las soluciones orgánicas reunidas se concentraron a vacío, dando un aceite blanco (46 mg). Este se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (9 mg, 29%) en forma de un polvo blanco. CLEM (Sistema A) TR = 1,06 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

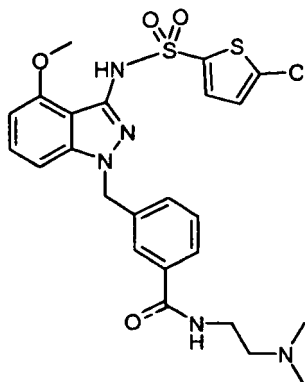
3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



A una solución de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (150 mg, 0,316 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron a temperatura ambiente carbonato potásico (87 mg, 0,63 mmol) y 3-(clorometil)benzamida (Maybridge) (64,4 mg, 0,380 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche y después se diluyó con DCM (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla orgánica se repartió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas se reunieron juntas, se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. Se determinó por CLEM que el producto en bruto era lo suficientemente puro para llevarse a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Sistema A) TR = 1,37 min, ES+ve m/z 607/609 (M+H)⁺. En un vial para microondas Biotage de 2 a 5 ml se añadieron el producto de indazol en bruto y una solución de TBAF en THF (1 M, 3,16 ml, 3,16 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 110 °C durante 10 min (nivel de absorción muy alto). La mezcla en bruto después se diluyó con 2 ml de DCM y 2 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (76 mg, 50%). CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve m/z 477/479 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

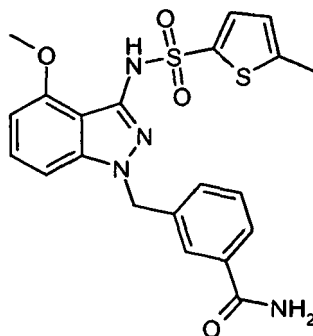


A una solución de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) (1 g, 2,1 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron a temperatura ambiente K₂CO₃ (0,583 g, 4,22 mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (Alfa Aesar) (0,580 g, 2,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h y por entonces el análisis por CLEM mostró el producto en forma de un pico principal. La

mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y 20 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 20 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó sobre un cartucho de sílice de 100 g en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de EtOAc al 0-100% en DCM durante 40 min, dando 3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzoato de metilo (571 mg, 43%). CLEM (Sistema A) TR = 1,60 min, ES+ve m/z 622/624. Una porción del producto (70 mg, 0,11 mmol) se puso en un vial para microondas Biotage de 0,2 a 0,5 ml seguido de N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (Aldrich) (246 µl, 2,25 mmol), 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (TBD) (7,83 mg, 0,056 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando un nivel de absorción inicial muy alto a 80 °C durante 75 min. Después de la refrigeración de la reacción, un análisis por CLEM mostró el producto en forma de un solo pico. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron en una unidad de purga de nitrógeno. CLEM (Sistema A) TR = 1,46 min, ES+ve m/z 678/680 (M+H)⁺. El producto en bruto se puso en un vial para microondas Biotage de 0,5 a 2 ml y se añadió una solución de TBAF en THF (1,125 ml, 1,125 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 110 °C durante 15 min (nivel de absorción muy alto). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga a 35 °C durante una noche. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna C18 convencional usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA. El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, y el residuo se purificó adicionalmente sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con MeOH, el compuesto se cargó en Metanol, eluyendo con Metanol (2 volúmenes de columna), seguido de NH₃ 2 M en Metanol. Las fracciones de amoníaco se concentraron a presión reducida, proporcionando *el compuesto del epígrafe* (55,3 mg, 90%). CLEM (Sistema E) TR = 2,15 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

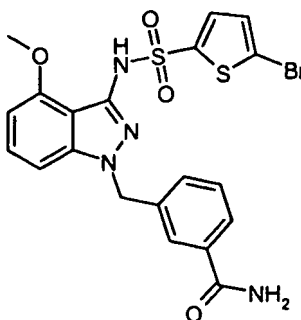
3-[[4-(Metiloxi)-3-[[5-metil-2-tienil]sulfonil]amino]-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



Se disolvió 3-[[3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Intermedio 12) (22 mg, 0,07 mmol) en piridina (1,6 ml) y se añadió a cloruro de 5-metil-2-tiofenosulfonilo (20 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió DMSO (0,2 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Atlantis usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se evaporó a vacío usando el Genevac, dando *el compuesto del epígrafe* (14,2 mg, 44%) CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

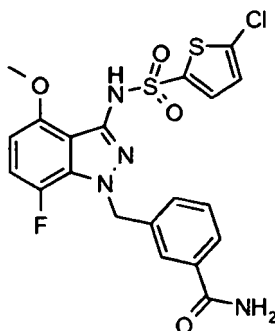
3-[[3-[[5-Bromo-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



Se disolvió 3-[[3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Intermedio 12) (22 mg, 0,07 mmol) en piridina (1,6 ml) y se añadió a cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo (27 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió DMSO (0,2 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Atlantis usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se evaporó a vacío usando el Genevac, dando *el compuesto del epígrafe* (4,6 mg, 12%) CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 521/523 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

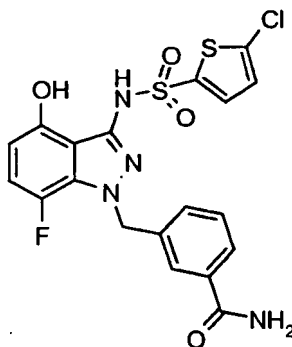
3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



A una solución de 3-[[3-amino-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Intermedio 14) (22 mg, 0,07 mmol) en piridina anhidra (1 ml) y diclorometano anhidro (3 ml) (se requirió un calentamiento suave de la mezcla durante unos minutos con un secador de cabello para que el material de partida se convirtiera en una solución) se añadió una solución de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (16,71 mg, 0,077 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después a 45 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le agitó una solución de cloruro de 5-cloro-2-tiofenosulfonilo (16,7 mg) en diclorometano anhidro (0,2 ml) y se agitó a 45 °C durante 25 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en MeOH-DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo). La fracción apropiada se evaporó a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un sólido blanco (15,7 mg, 45%). CLEM (5 min de realización) TR = 2,62 min, ES+ve m/z 495/497 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-fluoro-4-hidroxi-1H-indazol-1-il]metil]benzamida

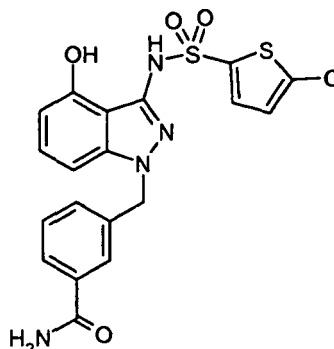


Una suspensión de 3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Ejemplo 68) (15,7 mg, 0,032 mmol) en DCM anhidro (2 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 0,032 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se repartió entre más cantidad de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y metanol al 10% en acetato de etilo (estaba presente un precipitado blanco que era insoluble tanto en la fase orgánica como en la acuosa). La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido amarillo (13 mg). Este se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (0,5 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v

de ácido fórmico en acetonitrilo). La fracción apropiada se evaporó a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un sólido amarillo (8,5 mg, 56%). CLEM (Sistema B) TR = 2,41 min, ES+ve m/z 481/483 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

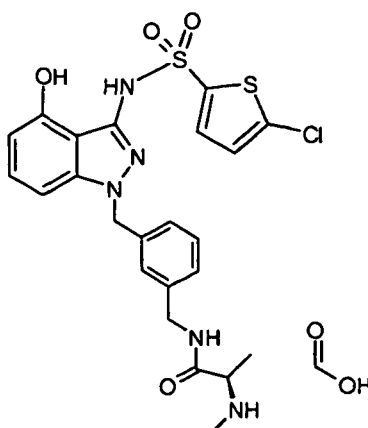
5 3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-hidroxi-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



Una suspensión de 3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida (para una preparación véase el Ejemplo 64) (50,0 mg, 0,105 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 0,105 ml, 0,105 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió una porción más de 0,2 ml de una solución de tribromuro de boro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para interrumpir la reacción. A continuación, la reacción se repartió entre más cantidad de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y metanol al 10% en acetato de etilo (estaba presente un precipitado blanquecino, que era insoluble tanto en la fase orgánica como en la acuosa). La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un sólido blanquecino (58 mg), que se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18 eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo 25 min de realización). La fracción apropiada se evaporó a vacío, proporcionando un sólido blanco (17 mg, 35%). CLEM (Sistema B) TR = 2,18 min, ES+ve m/z 463/465 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 71

Sal del ácido fórmico de N¹-(3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-hidroxi-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil)-N²-metil-D-alaninamida

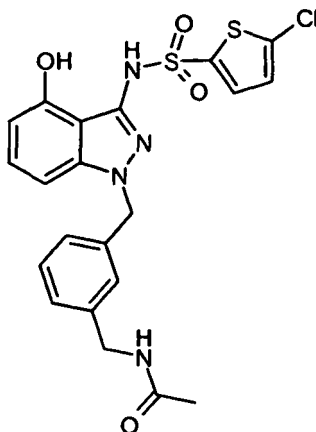


A una solución de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (39,7 mg, 0,064 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadió a temperatura ambiente N-Boc-N-metil-D-alanina (11,91 mg, 0,059 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,0306 ml, 0,176 mmol) y finalmente una solución de sal de formiato de N-(1-[(3-aminometil]fenil)metil)-4-hidroxi-1H-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 15) (29 mg, 0,059 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite incoloro. CLEM (Sistema B) TR = 3,01 min, ES+ve m/z 634/636 (M+H)⁺ para el producto protegido BOC deseado. Este producto se suspendió en una solución de hidrógeno cloruro en 1,4-dioxano

(4 M, 0,5 ml) y se añadió metanol hasta que la reacción estaba en solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se evaporó a vacío, proporcionando un aceite incoloro. El aceite residual se disolvió en MeOH-DMSO (0,5 ml) y se purificó por MDAP sobre OA MDAP sobre una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite incoloro (15 mg, 44%). CLEM (Sistema B) TR = 1,63 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺

Ejemplo 72

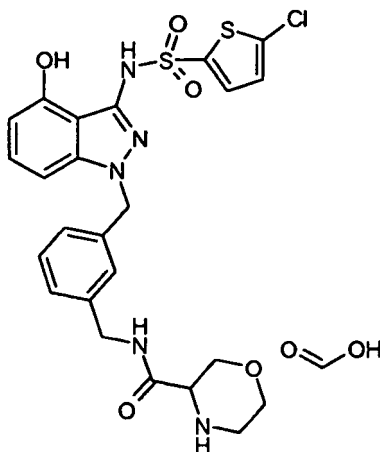
***N*-({3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida**



A una solución de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (39,7 mg, 0,064 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido acético (3,36 µl, 0,059 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,031 ml, 0,18 mmol) y finalmente una solución de sal formiato de *N*-(1-[(3-(aminometil)fenil]metil)-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 15) (29 mg, 0,059 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera:agua (1:1), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite incoloro (23 mg). Este se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18 eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). La fracción apropiada se evaporó a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite incoloro (20 mg, 69%). CLEM (Sistema B) TR = 2,41 min, ES+ve m/z 491/493 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

Sal formiato de *N*-({3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-morfolincaboxamida

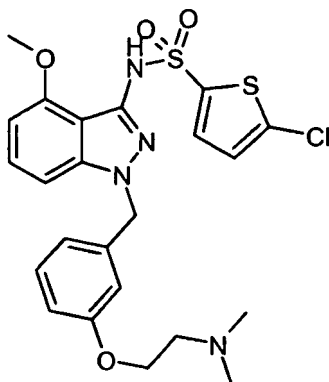


A una solución de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (43,8 mg, 0,071 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadió a temperatura ambiente 4-*terc*-butil éster del ácido morfolina-3,4-dicarboxílico

(Fluorochem) (14,95 mg, 0,065 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,034 ml, 0,19 mmol) y finalmente una solución de sal formiato de *N*-(1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 15) (32 mg, 0,065 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite incoloro. CLEM (Sistema B) TR = 2,91 min, ES+ve *m/z* 662/664 (*M*+*H*)⁺ durante 3-[[[3-[[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]carbonil]-4-morfolinocarboxilato de 1,1-dimetiletilo. Este se suspendió en diclorometano anhidro (2 ml) y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 0,162 ml, 0,646 mmol). La mezcla de reacción era todavía una suspensión, por lo que se añadió gota a gota metanol hasta que la reacción se volvió una solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a la mezcla se añadió una porción más de una solución de cloruro de hidrógeno (4 M, 0,162 ml) y se agitó durante 90 min. A la mezcla de reacción se añadió otra porción más de una solución de cloruro de hidrógeno (4 M, 0,162 ml) y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, proporcionando un aceite incoloro. El aceite residual se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Sunfire C18, eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) (25 min de realización). Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite incoloro (17 mg, 43%). CLEM (Sistema B) TR = 1,62 min, ES+ve *m/z* 562/564 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo 74

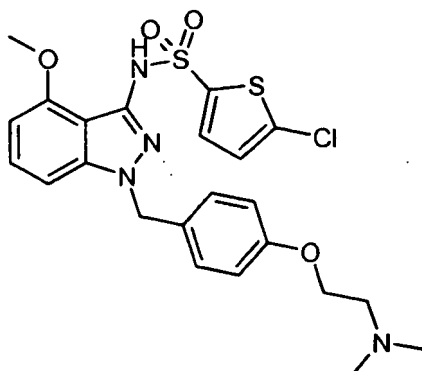
5-Cloro-*N*-[1-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



Se suspendió 5-cloro-*N*-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]-*N*-[1-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 18) (140 mg, 0,2 mmol) en metanol (25 ml) y se trató con una solución acuosa 2 M de NaOH (2 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre HCl 2 M (2 ml) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1,5 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio. Las fracciones apropiadas se evaporaron a vacío, dando el producto del epígrafe (40 mg, 39%). CLEM (Sistema C) TR = 2,29 min, ES+ve *m/z* 521/523 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo 75

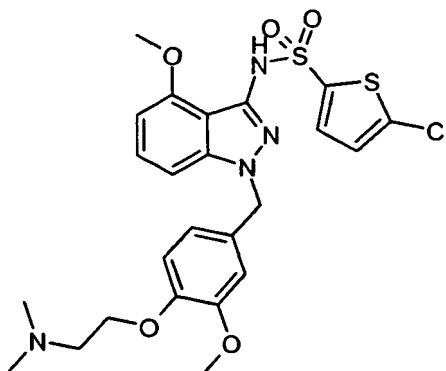
5-Cloro-*N*-[1-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



Una solución de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[1-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 18) (91 mg, 0,13 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con una solución acuosa 2 M de NaOH (1 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h y después se dejó en reposo a TA durante el fin de semana. Los disolventes se evaporaron y en este momento el residuo sólido blanco se diluyó con agua y una solución 2 M de HCl (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad (72 mg). El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando acetonitrilo-agua con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (43 mg, 64%) en forma de una goma incolora. CLEM (Sistema C) TR = 2,20 min, ES+ve m/z 521/523 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

5-Cloro-*N*-[1-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-3-(metiloxi)fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

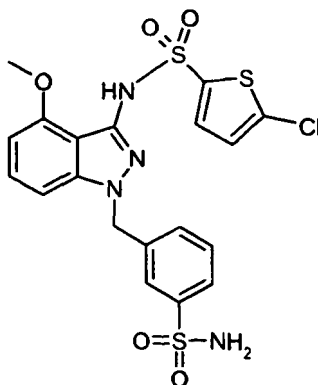


Se calentaron 4-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-3-(metiloxi)fenil]metanol (para una preparación véase el Intermedio 20) (1,2 g, 5,3 mmol), trifenilfosfina (2,1 g, 8 mmol), azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,53 g, 6,7 mmol) y 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (2,79 g, 5,3 mmol) en THF (60 ml) en atmósfera de hidrógeno a 80 °C durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después se empleó sobre dos cartuchos SCX-2 de intercambio iónico de 50 g eluyendo con MeOH seguido de amoníaco acuoso al 10% en MeOH. A continuación, la solución de amoníaco se concentró, dando una goma. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y THF (25 ml) y después se trató con una solución acuosa 2 M de NaOH (10 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 h. El análisis por CLEM indicó la finalización y la formación de dos productos TR = 0,95 min, al 42% y 0,98 min, al 25% ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺. La mezcla se trató con HCl 2 M (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución de NaHCO₃ (el pH de la solución después de la adición de HCl era 5-6, por lo que se añadió NaHCO₃ a pH 8 antes de las extracciones). La solución orgánica se diluyó con THF (20 ml) en forma de una goma se retiró por separación de la solución. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida, dando una goma (1,92 g). Esta se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía sobre dos cartuchos de sílice de 100 g sobre Flashmaster usando un gradiente de metanol al 0-15% (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 40 min para un cartucho y metanol al 0-30% (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 40 min para el segundo cartucho. Las fracciones más tempranas del primer cartucho TR = 0,97 min, al 95%, ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺ se reunieron con las fracciones más tempranas del segundo cartucho y se evaporaron a vacío, dando un producto esperado pero todavía impuro (788 mg) en forma de una goma amarillo. CLEM TR = 2,15 min, al 85%, ES+ve m/z 551/553, El compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre Flashmaster sobre sílice (cartucho de 100 g) usando un gradiente de metanol al 0-15% (que contenía Et₃N al 1%)-diclorometano durante 60 min. Las fracciones apropiadas (TR = 35-48 min) se reunieron y se evaporaron a vacío, dando el producto en bruto, (674 mg) en forma de una espuma blanco. CLEM TR = 2,15 min, al 89%, ES+ve m/z 551/553). Esta se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (7 x 1 ml) y se purificó por MDAP sobre una columna Xbridge usando acetonitrilo-agua con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe*, (374 mg, 13%), en forma de un sólido blanco.

CLEM (Sistema C) TR = 2,14 min, al 99%, ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺; RMN δ (CDCl₃) 7,42 (1H, d, J 4 Hz), 7,20 (1H, dd, J 8 Hz), 6,83 (1H, d, J 8 Hz), 6,81 (1H, d, J 2 Hz), 6,79 (1H, d, J 8 Hz), 6,74 (1H, d, J 4 Hz), 6,70 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 6,35 (1H, d, J 8 Hz), 5,37 (2H, s), 4,08 (2H, t, J 6 Hz), 3,90 (3H, s), 3,78 (3H, s), 2,76 (2H, t, J 6 Hz), 2,33 (6H, s). Se observó efecto NOE sobre la irradiación de los protones bencílicos a 5,39 ppm (realización del espectro en DMSO-*d*₆) sobre el protón 7-H indazol, compatible con el producto esperado.

Ejemplo 77

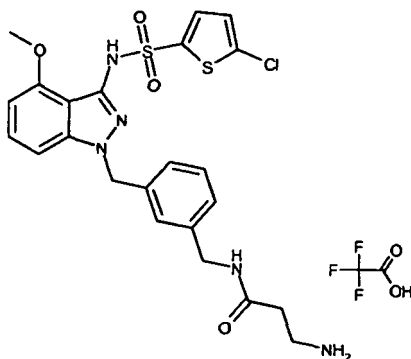
N-[1-[(3-(aminosulfonyl)fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida



A una solución de 5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-*N*-[4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 10) (120 mg, 0,229 mmol), trifenilfosfina (120 mg, 0,458 mmol) y 3-(hidroximetil)bencenosulfonamida (85,8 mg, 0,458 mmol) en THF (3 ml) se añadió a la azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,090 ml, 0,458 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 7 horas. La mezcla se repartió entre DCM (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre una frita hidrófoba y se evaporaron en una corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se cargó en diclorometano sobre un cartucho de sílice (50 g) y se purificó por cromatografía sobre Flashmaster usando un gradiente de EtOAc al 0-100% en DCM durante 40 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con hidróxido de sodio (2 M, 1,146 ml, 2,291 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadieron 3 ml de agua seguido de una solución diluida de HCl hasta que el pH de la fase acuosa era de aproximadamente 1. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 2 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (columna supelcosil ABZ + Plus) eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe*, (51,6 mg, 22%). CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve *m/z* 513/515 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

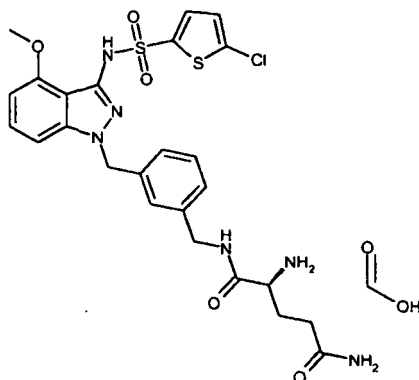
Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-β-alaninamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve *m/z* 534/536 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

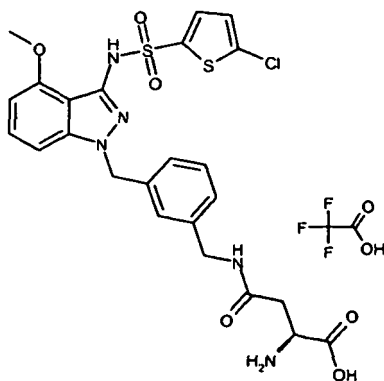
Sal formiato de *N*¹-[(3-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-glutamamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,76 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺.

Ejemplo 80

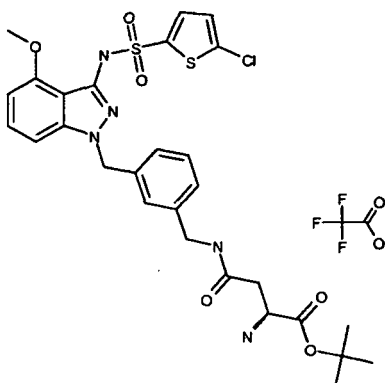
Trifluoroacetato de *N*⁴-[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-asparagina



CLEM (Sistema D) TR = 1,76 min, ES+ve m/z 578/580 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

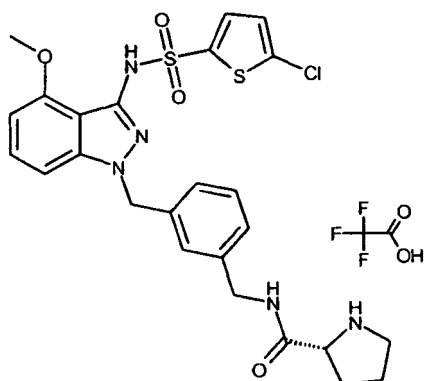
Trifluoroacetato de *N*⁴-[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-asparaginato de 1,1-dimetiletilo



CLEM (Sistema D) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 578/580 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

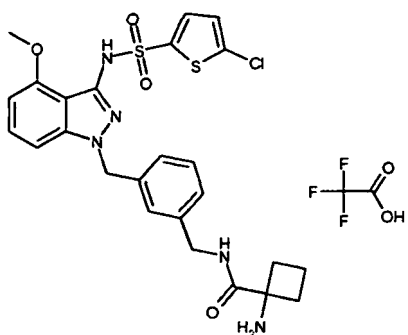
Trifluoroacetato de *N*-[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-prolinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,91 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

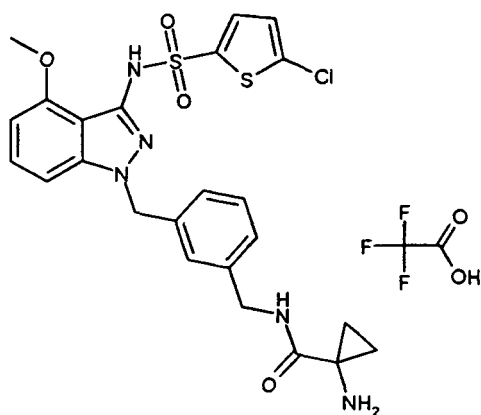
5 Trifluoroacetato de 1-amino-*N*-[(3-[[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]ciclobutanocarboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,83 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

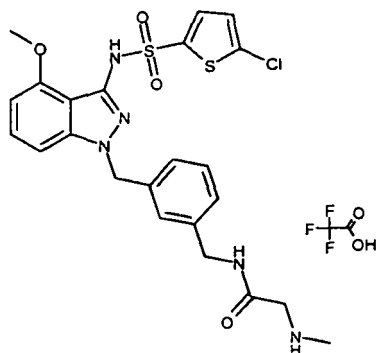
10 Trifluoroacetato de 1-amino-*N*-[(3-[[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]ciclopropanocarboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,81 min, ES+ve m/z 546/548 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

15 Trifluoroacetato de *N*¹-[(3-[[[3-[[[5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-*N*²-metilglicinamida

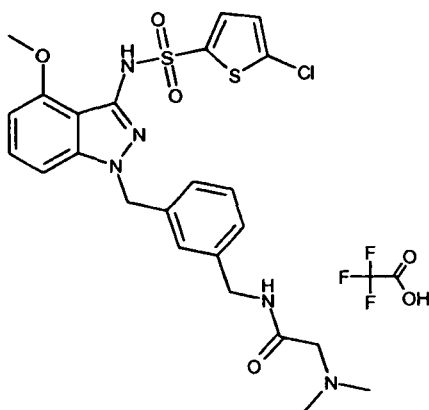


CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 86-96 se prepararon en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30.

5 Ejemplo 86

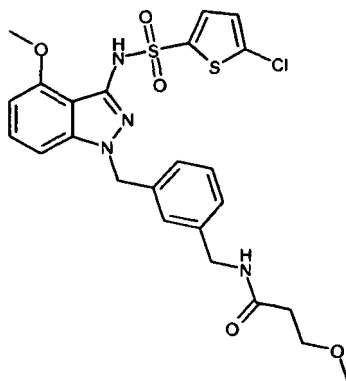
Trifluoroacetato de *N*¹-[3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,90 min, ES+ve m/z 548/550 ($M+H$)⁺.

10 Ejemplo 87

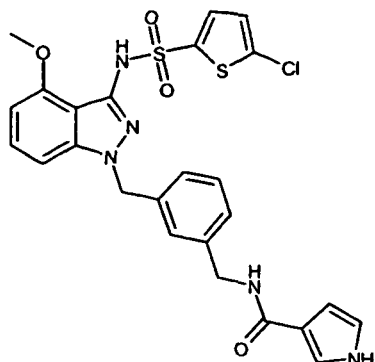
N-[[3-[[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-(metiloxi)propanamida



CLEM (Sistema D) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 549/551 ($M+H$)⁺.

15 **Ejemplo 88**

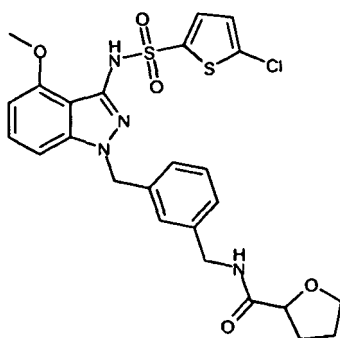
***N*[[3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,71 min, ES+ve m/z 556/558 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 89**

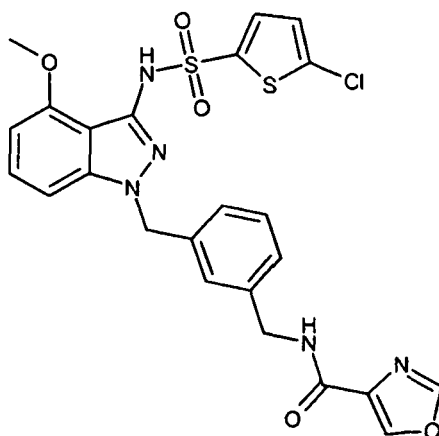
***N*[[3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]tetrahydro-2-furancarboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,81 min, ES+ve m/z 561/563(M+H)⁺.

10 **Ejemplo 90**

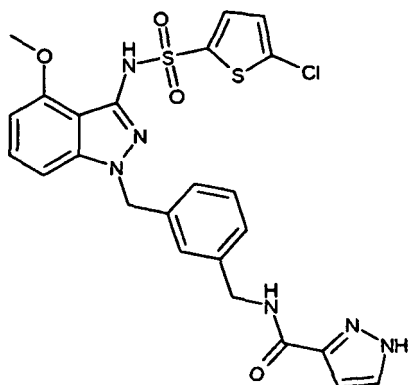
***N*[[3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,80 min, ES+ve m/z 558/560(M+H)⁺.

15 **Ejemplo 91**

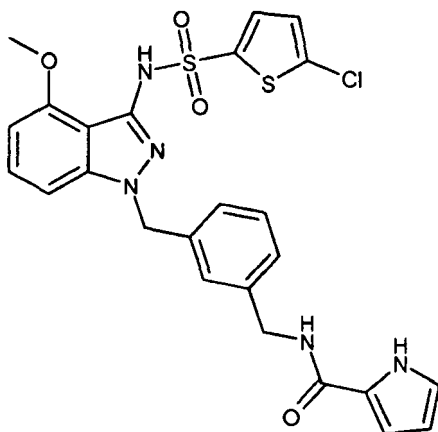
***N*[[3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-1*H*-pirazol-3-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,66 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 92**

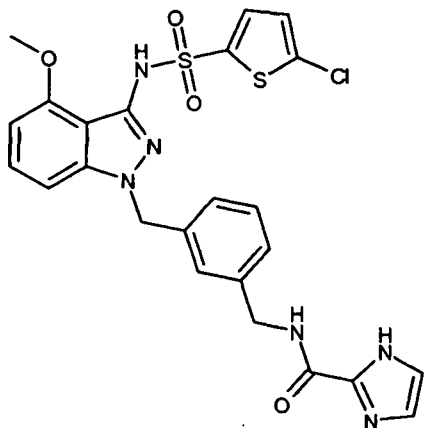
***N*[[3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,92 min, ES+ve m/z 556/558 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 93**

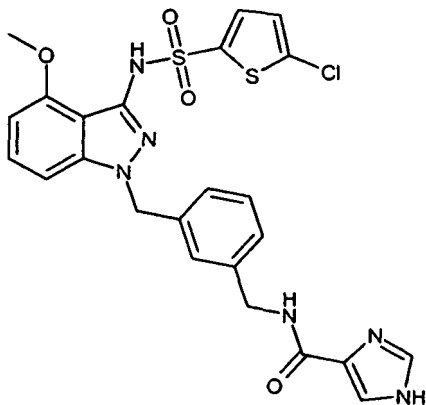
***N*[[3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-1*H*-imidazol-2-carboxamida**



CLEM (Sistema B) TR = 2,51 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

***N*[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1*H*-imidazol-4-carboxamida**

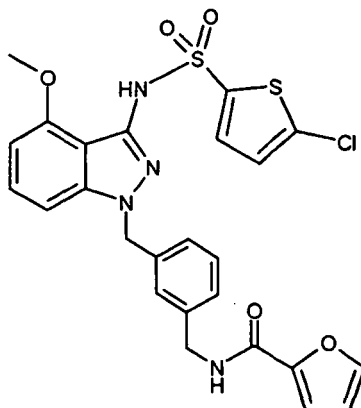


5

CLEM (Sistema B) TR = 2,12 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

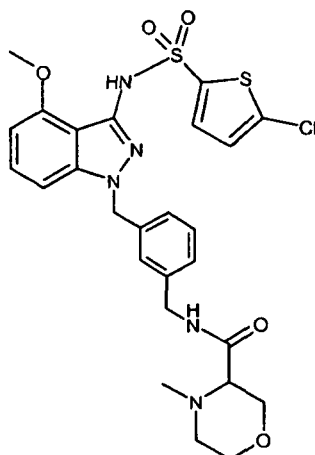
***N*[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-furancarboxamida**



10 CLEM (Sistema D) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 557/559 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

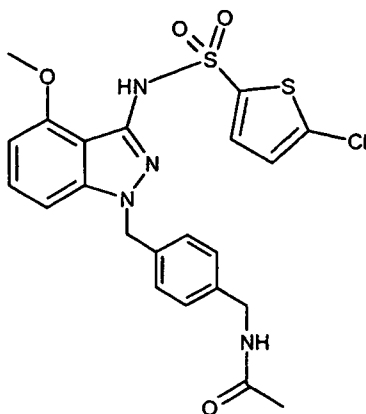
***N*[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida**



CLEM (Sistema C) TR = 0,84 min, ES+ve m/z 590/592 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

N-[(4-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida



5

Una solución de sal formiato de N-[1-{[4-(aminometil)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida para una preparación véase el Intermedio 30) (15 mg, 0,03 mmol) y ácido acético (0,001 ml, 0,03 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y DIPEA (0,046 ml, 0,26 mmol) se trató con HATU (37,0 mg, 0,097 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h y 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y agua (3 ml). El producto orgánico se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna supelcosil ABZ + Plus eluyendo con los disolventes A/B (A: Agua + Ácido fórmico al 0,1%, B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido fórmico al 0,05%). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando el compuesto del epígrafe (13 mg, 87%) en forma de una goma. CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

10

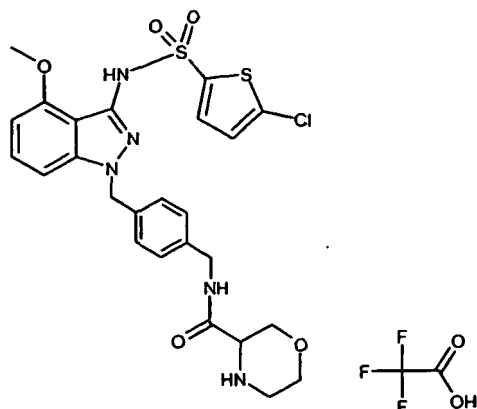
15

Los Ejemplos 98 y 99 se prepararon en formato en serie como anteriormente a partir de sal formiato de N-[1-{[4-(aminometil)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (15 mg, 0,03 mmol), HATU (37 mg, 0,09 mmol), DIPEA (0,046 ml, 0,26 mmol) en acetonitrilo (2 ml) seguido de la escisión del grupo protector BOC usando cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 0,074 ml):

20

Ejemplo 98

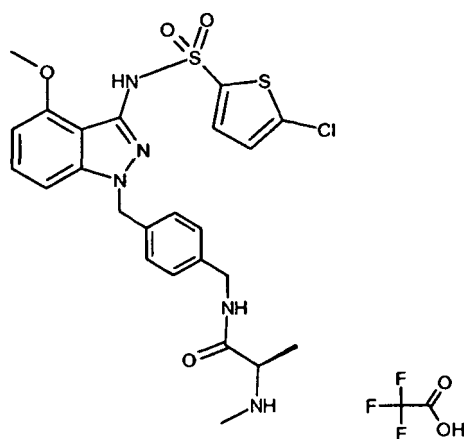
Trifluoroacetato de N-[(4-{[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,91 min, ES+ve m/z 576/578 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

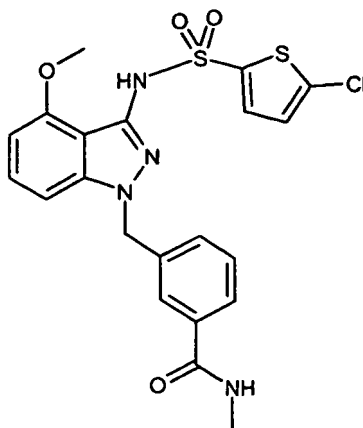
5 Trifluoroacetato de *N*¹-[(4-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metil-D-alaninamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,92 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}-*N*-metilbenzamida



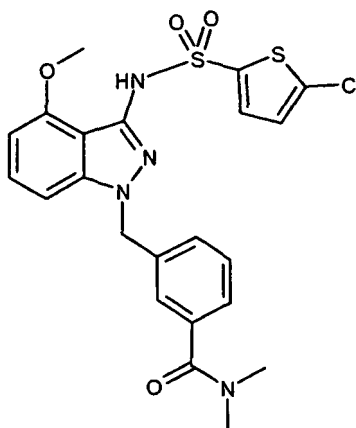
10

A 3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]}{[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}benzoato de metilo (para una preparación véase el Intermedio 31) (70 mg, 0,112 mmol) en un vial para microondas Biotage se añadieron 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2*H*-pirimido[1,2-*a*]pirimidina (Aldrich) (7,83 mg, 0,056 mmol) y una solución de

metilamina en THF (2 M, 1,125 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un horno de microondas Biotage Initiator usando un nivel de absorción inicial muy alto a 80 °C durante 75 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se trató TBAF en THF (1 M, 1,125 ml, 1,125 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator a 110 °C durante 15 min (nivel de absorción muy alto). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en una unidad de purga (T = 35 °C durante una noche), se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (2 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna C18 convencional usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (41,7 mg, 75%) CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 491/493 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]-N,N-dimetilbenzamida

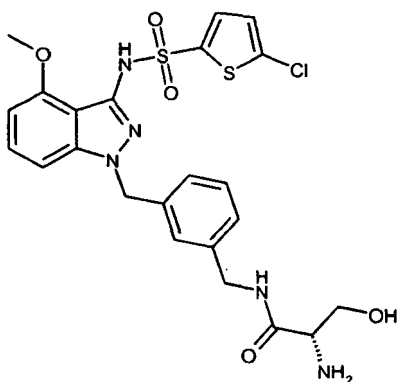


El compuesto del epígrafe se preparó de forma similar al Ejemplo 100.

CLEM (Sistema A) TR = 1,06 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

N¹-[[3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-L-serinamida

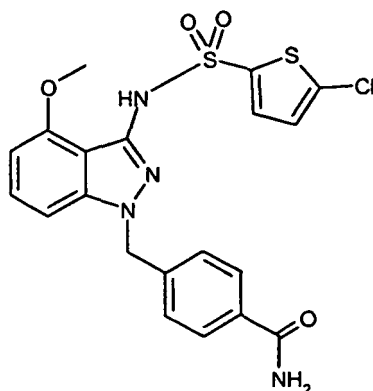


El compuesto del epígrafe se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 17. CLEM (Sistema A) TR = 0,78 min, ES+ve m/z 550/552 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 103-105 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 62.

Ejemplo 103

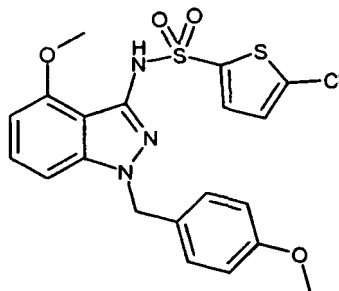
4-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,95 min, ES+ve m/z 477/479 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

5-Cloro-N-(4-(metiloxi)-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida

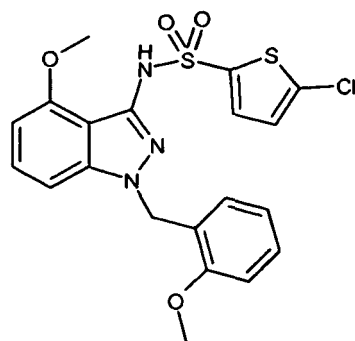


5

CLEM (Sistema B) TR = 3,11 min, ES+ve m/z 464/466 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

5-Cloro-N-(4-(metiloxi)-1-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-1H-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida

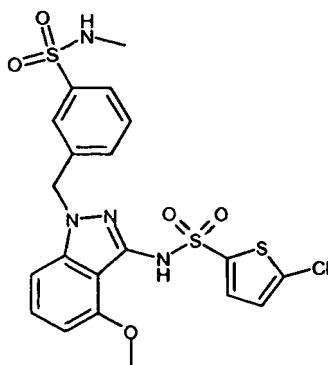


10 CLEM (Sistema B) TR = 3,23 min, ES+ve m/z 464/466 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 106 y 107 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 53.

Ejemplo 106

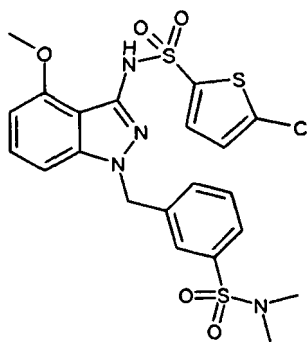
5-Cloro-N-[1-({3-[(metilamino)sulfonyl]fenil}metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



CLEM (Sistema B) TR = 2,74 min, ES+ve m/z 527/529 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

5-Cloro-N-[1-({3-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil}metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



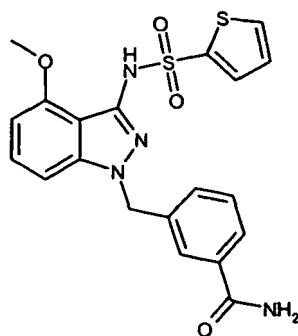
5

CLEM (Sistema B) TR = 2,94 min, ES+ve m/z 541/543 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 108 y 109 se prepararon por sulfonilación del Intermedio 12 y el cloruro de sulfonilo apropiado en un procedimiento similar al del Ejemplo 66.

Ejemplo 108

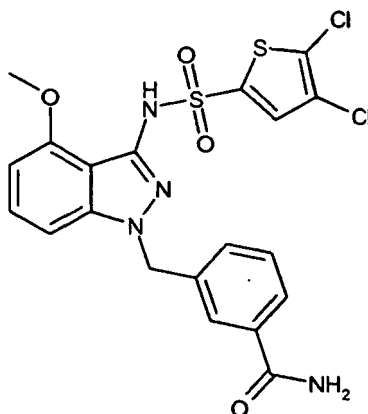
10 **3-({4-(Metiloxi)-3-[(2-tienilsulfonyl)amino]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida**



CLEM (Sistema A) TR = 0,93 min, ES+ve m/z 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

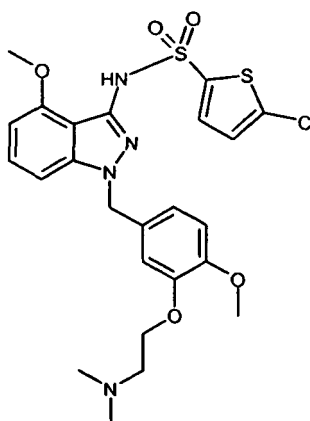
3-({3-[(4,5-Dicloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il}metil)benzamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 511/513 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

5 **5-Cloro-N-[1-([3-([2-(dimetilamino)etil]oxi)-4-(metiloxi)fenil]metil)-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida**

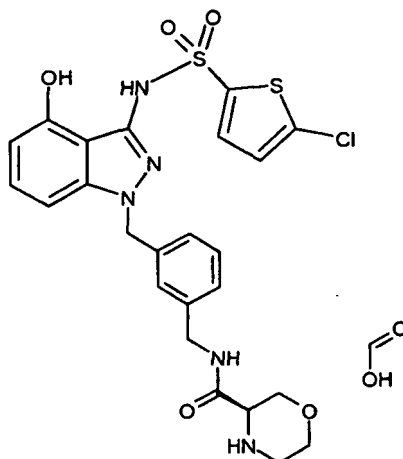


El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el Ejemplo 76 usando el Intermedio 10 y [3-([2-(dimetilamino)etil]oxi)-4-(metiloxi)fenil]metanol, que se preparó de una forma similar al Intermedio 23.

CLEM (Sistema A) TR = 0,86 min, ES+ve m/z 551/553 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 111

Sal formiato de (3R)-N-([3-([3-([5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-hidroxi-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil)-3-morfolincarboxamida

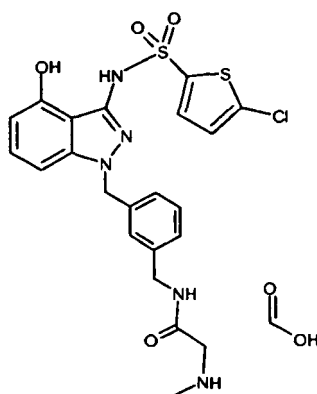


El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 73.

CLEM (Sistema B) TR = 1,61 min, ES+ve m/z 562/564 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

- 5 **Sal formiato de *N*¹-({3-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)-*N*²-metilglicinamida**

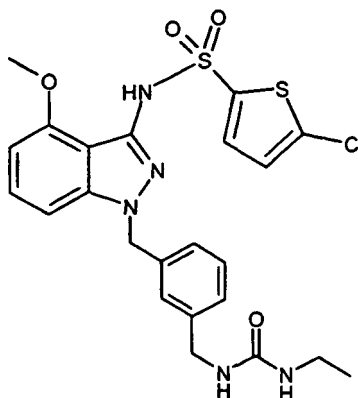


El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 73.

CLEM (Sistema B) TR = 1,74 min, ES+ve m/z 520/522 (M+H)⁺.

- 10 **Ejemplo 113**

5-Cloro-*N*-[1-[[3-({[(etilamino)carbonil]amino}metil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

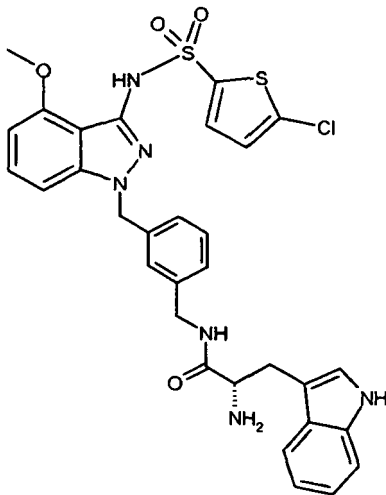


El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 61 usando el Intermedio 4 e isocianato de etilo.

CLEM (Sistema A) TR = 1,43 min, ES+ve m/z 534/536 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

- 5 ***N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-triptofanamida**

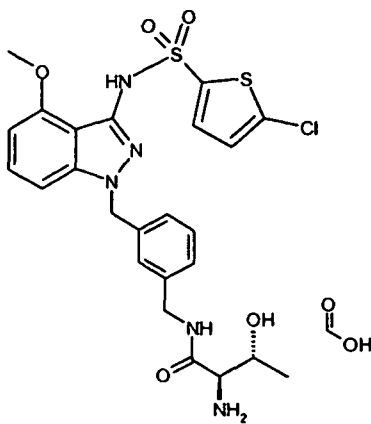


El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento en serie genérico que se ha descrito en el Ejemplo 44.

CLEM (Sistema B) TR = 2,06 min, ES+ve m/z 649/651 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

- 10 **Sal formiato de *N*¹-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-alotreoninamida**

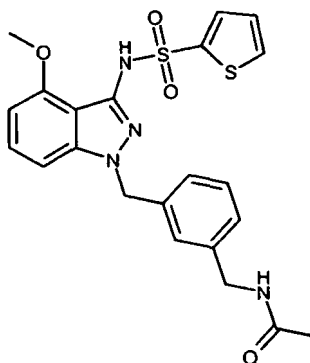


El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento en serie genérico que se ha descrito en el Ejemplo 44.

CLEM (Sistema B) TR = 1,71 min, ES+ve m/z 564/566 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 116**

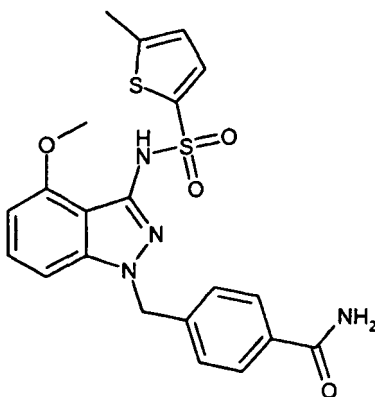
***N*-[(3-{[4-(Metiloxi)-3-{[(2-tienilsulfonil)amino]-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil}acetamida**



A una solución enfriada (baño de agua con hielo) de *N*-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida (para una preparación véase el Ejemplo 1) (30 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio 2 M en THF (0,074 ml, 0,149 mmol) y la suspensión se agitó 10 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se interrumpió con 4 gotas de agua y después con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 0,5 ml). Después de agitar durante 30 min, el sólido se retiró y se lavó con THF (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente de las fracciones apropiadas se evaporó en atmósfera de nitrógeno en un aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (18 mg, 64%). CLEM (Sistema A) TR = 0,89 min, ES+ve *m/z* 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 117

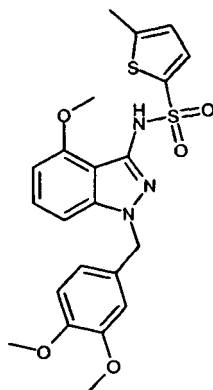
4-[(4-(Metiloxi)-3-[(5-metil-2-tienil)sulfonyl]amino)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida



Se añadió una solución de 4-[(3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]benzamida (32,4 mg, 0,2 mmol) en piridina 3,6 ml) a cloruro de 5-metil-tiofenosulfonyl (para una preparación véase el Intermedio 32) (0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó brevemente y se dejó en reposo durante 3 h a 21 °C antes de la concentración por purgado. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (0,6 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó a vacío usando el Genevac, dando *el compuesto del epígrafe* (12,5 mg, 14%). CLEM (Sistema A) TR = 0,86 min, ES+ve *m/z* 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

N-[1-[(3,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-2-tiofenosulfonamida

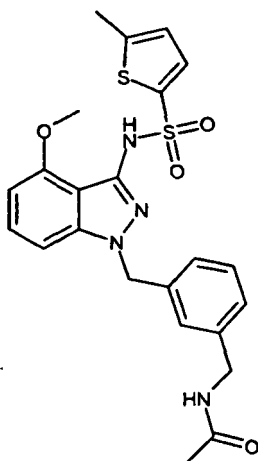


El compuesto del epígrafe se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 117 usando el Intermedio 33.

CLEM (Sistema A) TR = 1,08 min, ES+ve m/z 474 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 119

***N*-({3-[(4-(Metiloxi)-3-[[5-metil-2-tienil)sulfonil]amino]-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida**

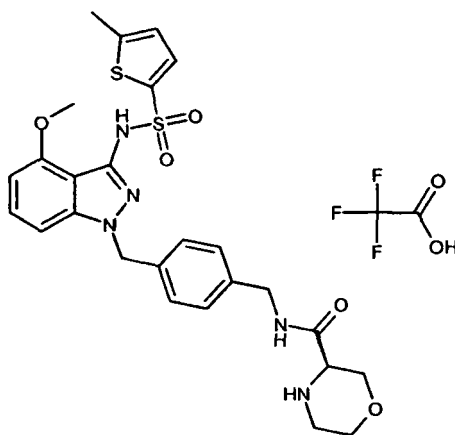


El compuesto del epígrafe se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 117 usando el Intermedio 34.

10 CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

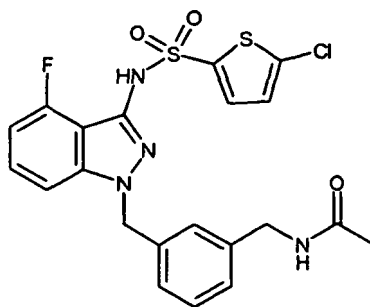
Trifluoroacetato de (3*R*)-*N*-({4-[(4-(metiloxi)-3-[[5-metil-2-tienil)sulfonil]amino]-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-morfolincarboxamida



El compuesto del epígrafe se preparó en formato en serie de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 117 usando el Intermedio 35 seguido de la escisión con TFA del grupo protector BOC. CLEM (Sistema A) TR = 0,69 min, ES+ve m/z 556 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 121

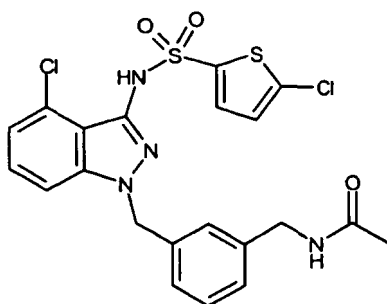
***N*-({3-[(3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-fluoro-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida**



A una solución de HATU (122 mg, 0,198 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido acético (10,29 ml, 0,180 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,539 mmol) y finalmente una solución de *N*-(1-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 39) (81 mg, 0,18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite incoloro. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas MDAP (columna Sunfire C18 de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 μ m de diámetro de relleno a temperatura ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. La fracción apropiada se evaporó a vacío, proporcionando un aceite incoloro (5,9 mg, 6%). CLEM (Sistema B): TR = 2,53 min, ES+ve m/z 493/495 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 122

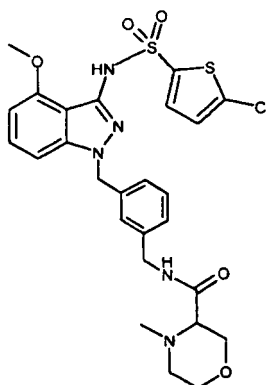
***N*-({3-[(4-Cloro-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida**



A una solución enfriada en un baño de agua con hielo de 5-cloro-*N*-{4-cloro-1-[(3-cianofenil)metil]-1*H*-indazol-3-il}-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 42) (95 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota durante 1 min hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico, 0,513 ml, 0,513 mmol). La reacción se agitó en el baño de agua con hielo durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se enfrió de nuevo en el baño de agua con hielo y se añadió gota a gota una porción más de hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en éter dietílico, 0,2 ml) durante 1 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se enfrió (baño de agua con hielo) y se interrumpió cuidadosamente con agua (gota a gota) hasta que no se produjo más efervescencia. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 1:1 metanol-diclorometano para intentar mejorar la solubilidad y se empleó sobre un cartucho SCX-2 pre-acondicionado con metanol de 20 g. El cartucho se lavó con metanol y después se eluyó usando amoniaco 2 M en una solución de metanol. El amoniaco 2 M en fracciones de metanol se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando *N*-(1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-cloro-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (68 mg, 0,15 mmol) como un sólido blanquecino. Esta amina se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió a una mezcla de HATU (99 mg, 0,16 mmol), ácido acético (8,3 µl, 0,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,076 ml, 0,44 mmol) en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera-agua (1:1), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío, proporcionando un aceite amarillo, que se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas (columna Sunfire C18 de 150 mm x 30 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno a temperatura ambiente) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) durante 25 min. La fracción apropiada se evaporó a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite amarillo (6,7 mg, %). CLEM (Sistema B) TR = 2,66 min, ES+ve *m/z* 509/511 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

***N*-{[3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida**



Una solución de clorhidrato del ácido 4-metil-3-morfolincarboxílico (Chem-Impex International) (60,0 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con HATU (126 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (0,157 ml, 0,901 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se añadió clorhidrato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (150 mg, 0,300 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 3 ml de DCM. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 ml), se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron en un aparato de purga de nitrógeno. El residuo se disolvió en 2 ml de MeOH-DMSO 1:1 y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas (Procedimiento C) sobre una columna Xbridge usando acetonitrilo agua con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando *el producto requerido* (53,1 mg, 30%). CLEM (Sistema F) TR = 0,85 min, ES+ve *m/z* 590/592 (M+H)⁺.

Ejemplos 124 y 125

***N*-{[3-[[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida Enantiómero 1 (Ejemplo 124) y Enantiómero 2 (Ejemplo 125)}**

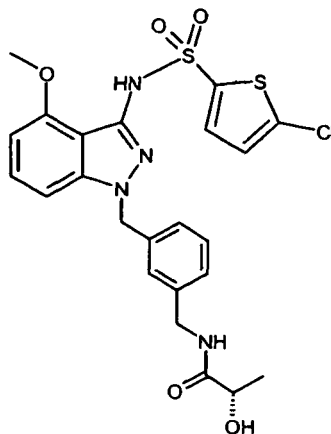
La mezcla racémica anterior (22 mg) (para una preparación véase el Ejemplo 123) se resolvió por HPLC quiral sobre Chiralpak AD (25 cm) eluyendo con EtOH al 50%-heptano, 30 min de realización isocrática, caudal 15 ml/min, detección a 215 nm, dando:

Enantiómero 1 (7,51 mg, 34%): HPLC Analítica quiral [sobre Chiralpak AD (25 cm) eluyendo con EtOH al 50%-heptano caudal 1 ml/min, detección a 215 nm] TR = 13,2 min, al 100%, [α]_D²⁰ - 34 (c = 0,751 en cloroformo) y

Enantiómero 2 (8,3 mg, 38%): HPLC Analítica quiral TR = 17,7 min, al 98%, %, $[\alpha]_D^{20} + 22$ (c = 0,83 en cloroformo).

Ejemplo 126

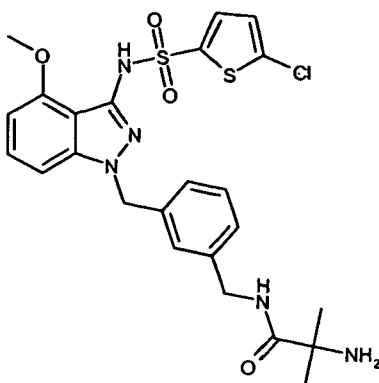
(2S)-N-[(3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxipropanamida (enantiómero S del Ejemplo 37)



Una suspensión de clorhidrato de *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (100 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,28 ml, 2 mmol) se trató con el cloruro de (*S*)-2-acetoxipropionilo (0,065 ml). Después de 4 h, el disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y después se trató con carbonato potásico sólido (277 mg, 2 mmol) y la mezcla se dejó en reposo a TA durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 2 M y acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con más cantidad de HCl y salmuera y se secó (MgSO₄). El filtrado se evaporó a presión reducida, dando un sólido blanco (113 mg). La muestra se disolvió en 2 ml de MeOH-DMSO 1:1 y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (86 mg, 80%): CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, al 100%, ES+ve *m/z* 535/537 (*M*+*H*)⁺; RMN δ (CD₃OD) 7,27-7,15 (5H, m), 7,05 (1H, d a, J 7 Hz), 6,97 (1H, d, J 8 Hz), 6,89 (1H, d, J 4 Hz), 6,42 (1H, d, J 8 Hz), 5,47 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,12 (1H, c, J 7 Hz), 3,76 (3H, s), 1,30 (3H, d, J 7 Hz).

Ejemplo 127

***N*'-[3-{[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metilalaninamida**

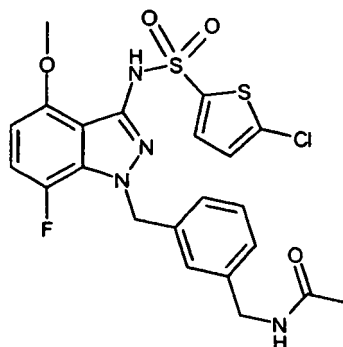


Una mezcla de clorhidrato de *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (529 mg, 1,06 mmol), *N*-BOC-alfa-metilalanina (Sigma) (248 mg, 1,22 mmol) y HATU (503 mg, 1,32 mmol) se agitó en DMF (2 ml) y DIPEA (0,75 ml, 4,4 mmol) hasta que la mezcla se disolvió y después se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se trató con TFA (1,5 ml, 19,5 mmol) a temperatura ambiente y después se añadió durante 45 min más cantidad de TFA (1,5 ml, 19,5 mmol). Después se añadió durante 1,5 h más cantidad de TFA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se cargó en metanol y se purificó por SPE sobre un cartucho de intercambio iónico (SCX-2) de 50 g eluyendo con MeOH, seguido de amoníaco acuoso al 10% en MeOH. Las fracciones apropiadas de amoníaco se reunieron y se evaporaron a vacío,

dando el producto en bruto. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 8 ml y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C) recogiendo el pico TR ~6,0 min. El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (242 mg, 42%): CLEM (Sistema C) TR = 2,01 min, ES+ve m/z 548/550 (M+H)⁺; RMN δ (CD₃OD) 7,26-7,13 (4H, m), 7,10 (1H, d a, J 7 Hz), 7,05 (1H, s a), 6,92 (1H, d, J 8 Hz), 6,86 (1H, d, J 4 Hz), 6,40 (1H, d, J 8 Hz), 5,45 (2H, s), 4,31 (2H, s), 3,77 (3H, s), 1,31 (6H, s).

Ejemplo 128

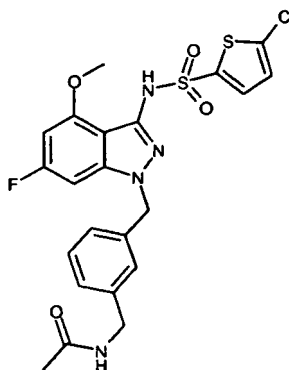
***N*-[3-[[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**



Se disolvió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 46) (70 mg, 0,15 mmol) en DCM (0,75 ml) y a la solución se añadió trietilamina (0,203 ml, 1,45 mmol). La solución se agitó durante 5 min y se añadió anhídrido acético (0,013 ml, 0,13 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y después se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (26 mg, 34%): CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 523/524 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

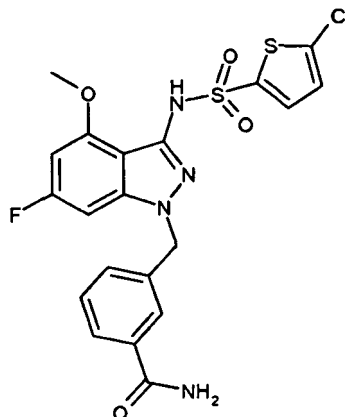
***N*-[3-[[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**



Se disolvió sal formiato de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (53 mg, 0,1 mmol) en MeOH y se empleó en un cartucho SCX-2 (5 g) eluyendo con MeOH seguido de amoniaco acuoso al 10% en MeOH. La fracción de amoniaco se evaporó a presión reducida, dando la base libre (44 mg, 0,09 mmol) en forma de un sólido cristalino blanco. Este se suspendió en cloroformo (2 ml) y trietilamina (1 ml) y después se trató con anhídrido acético (0,024 ml). La mezcla se agitó brevemente hasta que se hizo homogénea y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con MeOH, se dejó en reposo para que se consumiera el exceso de anhídrido acético y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1 ml de MeOH-DMSO 1:1 y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución 2 M de HCl y se evaporó a presión reducida, dando *el compuesto del epígrafe* (25 mg, 52%) CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve m/z 523/525 (M+H)⁺.

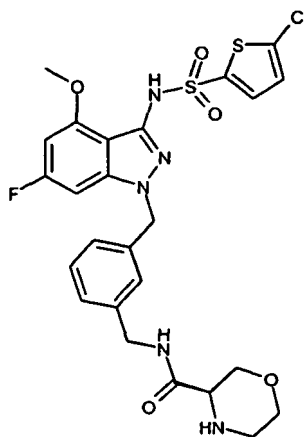
Ejemplo 130

3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzamida



Una solución de 5-cloro-*N*-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]-*N*-[1-[[[(3-cianofenil)metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 53) (53 mg, 0,08 mmol) en metanol (10 ml) se trató con una solución 2 M de NaOH (1 ml) y se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió más cantidad de una solución 2 M de NaOH (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 71 °C durante el fin de semana. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se trató con una solución 2 M de HCl a pH 0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con HCl 2 M y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando una goma de 54 mg. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A) recogiendo las fracciones con TR = 7,77 min al 19% y 8,73 min, al 81%). El disolvente se evaporó a vacío a partir de la fracción principal (TR = 8,73 min), dando ácido 3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]benzoico (26 mg, 65%), en forma de un sólido blanco: CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve *m/z* 496/498 (M+H)⁺ para el producto de ácido carboxílico. El componente secundario (TR = 7,77 min) se evaporó a presión reducida, dando *el compuesto del epígrafe* (6,2 mg, 15%) en forma de un sólido blanco: CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve *m/z* 495/497 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

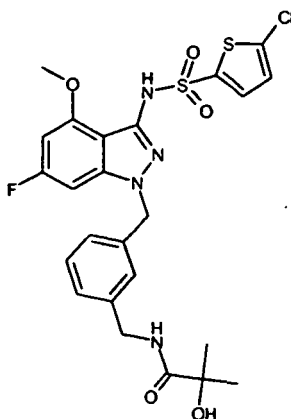
(3*R*)-*N*-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolinocarboxamida

Se suspendió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (100 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (1 ml), a la mezcla de reacción se añadieron ácido (3*R*)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolinocarboxílico (52,9 mg, 0,229 mmol) y HATU (87 mg, 0,229 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió DIPEA (0,109 ml, 0,624 mmol) y se agitó durante el fin de semana. A la mezcla de reacción se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,24 mmol) y se agitó durante 3,5 h. La mezcla se concentró bajo corriente de nitrógeno, dando un residuo marrón. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío, dando la sal TFA del producto que se necesita en forma de un residuo blanquecino. El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho pre-acondicionado con metanol de carbonato polimérico (SAX). La muestra se eluyó con HCl 1,25 M en

metanol. Las fracciones se concentraron a vacío, se disolvieron en metanol y se cargaron sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (2 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del epígrafe* (30 mg, 24%): CLEM (Sistema A) TR = 0,88 min, ES+ve m/z 594/596 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 132

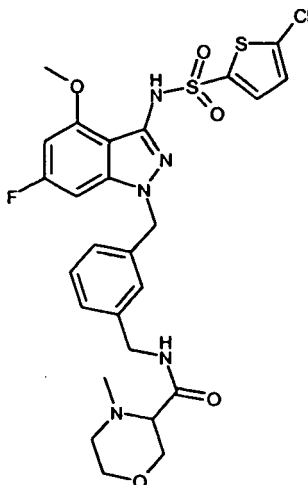
***N*-[[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



Se disolvió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (100 mg, 0,208 mmol) (intermedio) en diclorometano (0,5 ml) y piridina (0,5 ml) y después se trató con 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,031 ml, 0,218 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró que quedaba material de partida, por lo que a la mezcla de reacción se añadió más cantidad de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,021 ml, 0,146 mmol) y se agitó durante 1,5 h. El análisis por CLEM mostró que quedaba material de partida, por lo que a la reacción se añadió una porción más de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,015 ml, 0,104 mmol) y se agitó durante 1,25 h. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno, dando un residuo amarillo, que se disolvió en metanol (1 ml) y a la solución se añadió carbonato potásico (86 mg, 0,624 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h y después se neutralizó con HCl 2 M y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó tres veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara a vacío, dando un residuo amarillo. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (60 mg, 51%). CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 481/483 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

***N*-[[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida**



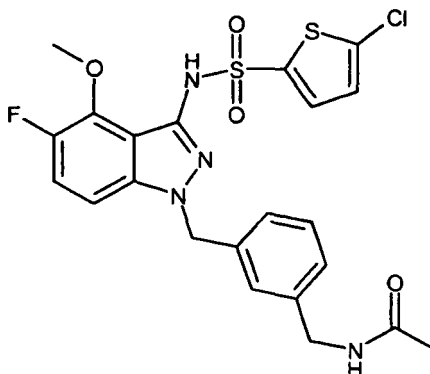
Se disolvió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 54) (250 mg, 0,520 mmol) en diclorometano (2,5 ml), a la mezcla de reacción se añadieron clorhidrato del ácido 4-metil-3-morfolincarboxílico (104 mg, 0,572 mmol) y HATU (217 mg, 0,572 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla se añadió DIPEA (0,272 ml, 1,559 mmol) y se agitó durante el fin de semana.

El análisis por CLEM mostró que el acoplamiento estaba completo, por lo que la reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío, dando la sal TFA del producto requerido en forma de un aceite naranja. El compuesto se disolvió en metanol y se pasó sobre un cartucho de carbonato polimérico (SAX), el cartucho se eluyó con metanol y se evaporó el disolvente a vacío, dando la base libre del producto requerido en forma de un aceite naranja (80 mg). El cartucho de carbonato se eluyó adicionalmente con HCl 1,25 M en metanol, la solución se evaporó a vacío, el residuo (150 mg) se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (1 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoniaco dio una porción más de la base libre del producto requerido, que se reunió con el lote anterior.

A continuación, la mezcla racémica (140 mg) se resolvió por separación HPLC sobre Chiralpak IA (20 mm x 250 mm, rellena a 10 mm), caudal 15 ml/min, detección a 300 nm, eluyendo con etanol al 25%-heptano (isocráticamente durante 60 min), dando el Enantiómero 1 del compuesto del epígrafe (67 mg, 20%): CLEM (Sistema A) TR = 0,86 min, ES+ve *m/z* 608/610 (M+H)⁺, HPLC Analítica Quiral Chiralcel IA (4,6 mm x 250 mm, rellena a 10 μm), caudal 1 ml/min, detección a 300 nm, eluyendo con etanol al 35%-heptano (isocráticamente durante 22 min) TR = 13,5 min, al >99,5% y Enantiómero 2 (67 mg, 20%) TR = 17,0 min, al >99,5%.

Ejemplo 134

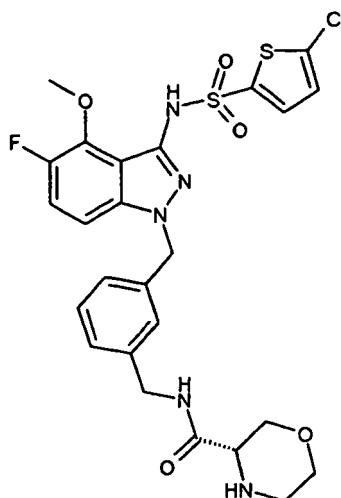
***N*-[3-[[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**



Una solución de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) (49 mg, 0,10 mmol) en DMF seca (4 ml) se trató con HATU (38,7 mg, 0,10 mmol) y se agitó bajo corriente de nitrógeno durante 3 min antes de la adición de DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 min antes de la adición de ácido acético (6,12 mg, 0,10 mmol) y la agitación continuó durante 3 h más. La mezcla de reacción se concentró con nitrógeno en una unidad de purga y la muestra se cargó en diclorometano sobre un cartucho de intercambio iónico de aminopropilo (1 g) pre-equilibrado con DCM. La muestra se eluyó con metanol/diclorometano y se secó bajo corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando el producto en bruto. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó a vacío usando el Genevac, dando el compuesto del epígrafe (14,5 mg, 27%): CLEM (Sistema A) TR = 1,06 min, ES+ve *m/z* 523/525 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

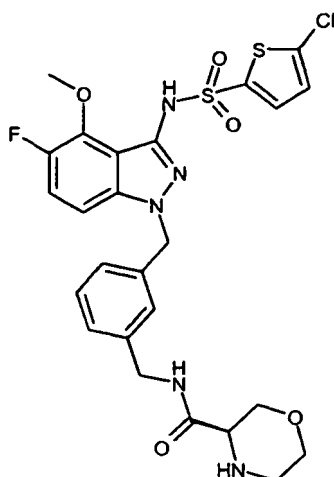
(3*S*)-*N*-[3-[[3-[[5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolincarboxamida



Se suspendió *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) (100 mg, 0,208 mmol) en DCM (1 ml) y a la mezcla de reacción se añadieron ácido (3*S*)-4-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-morfolinocarboxílico (52,9 mg, 0,229 mmol) y HATU (87 mg, 0,229 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió DIPEA (0,109 ml, 0,624 mmol) y se agitó durante el fin de semana. El análisis por CLEM mostró que el acoplamiento se había completado. A la reacción se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,24 mmol) y se dejó en agitación durante 1 h y 50 min. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno. La muestra se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío, dando el producto requerido (en forma de sales TFA). El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (10 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del epígrafe* en forma de un sólido vítreo incoloro (71 mg, 57%). CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve *m/z* 594/596 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

(3*R*)-*N*-[1-[[3-[[[5-Cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolinocarboxamida

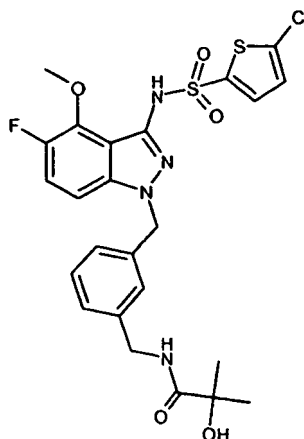


Se suspendió *N*-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-6-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) (100 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (1 ml) y a la mezcla de reacción se añadieron ácido (3*R*)-4-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-morfolinocarboxílico (52,9 mg, 0,229 mmol) y HATU (87 mg, 0,229 mmol) y se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción se añadió DIPEA (0,109 ml, 0,624 mmol) y se dejó en agitación durante el fin de semana. El análisis por CLEM mostró que el acoplamiento se había completado. A la reacción se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,24 mmol) y se dejó en agitación durante 1 h y 50 min. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró bajo corriente de nitrógeno, proporcionando un residuo marrón. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por

AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío, dando el producto requerido en forma de un residuo blanquecino (en forma de sal TFA). El residuo se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 pre-acondicionado con metanol (10 g). El cartucho se lavó bien con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. La evaporación del disolvente de las fracciones de amoníaco dio *el compuesto del epígrafe* (76 mg, rendimiento del 61%). CLEM (Sistema A) TR = 0,83 min, ES+ve m/z 594/596 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

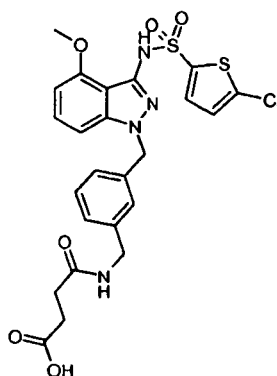
***N*-[{(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



Una suspensión de *N*-[1-[(3-(aminometil)fenil)metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) (100 mg, 0,208 mmol) en diclorometano (0,5 ml), piridina (0,5 ml) e hidróxido potásico (11,67 mg, 0,208 mmol) se trató con 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,054 ml, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo naranja se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador TFA (Procedimiento B). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (58 mg, 49%). CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 567/569 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

Ácido 4-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]amino]-4-oxobutanoico



Se trató ácido 4-(metiloxi)-4-oxobutanoico (0,013 g, 0,1 mmol) con una solución de hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,076 g, 0,2 mmol) en DMF anhidra (0,2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,052 ml, 0,3 mmol) y después la solución se agitó durante 10 min.

A la solución se añadió *N*-[1-[(3-(aminometil)fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (0,046 g, 0,1 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por genevac, el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por HPLC auto-preparativa dirigida a masas, dando 4-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]amino]-4-oxobutanoato de metilo. Este se disolvió en metanol (0,2 ml), se añadieron hidróxido de sodio (2 M, 0,15 ml) y agua (0,09 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h. La solución

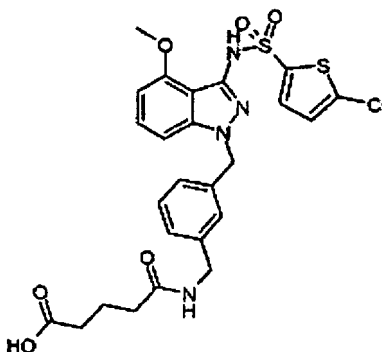
se neutralizó y se concentró en una unidad de purga, y el residuo se purificó por HPLC auto-preparativa dirigida a masas (Procedimiento E), dando *el compuesto del epígrafe*.

CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 563/565 (M+H)⁺

5 Los Ejemplos 139-145 se prepararon de forma similar al Ejemplo 138 usando *N*-[1-[[3-(Aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida y el ácido carboxílico apropiado.

Ejemplo 139

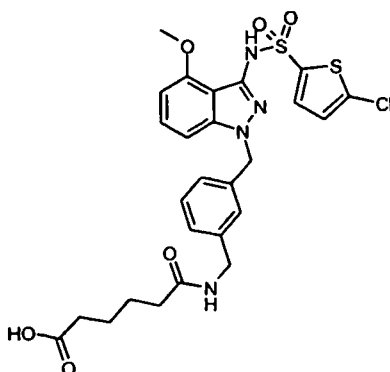
Ácido 5-[[[3-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]-5-oxopentanoico



10 CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve m/z 577/579 (M+H)⁺

Ejemplo 140

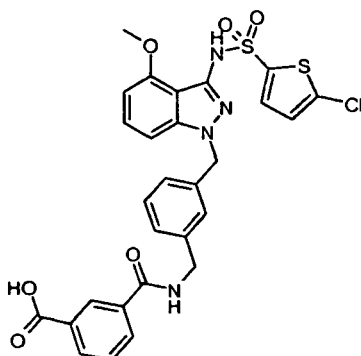
Ácido 6-[[[3-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]-6-oxohexanoico



15 CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 591/593 (M+H)⁺

Ejemplo 141

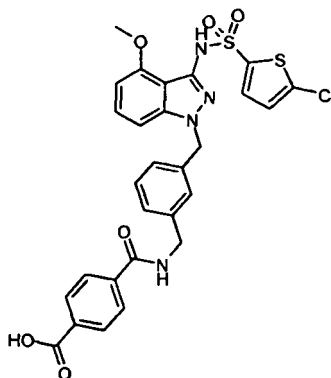
Ácido 3-[[[3-[[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]-3-carbonil]benzoico



CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve m/z 611/613 (M+H)⁺

Ejemplo 142

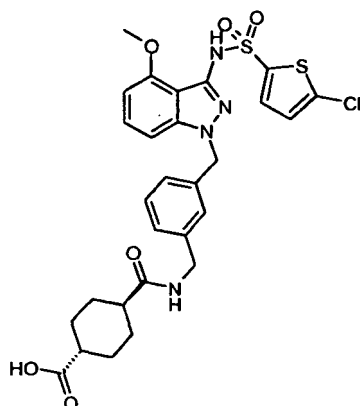
5 **Ácido 4-({[(3-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-carbonil)benzoico**



CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 611/613 (M+H)⁺

Ejemplo 143

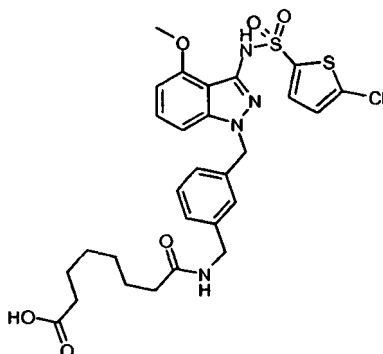
10 **Ácido *trans*-4-({[(3-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-carbonil)ciclohexanocarboxílico**



CLEM (Sistema A) TR = 1,01 min, ES+ve m/z 617/619 (M+H)⁺

Ejemplo 144

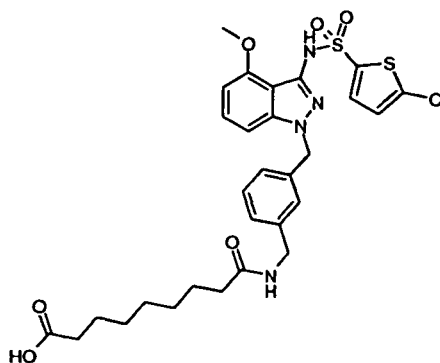
15 **Ácido 8-({[(3-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-8-oxooctanoico**



CLEM (Sistema A) TR = 1,04 min, ES+ve m/z 619/621 (M+H)⁺

Ejemplo 145

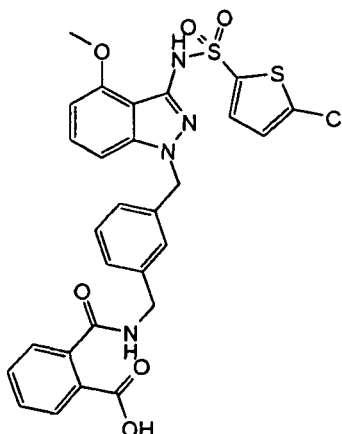
5 **Ácido 9-[[[(3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]-9-oxononanoico)**



CLEM (Sistema A) TR = 1,07 min, ES+ve m/z 633/635 (M+H)⁺

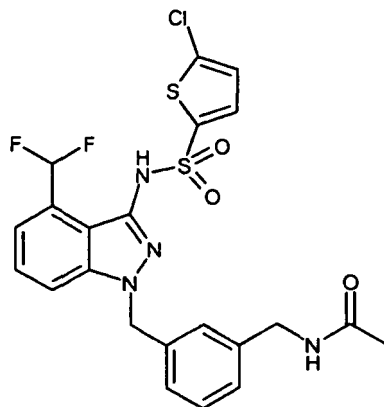
Ejemplo 146

10 **Ácido 2-[[[(3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil]metil]amino]-carbonil]benzoico**

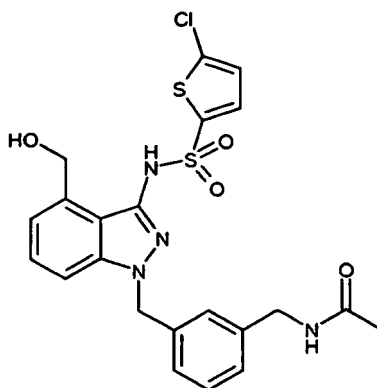


15 A una solución de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (0,046 g, 0,1 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,035 ml, 0,2 mmol) seguido de anhídrido ftálico (0,014 g, 0,1 mmol). La solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se concentró en una unidad de purga y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por HPLC auto-preparativa dirigida a masas (Procedimiento E), dando *el compuesto del epígrafe* (35 mg, 51%).

CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 611/613 (M+H)⁺

Ejemplo 147***N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida**

Se suspendió *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 70) (26 mg, 0,039 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y trietilamina (0,055 ml, 0,39 mmol) y después a la suspensión se añadió anhídrido acético (0,004 ml, 0,043 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró bajo corriente de nitrógeno, dando *N*-[(3-{[3-{Bis[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(difluorometil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida, que se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con NaOH (0,553 ml, 1,105 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. El análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado, por lo que la mezcla se concentró a vacío y se acidificó con ácido cítrico al 5%. La solución se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (25 ml) y una vez con salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara a vacío, dando un residuo amarillo que se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (7 mg, 36%). CLEM (Sistema A) TR = 1,02 min, ES+ve *m/z* 525/527 (M+H)⁺.

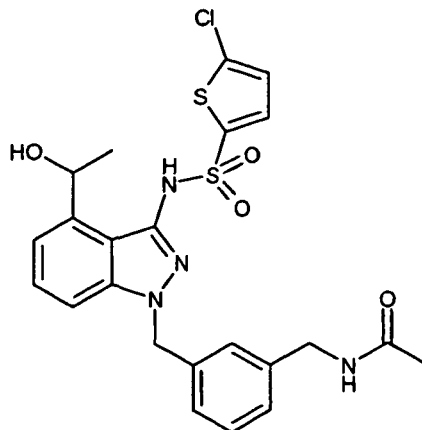
Ejemplo 148***N*-[(3-{[3-{[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida**

Se suspendió *N*-[1-{[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-*N*-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 72) (53 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y trietilamina (0,115 ml, 0,823 mmol). A la suspensión se añadió anhídrido acético (0,008 ml, 0,09 mmol) y se agitó durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que quedaba material de partida, por lo que a la solución se añadieron diclorometano (0,3 ml) y anhídrido acético (3,88 µl, 0,041 mmol) y se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró solo una pequeña cantidad de material de partida restante, por lo que la mezcla de reacción se concentró a vacío, dando un residuo blanquecino, que se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con NaOH (1,546 ml, 3,09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a vacío y se acidificó con ácido cítrico al 5%. La solución se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (25 ml) y una vez con salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro antes de que se evaporara a vacío. El residuo amarillo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (17 mg, 43%) en forma de un sólido vítreo incoloro.

CLEM (Sistema A) TR = 0,91 min, ES+ve m/z 505/507 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

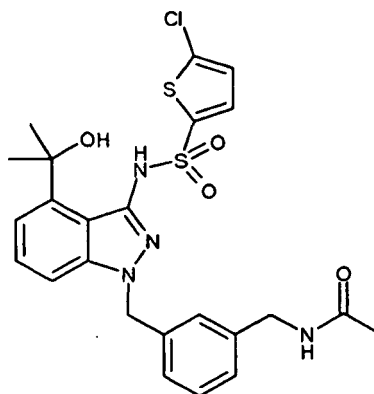
***N*-[3-[[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**



- 5 Se añadió borohidruro de sodio (3,09 mg, 0,082 mmol) a una solución en agitación de *N*-[3-[[4-acetil-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida (para una preparación véase el Intermedio 75) (40 mg, 0,068 mmol) en MeOH (2 ml) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió lentamente HCl 1 N (5 ml) y el metanol se evaporó a vacío. El producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (18 mg, 48%). CLEM (Sistema A) TR = 0,97 min, ES+ve m/z 519/521 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

- 15 ***N*-[3-[[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida**

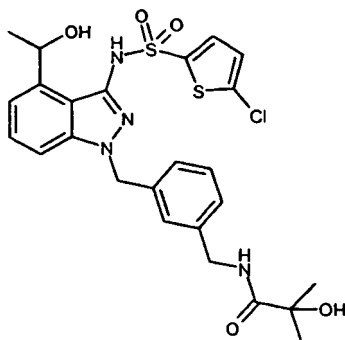


- Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,256 ml, 0,768 mmol) a una solución en agitación de *N*-[3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-ciano-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]acetamida (para una preparación véase el Intermedio 73) (64 mg, 0,128 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró que aún quedaba material de partida. Por tanto, se añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,128 ml, 0,384 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 0,5 N (4 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en THF (1 ml) y se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico) (0,256 ml, 0,768 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante ~20 min y se agitó durante 2 h. El análisis por CLEM mostró coelutos de material de partida con el producto - ión molecular a 533 [M+H] correspondiendo con el producto de alcohol deseado. Se añadió lentamente HCl 1 N (4 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío, dando un aceite amarillo, que se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando

Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (23,2 mg, 30%) en forma de un sólido amarillo. CLEM (Sistema A) TR = 1,03 min, ES+ve m/z 533/535 (M+H)⁺.

Ejemplo 151

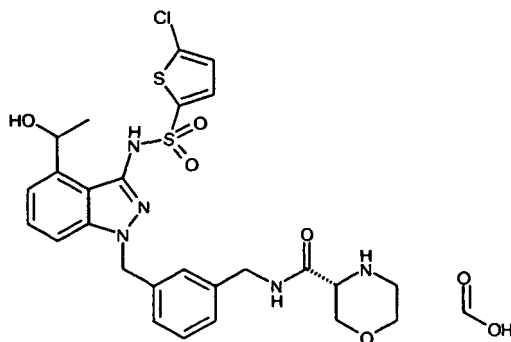
5 *N*-[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida



Se añadió trietilamina (0,021 ml, 0,151 mmol) a *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 77) (24 mg, 0,050 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (7,92 μ l, 0,055 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró sobre la unidad de purga, se añadieron carbonato potásico (69,5 mg, 0,503 mmol) y metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (10,5 mg, 37%). CLEM (Sistema A) TR = 0,99 min, ES+ve m/z 563/565 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

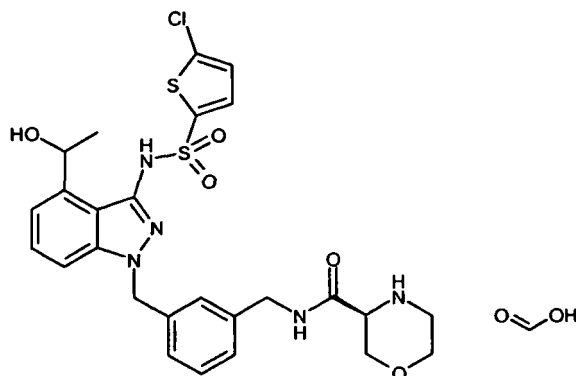
20 Sal formiato de (3*R*)-*N*-[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolincarboxamida



Se añadió DIPEA (0,059 ml, 0,336 mmol) a una solución en agitación de ácido (3*R*)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolincarboxílico (19,41 mg, 0,084 mmol) en DCM (1 ml). A continuación, se añadió HATU (35,1 mg, 0,092 mmol) seguido de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 77) (44 mg, 0,084 mmol) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,5 ml, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2, se lavó con metanol y después se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas de amoníaco se concentraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO-Metanol (1:1) (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A), dando *el compuesto del epígrafe* (31,2 mg, 58%). CLEM (Sistema C) TR = 2,04 min, ES+ve m/z 590/592 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

Sal formiato de (3*S*)-*N*-[3-[[3-[[5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-4-(1-hidroxietil)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolincarboxamida

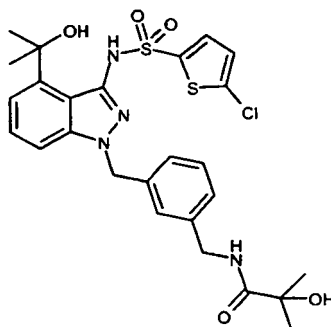
il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

El compuesto del epígrafe se preparó de forma similar al Ejemplo 152.

CLEM (Sistema C) TR = 2,04 min, ES+ve m/z 590/592 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 154

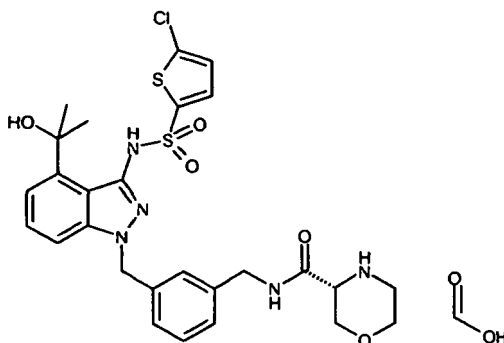
***N*[[3-[[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**



- Se añadió trietilamina (0,034 ml, 0,244 mmol) a *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 78) (40 mg, 0,081 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoacetato de etilo (0,013 ml, 0,090 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró sobre el aparato de purga, se añadieron carbonato potásico (113 mg, 0,815 mmol) y metanol (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CLEM mostró que el grupo de acetato se retiró. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron pasando a través de una frita hidrófoba y se concentraron, proporcionando el producto en bruto en forma de un aceite amarillo. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (11,5 mg, 24%). CLEM (Sistema A) TR = 1,05 min, ES+ve m/z 577/579 (M+H)⁺.

Ejemplo 155

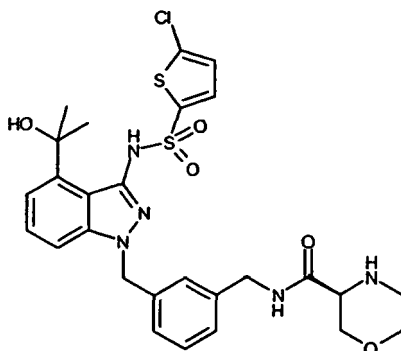
Sal formiato de (3*R*)-*N*[[3-[[3-[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida



Se añadió DIPEA (0,057 ml, 0,326 mmol) a una solución en agitación de ácido (3*R*)-4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolincarboxílico (18,84 mg, 0,081 mmol) en DCM (1 ml). A continuación, se añadió HATU (31,0 mg, 0,081 mmol) seguido de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 78) (40 mg, 0,081 mmol) y la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y después se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (0,020 ml, 0,081 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de un cartucho SCX-2 pre-acondicionado (MeOH), se lavó con metanol y después se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas de amoníaco se concentraron, y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Sunfire C18 usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de ácido fórmico (Procedimiento A). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno en el aparato de purga Radley, dando *el compuesto del epígrafe* (2,7 mg, 5%). CLEM (Sistema F) TR = 0,84 min, ES+ve *m/z* 604/606 (M+H)⁺.

Ejemplo 156

(3*S*)-*N*-[1-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-3-morfolincarboxamida



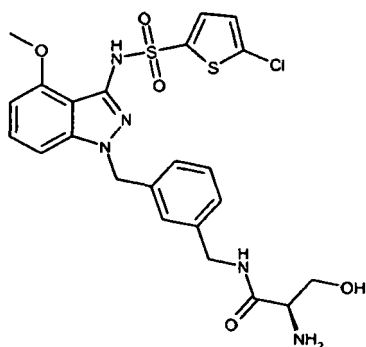
El compuesto del epígrafe se preparó de forma similar al Ejemplo 155.

CLEM (Sistema F) TR = 0,84 min, ES+ve *m/z* 604/606 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 157-160 se prepararon en formato en serie a partir del Intermedio 4 y el ácido apropiado usando HATU y escisión del grupo protector BOC con TFA de acuerdo con el Ejemplo 44.

Ejemplo 157

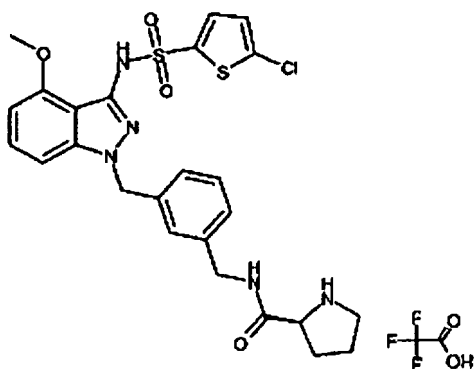
Trifluoroacetato de *N*¹-[1-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-D-serinamida



CLEM (Sistema D) TR = 0,80 min, ES+ve m/z 550/552 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

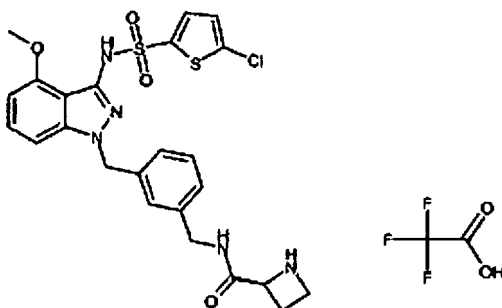
Trifluoroacetato de *N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-prolinamida



CLEM (Sistema A) TR = 0,82 min, ES+ve m/z 560/562 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

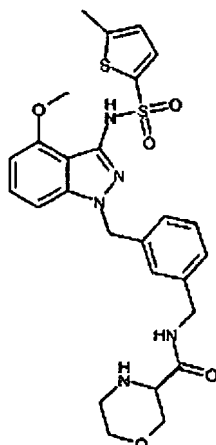
Trifluoroacetato de (2*S*)-*N*-[(3-{[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-azetidincarboxamida



CLEM (Sistema B) TR = 1,82 min, ES+ve m/z 546/548 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

(3*R*)-*N*-[(3-{[4-(Metiloxi)-3-{[(5-metil-2-tienil)sulfonyl]amino}-1*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

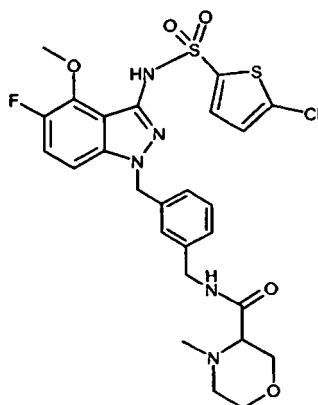


CLEM (Sistema A) TR = 0,68 min, ES+ve m/z 556 (M+H)⁺.

5 Los Ejemplos 161 y 162 se prepararon a partir de *N*-[1-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 61) siguiendo el acoplamiento HATU con clorhidrato del ácido 4-metil-3-morfolincarboxílico y después de la resolución de la mezcla racémica resultante por HPLC quiral:

Ejemplo 161

***N*-[(3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida Enantiómero 1**

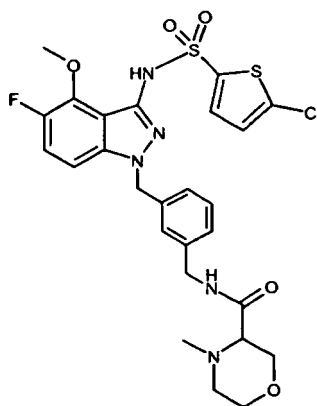


10

CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 608/610 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

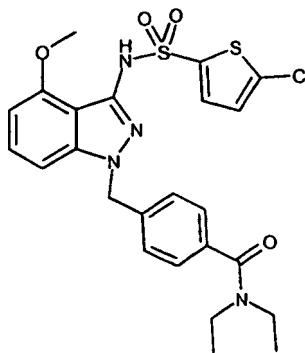
***N*-[(3-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-5-fluoro-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida Enantiómero 2**



CLEM (Sistema A) TR = 0,96 min, ES+ve m/z 608/610 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

4-[[3-[[[(5-Cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]-N,N-dietilbenzamida



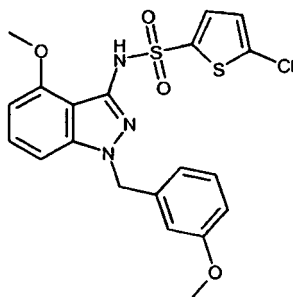
5

A una solución de 4-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]-N,N-dietilbenzamida (para una preparación véase el Intermedio 79) (125,5 mg, 0,189 mmol) en diclorometano (DCM) (1 ml) se añadió gota a gota TFA (0,292 ml, 3,78 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno en una unidad de purga. El residuo se purificó usando el análisis MDAP con un pH alto y se purificó adicionalmente por MDAP, dando *el compuesto del epígrafe* (3 mg, 3%) CLEM (Sistema A) TR = 1,19 min, ES+ve m/z 533/535 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 164

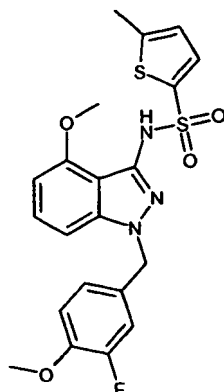
5-Cloro-N-[4-(metiloxi)-1-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-1H-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida



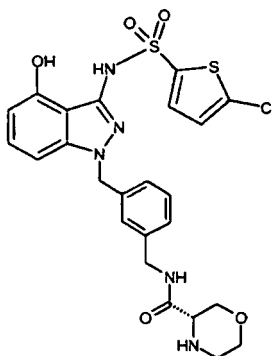
15

Se preparó por alquilación de 5-cloro-N-[4-(metiloxi)-1H-indazol-3-il]-N-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-2-tiofenosulfonamida (para una preparación véase el Intermedio 8) con bromuro de 3-metoxibencilo y el carbonato potásico en DMF como anteriormente. CLEM (Sistema A) TR = 1,25 min, ES+ve m/z 464/466 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

***N*-[1-[[3-Fluoro-4-(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-2-tiofenosulfonamida**

Se añadió una solución de 1-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina (para una preparación véase el Intermedio 80) (130 mg, 0,8 mmol) en piridina (2 ml) a cloruro de 5-metil-2-tiofenosulfonilo (0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó brevemente y se dejó en reposo durante 3 h a 21 °C antes de la concentración por purgado. El residuo se disolvió en MeOH-DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por AutoPrep Dirigida a Masas sobre una columna Xbridge usando Acetonitrilo-Agua con un modificador de carbonato de amonio (Procedimiento C). El disolvente se evaporó a vacío, dando *el compuesto del epígrafe* (76 mg) CLEM (Sistema A) TR = 1,11 min, ES+ve *m/z* 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 166**Sal formiato de (3*S*)-*N*-((3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil)-3-morfolincaboxamida**

A una solución de hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (77 mg, 0,124 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido (*S*)-4-Boc-morfolina-3-carboxílico (26,2 mg, 0,113 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina 0,059 ml, 0,339 mmol) y finalmente una solución de *N*-(1-[[3-(aminometil]fenil]metil]-4-hidroxi-1*H*-indazol-3-il)-5-cloro-2-tiofenosulfonamida (sal formiato) (para una preparación véase el Intermedio 15) (56 mg, 0,113 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre una solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera:agua (1:1), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a vacío. El producto se trató con cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano) (1 ml) y después se añadió metanol (~4 ml) hasta que la reacción se volvió una solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en MeOH/DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC AutoPreparativa Dirigida a Masas (MDAP) sobre una columna Sunfire C18 (Procedimiento A) eluyendo con los disolventes A/B (A: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua, B: una solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo) usando el Procedimiento B durante 25 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío, proporcionando *el compuesto del epígrafe* en forma de un aceite incoloro (13 mg, 19%). CLEM (Sistema B) TR = 1,63 min, ES+ve *m/z* 562/564 (M+H)⁺.

Procedimientos de ensayo biológico**Ensayos de unión a SPA [35S]-GTPγS para determinar actividad antagonista de CCR4**

La potencia antagonista se determinó mediante un ensayo de competición de radioligando [35S]-GTPγS. De forma

resumida, se homogeneizaron membranas de CHO que expresan CCR4 haciéndolas pasar a través de una aguja calibre 23G. A continuación, estas membranas se adhirieron a perlas de SPA revestidas con WGA Leadseeker en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, MgCl_2 10 mM, NaCl 100 mM, BSA al 0,05%, 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Saponina y pH ajustado a 7,4 usando KOH 5 M) para generar una solución de membrana de 3 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$ de concentración de ensayo final (CEF) y perlas de 250 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$ de CEF.

Después de 60 minutos de acoplamiento previo en hielo, se añadió GDP para dar una CEF de 4,4 μM . Seguidamente, se añadió [35S]-GTP γ S preparado en tampón de ensayo a la solución de perlas/membrana para dar una CEF de 0,33 nM. Se añadió MDC humano a la suspensión de perlas/membrana/[35S]-GTP γ S para dar una CEF que presenta el 80% de la respuesta agonista máxima (CE80). La suspensión de perlas/membrana/[35S]-GTP γ S/Agonista se distribuyó en placas de 384 pocillos blancas de polipropileno Greiner (45 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$), que contenían 0,5 μl de compuesto. A continuación, se selló la solución de ensayo final (45,5 μl), se centrifugó usando una centrífuga y después se incubó a temperatura ambiente durante 3 a 6 horas. A continuación, se leyeron las placas en un instrumento Viewlux y luego se representó la luminiscencia como porcentaje de la respuesta inhibidora máxima provocada por una CI100 de un antagonista convencional.

Los Ejemplos 1-77, 80, 82, 85, 88-90, 95, 100-103, 114-157, 160, 164 y 165 se probaron en el ensayo anterior.

Se encontró que todos los compuestos probados tenían un $\text{pCI}_{50} \geq 7,0$ y $< 8,4$ con la excepción de los Ejemplos 101, 116, 120 y 156 que tenían un $\text{pCI}_{50} \geq 6,4$ y $< 7,0$.

Se encontró que los Ejemplos 2-4, 6-8, 10, 12, 16-18, 21, 26-28, 33, 35, 37, 43, 44, 48, 51, 52, 55, 57, 70, 71-73, 80, 85, 102, 114, 124, 125, 127, 133, 134, 138-140, 142-144, 148, 149 y 151-153 tenían un $\text{pCI}_{50} \geq 7,8$ y $< 8,4$.

Incrementos estimulados por quimiocina en contenido de F-actina celular

Se tomaron muestras de sangre de voluntarios normales que no habían tomado medicación en los 10 días anteriores y se mezclaron con 1/9 del volumen de solución de citrato de trisodio al 3,8%. Los aumentos inducidos por quimiocina en el contenido de F-actina de células T CD4^+ CCR4^+ se midieron mediante una modificación del procedimiento de Pilett *et al.* (Eur. Respir. J; 23: 876 - 884, 2004). Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) por sedimentación con dextrano seguido por centrifugación en gradiente de densidad Percoll. Las PBMC se incubaron con anticuerpos conjugados con FITC anti- CD4 humano y conjugados con PE anti-CCR4 o controles de isotipo apropiado durante 15 min. A continuación, se centrifugaron las suspensiones celulares a 400 g durante 10 min y los sedimentos se resuspendieron en tampón de ensayo (medio RPMI 1640 sin rojo fenol que contenía HEPES 10 mM y albúmina sérica bovina al 0,1%) a $10^7/\text{ml}$. La suspensión celular resultante se incubó con antagonista o vehículo (DMSO al 0,1%) durante 30 min a 37 °C antes de la estimulación con el agonista durante 15 s. El ensayo se terminó mediante la adición de formaldehído al 3%. Las células fijadas se lavaron dos veces con PBS (centrifugando a 1000 g durante 5 min para recuperar las células) y se incubaron a temperatura ambiente con faloidina conjugada con Alexa flúor 647 (0,075 U/ml) en presencia de liso-fosfatidilcolina (93,75 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante 20 min para teñir la F-actina. Las células se lavaron una vez más con BPS y el contenido de F-actina relativo de las células se midió mediante citometría de flujo. Se determinó la intensidad de fluorescencia media de 1000 células CD4^+ CCR4^+ por muestra y se expresó como una fracción de la intensidad media de las células CD4^+ CCR4^- en esa muestra.

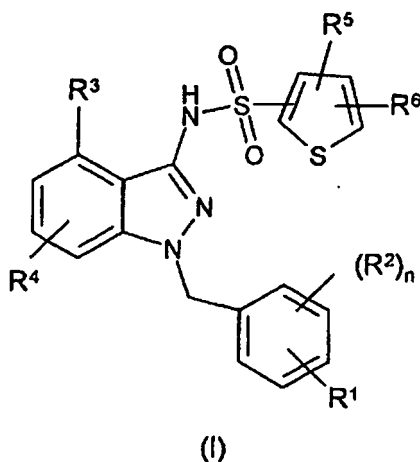
Los ejemplos 1-81, 83-86, 89, 90, 95, 96, 102, 103, 113, 110-113, 116-122, 124, 125, 128, 129, 157-160, 163, 164 y 166 se probaron en el ensayo anterior.

Se encontró que todos los compuestos probados tenían un $\text{pA}_2 \geq 6,0$ con la excepción del Ejemplo 163.

Los ejemplos 1- 79, 83-86, 89, 96, 110-113, 118, 124, 125, 129, 158-160 y 166 se observó que tenían un $\text{pA}_2 \geq 6,9$.

REIVINDICACIONES

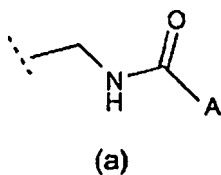
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



en la que

5 R^1 es seleccionado del grupo que consiste en (1), (2), (3) (4) y (5)

(1) un grupo de fórmula (a)



en la que A es seleccionado del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) , (vii) y (viii)

(i) hidrógeno;

10 (ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-NR^aR^b$, $-OR^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OR^c$, heterociclilo, fenilo o heteroarilo;

(iii) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un grupo $-C(O)OR^c$ o $-NR^aR^b$;

(iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ;

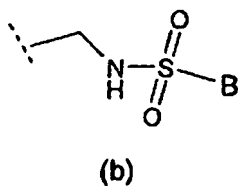
(v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C_{1-6} ;

15 (vi) $-NR^aR^b$;

(vii) fenilo sustituido con un grupo $-(CH_2)_pC(O)OH$ en el que p es 0, 1, 2 o 3; o

(viii) $-(CH_2)_7C(O)OH$

(2) un grupo de fórmula (b)



20 en la que B es alquilo C_{1-6} ;

(3) $-C(O)NR^aR^b$ o $-CH_2C(O)NR^aR^b$;

(4) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

(5) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con NR^aR^b ;

R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ;

5 R^3 es halógeno, CF_3 , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , $\text{CR}^d\text{R}^e\text{OH}$ o CHF_2 ; en el que R^d y R^e son independientemente hidrógeno o metilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o CF_3 ;

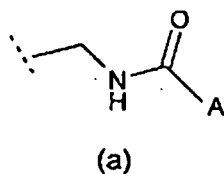
R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ; y

n es 0 o 1.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo en el que

R^1 es seleccionado del grupo que consiste en (1), (2), (3) (4) y (5)

(1) un grupo de fórmula (a)



15 en la que A es seleccionado del grupo que consiste en (i), (ii), (iii), (iv), (v) y (vi):

(i) hidrógeno;

(ii) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, heterociclilo, fenilo o heteroarilo;

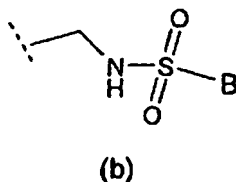
(iii) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

20 (iv) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ;

(v) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C_{1-6}

(vi) $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

(2) un grupo de fórmula (b)



25 en la que B es alquilo C_{1-6} ;

(3) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$;

(4) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

(5) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con NR^aR^b ;

R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

30 R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , CF_3 , hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ;

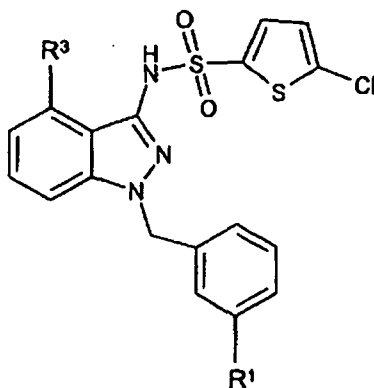
R^3 es halógeno, CF_3 , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} ; CH_2OH o CHF_2 ;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o CF₃;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

n es 0 o 1.

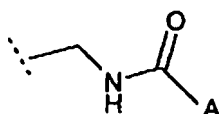
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que es un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo



(Ia)

en la que R¹ y R³ están definidos en la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo en el que R¹ es un grupo de fórmula (a)



(a)

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más -NR^aR^b, -OR^c, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^c, pirrolidinilo, fenilo o imidazolilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es un heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo en el que A es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en furilo, imidazolilo, pirazolilo y oxazolilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo en el que R³ es metoxi.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es cualquiera de uno de los Ejemplos 1 a 166 (listados a continuación) o una sal del mismo:

Ejemplo 1

N-[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil]acetamida

Ejemplo 2

N-[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil]propanamida

Ejemplo 3

N-[(3-[[3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1H-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-metilpropanamida

Ejemplo 4

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2,2-dimetilpropanamida

Ejemplo 5

5-cloro-*N*-[1-[(3-{[(formilamino)metil}fenil)metil]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 6

- 5 trifluoroacetato de *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 7

clorhidrato de (3*R*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

- 10 Ejemplo 8

clorhidrato de (3*S*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 9

- 15 sal trifluoroacetato de (2*R*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-piperidincarboxamida

Ejemplo 10

clorhidrato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metil-D-alaninamida

Ejemplo 11

- 20 clorhidrato de 3-amino-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2,2-dimetilpropanamida

Ejemplo 12

clorhidrato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metilglicinamida

Ejemplo 13

- 25 *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metil-D-prolinamida

Ejemplo 14

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-metil-2-piperidin-carboxamida

Ejemplo 15

- 30 clorhidrato de *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-1-(metilamino)ciclopropanocarboxamida

Ejemplo 16

clorhidrato de *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-piperazincarboxamida

Ejemplo 17

- 35 trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-*N*²-metil-1-alaninamida

Ejemplo 18

trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-L-alaninamida

Ejemplo 19

- 40 trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-D-alaninamida

Ejemplo 20

trifluoroacetato de N^1 -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil] glicinamida

Ejemplo 21

N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]propanodiamida

Ejemplo 22

- 5 trifluoroacetato de N^4 -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]- N^1 -metil-L-aspartamida

Ejemplo 23

trifluoroacetato de N^4 -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]asparaginato de metilo

- 10 Ejemplo 24

trifluoroacetato de N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-(2-pirrolidinil)acetamida

Ejemplo 25

- 15 trifluoroacetato de 3-amino- N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]butanamida

Ejemplo 26

trifluoroacetato de 3-amino- N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-metilpropanamida

Ejemplo 27

- 20 trifluoroacetato de N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-metil-L-prolinamida

Ejemplo 28

trifluoroacetato de (4*S*)- N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4-fluoro-L-prolinamida

- 25 Ejemplo 29

trifluoroacetato de N^1 -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]- N^3 -metil-β-alaninamida

Ejemplo 30

N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-(metiloxi)acetamida

- 30 Ejemplo 31

trifluoroacetato de N^1 -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]- N^2, N^2 -dimetilalaninamida

Ejemplo 32

N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxiacetamida

- 35 Ejemplo 33

N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-1 *H*-pirazol-4-carboxamida

Ejemplo 34

trifluoroacetato de N^1 -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]- $N^2, N^2, 2$ -trimetilalaninamida

- 40 Ejemplo 35

N -[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]tetrahidro-3-furancarboxamida

Ejemplo 36

trifluoroacetato de N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]- N^2 -metil- N^2 -[2-(metiloxi)etil]glicinamida

Ejemplo 37

- 5 N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida

Ejemplo 38

N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida

Ejemplo 39

- 10 trifluoroacetato de N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1-metil-L-prolinamida

Ejemplo 40

trifluoroacetato de N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1-metil-D-prolinamida

Ejemplo 41

- 15 N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-3-furancarboxamida

Ejemplo 42

trifluoroacetato de N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-1-metil-2-piperidincarboxamida

Ejemplo 43

- 20 N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida

Ejemplo 44

N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-L-histidinamida

Ejemplo 45

N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-D-leucinamida

- 25 Ejemplo 46

N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-D-alloisoleucinamida

Ejemplo 47

N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-L-fenilalaninamida

Ejemplo 48

- 30 N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-D-valinamida

Ejemplo 49

N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-L-lisinamida

Ejemplo 50

- 35 trifluoroacetato de (2*R*)- N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-azetidincarboxamida

Ejemplo 51

trifluoroacetato de (2*S*)- N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-piperidincarboxamida

Ejemplo 52

trifluoroacetato de (4*R*)-*N*-[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-4-fluoro-L-prolinamida

Ejemplo 53

N-[1-[[3, 4-Bis (metiloxi)fenil]metil]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida

5 Ejemplo 54

trifluoroacetato de *N*¹-[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-*O*-metilserinamida

Ejemplo 55

10 trifluoroacetato de *N*-[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-9-il]metil]fenil]metil]-4,4-difluoro-D-prolinamida

Ejemplo 56

formiato de *N*¹-[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-*N*²,2-dimetilalaninamida

Ejemplo 57

15 *N*-[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil]metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Ejemplo 58

5-cloro-*N*-[4-(metiloxi)-1-[[3-[[[(metilsulfonyl)amino]metil]fenil]metil]-1-*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 59

N-[1-[[3-[[[(Aminocarbonil)amino]metil]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida

20 Ejemplo 60

5-cloro-*N*-[1-[[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]metil]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 61

25 5-cloro-*N*-[1-[[3-[[[(1-metiletil)amino]carbonil]amino]metil]fenil]metil]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 62

N-[1-[[4-(aminosulfonyl)fenil]-metil]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 63

2-(3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil]-*N*-metilacetamida

30 Ejemplo 64

3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]benzamida

Ejemplo 65

3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

Ejemplo 66

35 3-[[4-(metiloxi)-3-[[[(5-metil-2-tienil)sulfonyl]amino]-1-*H*-indazol-1-il]metil]benzamida

Ejemplo 67

3-[[3-[[[(5-Bromo-2-tienil)sulfonyl]amino]-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]benzamida

Ejemplo 68

3-[[3-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]-7-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]benzamida

Ejemplo 69

3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-7-fluoro-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]benzamida

Ejemplo 70

3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]benzamida

5 Ejemplo 71

sal del ácido fórmico de N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]- N^2 -metil-D-alaninamida

Ejemplo 72

N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]acetamida

10 Ejemplo 73

sal formiato de N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-hidroxi-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-3-morfolincaboxamida

Ejemplo 74

5-cloro- N -[1-[(4-[(2-(dimetilamino)etil)oxi]fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

15 Ejemplo 75

5-cloro- N -[1-[(4-[(2-(dimetilamino)etil)oxi]fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 76

5-cloro- N -[1-[(4-[(2-(dimetilamino)etil)oxi]-3-(metiloxi)fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 77

20 N -[1-[(3-(aminosulfonyl)fenil)metil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-il]-5-cloro-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 78

trifluoroacetato de N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-β-alaninamida

Ejemplo 79

sal formiato de N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-L-glutamamida

25 Ejemplo 80

trifluoroacetato de N^4 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-L-asparagina

Ejemplo 81

trifluoroacetato de N^4 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-L-asparaginato de 1,1-dimetiletilo

30 Ejemplo 82

trifluoroacetato de N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-D-prolinamida

Ejemplo 83

trifluoroacetato de 1-amino- N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]ciclobutanocaboxamida

35 Ejemplo 84

trifluoroacetato de 1-amino- N -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]ciclopropanocaboxamida

Ejemplo 85

trifluoroacetato de N^1 -[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonylamino]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]- N^2 -

metilglicinamida

Ejemplo 86

trifluoroacetato de N^1 -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]- N^2, N^2 -dimetilglicinamida

5 Ejemplo 87

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-3-(metiloxi)propanamida

Ejemplo 88

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-1-*H*-pirrol-3-carboxamida

Ejemplo 89

10 N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]tetrahidro-2-furancarboxamida

Ejemplo 90

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida

Ejemplo 91

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-1-*H*-pirazol-3-carboxamida

15 Ejemplo 92

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-1-*H*-pirrol-2-carboxamida

Ejemplo 93

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-1-*H*-imidazol-2-carboxamida

Ejemplo 94

20 N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-1-*H*-imidazol-4-carboxamida

Ejemplo 95

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-2-furancarboxamida

Ejemplo 96

N -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida

25 Ejemplo 97

N -[4-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]acetamida

Ejemplo 98

trifluoroacetato de N -[4-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-3-morfolincarboxamida

30 Ejemplo 99

trifluoroacetato de N^1 -[4-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]- N^2 -metil-D-alaninamida

Ejemplo 100

3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]- N -metilbenzamida

35 Ejemplo 101

3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]- N, N -dimetilbenzamida

Ejemplo 102

N^1 -[3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-L-serinamida

Ejemplo 103

4-{{3-[[{(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil}benzamida

Ejemplo 104

5-cloro-*N*-(4-(metiloxi)-1-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-1 *H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida

5 Ejemplo 105

5-cloro-*N*-(4-(metiloxi)-1-{{2-(metiloxi)fenil}metil}-1 *H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 106

5-cloro-*N*-[1-{{3-[(metilamino)sulfonil]fenil}metil}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 107

10 5-cloro-*N*-[1-{{3-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}metil}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-3-il]-2-tiofensulfonamida

Ejemplo 108

3-{{4-(metiloxi)-3-[(2-tienilsulfonil)amino]-1 *H*-indazol-1-il}metil}benzamida

Ejemplo 109

3-{{3-[[{(4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil}benzamida

15 Ejemplo 110

5-cloro-*N*-[1-{{3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-4-(metiloxi)fenil}metil}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

Ejemplo 111

sal formiato de (3*R*)-*N*-{{3-[[{(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-hidroxi-1 *H*-indazol-1-il]metil}fenil}metil)-3-morfolincaboxamida

20 Ejemplo 112

sal formiato de *N*¹-{{3-[[{(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-hidroxi-1 *H*-indazol-1-il]metil}fenil}metil)-*N*²-metilglicinamida

Ejemplo 113

5-cloro-*N*-[1-{{3-[[{(etilamino)carbonil]amino}metil}fenil]metil}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-3-il]-2-tiofenosulfonamida

25 Ejemplo 114

N-[[3-[[{(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil]-*L*-triptofanamida

Ejemplo 115

sal formiato de *N*¹-{{3-[[{(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il]metil}fenil]metil}-*D*-alotreoninamida

Ejemplo 116

30 *N*-{{3-{{4-(metiloxi)-3-[(2-tienilsulfonil)amino]-1 *H*-indazol-1-il}metil}fenil}metil}acetamida

Ejemplo 117

4-[[4-(metiloxi)-3-[[{(5-metil-2-tienil)sulfonil]amino}-1 *H*-indazol-1-il]metil]benzamida

Ejemplo 118

N-[1-{{3, 4-bis(metiloxi)fenil}metil}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-3-il]-5-metil-2-tiofenosulfonamida

35 Ejemplo 119

N-{{3-{{4-(metiloxi)-3-[[{(5-metil-2-tienil)sulfonil]amino}-1 *H*-indazol-1-il]metil}fenil}metil}acetamida

Ejemplo 120

trifluoroacetato de (3*R*)-*N*-({4-[(4-(metiloxi)-3-[(5-metil-2-tienil)sulfonil]amino}-1-*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 121

N-({3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-fluoro-1-*H*-indazol-1-il)metil]fenil}metil)acetamida

5 Ejemplo 122

N-({3-[(4-cloro-3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil}metil)acetamida

Ejemplo 123

N-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida

Ejemplos 124 y 125

10 *N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida
Enantiómero 1 (Ejemplo 124) y Enantiómero 2 (Ejemplo 125)

Ejemplo 126

(2*S*)-*N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-hidroxiopropanamida
(enantiómero *S* del Ejemplo 37)

15 Ejemplo 127

*N*¹-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-metilalaninamida

Ejemplo 128

N-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-7-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]acetamida

Ejemplo 129

20 *N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]acetamida

Ejemplo 130

3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]benzamida

Ejemplo 131

25 (3*R*)-*N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 132

N-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Ejemplo 133

30 *N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-6-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 134

N-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-5-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]acetamida

Ejemplo 135

35 (3*S*)-*N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-5-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 136

(3*R*)-*N*-[(3-[(3-[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino)-5-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

40 Ejemplo 137

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Ejemplo 138

ácido 4-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-4-oxobutanoico

5 Ejemplo 139

ácido 5-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-5-oxopentanoico

Ejemplo 140

ácido 6-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-6-oxohexanoico

Ejemplo 141

10 ácido 3-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}carbonil}benzoico

Ejemplo 142

ácido 4-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}carbonil}benzoico

Ejemplo 143

15 ácido *trans*-4-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}carbonil}ciclohexanocarboxílico

Ejemplo 144

ácido 8-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-8-oxooctanoico

Ejemplo 145

ácido 9-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}-9-oxononanoico

20 Ejemplo 146

ácido 2-{[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(metiloxi)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]amino}carbonil}benzoico

Ejemplo 147

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(difluorometil)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida

Ejemplo 148

25 *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(hidroximetil)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida

Ejemplo 149

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(1-hidroxietil)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]acetamida

Ejemplo 150

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]

30 Ejemplo 151

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(1-hidroxietil)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Ejemplo 152

35 sal formiato de (3*R*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(1-hidroxietil)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 153

sal formiato de (3*S*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}-4-(1-hidroxietil)-1-*H*-indazol-1-il]metil}fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 154

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Ejemplo 155

- 5 sal formiato de (3*R*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 156

(3*S*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 157

- 10 trifluoroacetato de *N*¹-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-D-serinamida

Ejemplo 158

trifluoroacetato de *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-L-prolinamida

Ejemplo 159

- 15 trifluoroacetato de (2*S*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-2-azetidinecarboxamida

Ejemplo 160

(3*R*)-*N*-[(3-{[(4-(metiloxi)-3-{[(5-metil-2-tienil)sulfonyl]amino}-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

Ejemplo 161

- 20 *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida Enantiómero 1

Ejemplo 162

N-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-5-fluoro-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-4-metil-3-morfolincarboxamida Enantiómero 2

Ejemplo 163

- 25 4-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il)metil]-*N*, *N*-dietilbenzamida

Ejemplo 164

5-cloro-*N*-(4-(metiloxi)-1-{[(3-(metiloxi)fenil)metil]-1 *H*-indazol-3-il)-2-tiofenosulfonamida

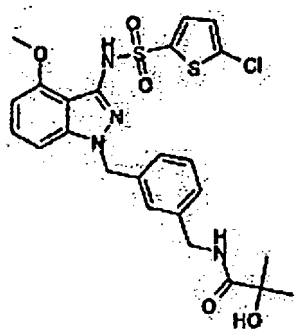
Ejemplo 165

N-[1-{[(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)metil]-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-3-il]-5-metil-2-tiofenosulfonamida

- 30 Ejemplo 166

sal formiato de (3*S*)-*N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-hidroxi-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-3-morfolincarboxamida

11. Un compuesto que es *N*-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino}-4-(metiloxi)-1 *H*-indazol-1-il)metil]fenil)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida



12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 13. Un producto farmacéutico de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 junto con otro u otros agentes terapéuticamente activos.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica o de contacto, urticaria, rinitis alérgica (estacional o perenne), rinitis vasomotora, pólipos nasales, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis de primavera, conjuntivitis ocupacional, conjuntivitis infecciosa, síndromes eosinofílicos, granuloma eosinofílico,
- 15 psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trombosis, lesión por reperfusión del miocardio y del cerebro, glomerulonefritis crónica, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, esclerosis múltiple, deterioro de la memoria (incluyendo enfermedad de Alzheimer), dolor y cáncer, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis fúngica alérgica, asma grave con sensibilización fúngica y enfermedades que implican un papel patógeno de hongos, incluyendo invasión o colonización (tales como aspergilosis invasiva, aspergiloma o candidiasis).
- 20 16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento del asma.