

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 199**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2009 E 09757569 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2300437**

54 Título: **Derivados de benzpirazol como inhibidores de PI3-quinasas**

30 Prioridad:

05.06.2008 US 58979
09.03.2009 US 158425

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BALDWIN, IAN ROBERT;
DOWN, KENNETH DAVID;
FAULDER, PAUL;
GAINES, SIMON;
HAMBLIN, JULIE NICOLE;
LE, JOELLE;
LUNNISS, CHRISTOPHER JAMES;
PARR, NIGEL JAMES;
RITCHIE, TIMOTHY JOHN;
ROBINSON, JOHN EDWARD;
SIMPSON, JULIET KAY y
SMETHURST, CHRISTIAN ALAN PAUL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 445 199 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).

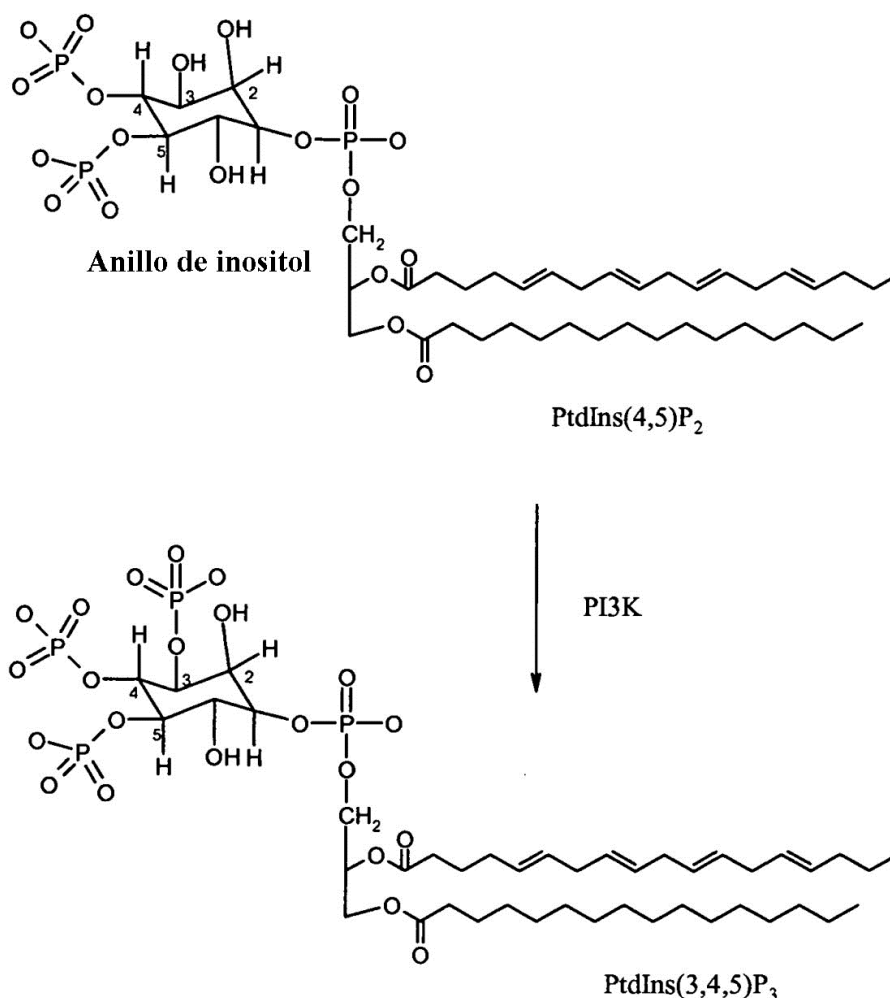
DESCRIPCIÓN

Derivados de benzpirazol como inhibidores de PI3-quinasas

La presente invención se refiere a determinados compuestos nuevos que son inhibidores de la actividad o función de la familia de fosfoinosítido 3'OH quinasa (en adelante en la presente memoria PI3-quinasas), a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos o las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Más específicamente, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o la función de, por ejemplo, PI3K δ , PI3K α , PI3K β y/o PI3K γ . Los compuestos que son inhibidores de la actividad o la función de PI3-quinasas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como enfermedades respiratorias, incluidas asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, incluidas la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias, incluidas la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluida la enfermedad intestinal inflamatoria; enfermedades cardiovasculares, incluidas la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor, incluidos el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

Las membranas celulares representan un gran almacén de segundos mensajeros que se pueden enumerar en una diversidad de vías de transducción de señal. En relación con la función y la regulación de las enzimas efectoras en las vías de señalización de fosfolípidos, las PI3-quinasas de clase I (por ejemplo, la PI3K δ) generan segundos mensajeros a partir de las agrupaciones de fosfolípidos de la membrana. Las PI3K de clase I convierten al fosfolípido PI(4,5)P₂ de la membrana en PI(3,4,5)P₃, que funciona como segundo mensajero. PI y PI(4)P son también sustratos de la PI3K y de pueden fosforilar y convertir en PI3P y PI(3,4)P₂, respectivamente. Además, estos fosfoinosítidos se pueden convertir en otros fosfoinosítidos mediante fosfatasa específicas de 5' y específicas de 3'. Por lo tanto, la actividad enzimática de PI3K tiene como consecuencia, directa o indirectamente, la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítido que funcionan como segundos mensajeros en las vías de transducción de señal intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) páginas 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck y col.; Chem. Rev. 101(8) páginas 2365-80 (2001) por Leslie y col.; Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17 p. 615-75 (2001) por Katso y col.; y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) páginas 761-79 (2002) de Toker). Hasta la fecha se han identificado ocho PI3K de mamífero, divididas en tres clases principales (I, II y III) en base a la homología de secuencia, estructura, asociados de unión, modo de activación y preferencia de sustrato. *In vitro*, las PI3K de clase I pueden fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI(4,5)P₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PI(3,4)P₂) y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), respectivamente. Las PI3K de clase II pueden fosforilar PI y PI4P. Las PI3K de clase III solo pueden fosforilar el PI (Vanhaesebroeck y col. (1997), anteriormente; Vanhaesebroeck y col. Exp. Cell Res. Cell Res. 253(1) páginas 239-54 (1999); y Leslie y col. (2001), anteriormente).

La PI3K de clase I es un heterodímero que consiste en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora, y la familia se divide adicionalmente en enzimas de clase Ia y de clase Ib en base a los asociados reguladores y al mecanismo de regulación. Las enzimas de clase Ia consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β y p110 δ) que se dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una diversidad de heterodímeros. Las PI3K de clase Ia se activan generalmente en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento de las tirosina quinasa del receptor mediante la interacción de los dominios SH2 de la subunidad reguladora con residuos específicos de fosfotirosina del receptor activado o proteínas adaptadoras tales como IRS-1. Las GTPasas pequeñas (ras, por ejemplo) también están implicadas en la activación de la PI3K junto con la activación de la tirosina quinasa del receptor. Tanto p110 α como p110 β se expresan de forma constitutiva en todos los tipos celulares, mientras que la expresión de p110 δ está más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la enzima sencilla de clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110 γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Además, la enzima de clase Ib se activa en respuesta a sistemas de receptor acoplado a proteína G (GPCR) y su expresión parece estar limitada a leucocitos.

Esquema A: Conversión de PI(4,5)P₂ a PI(3,4,5)P₃

Como se ilustra en el esquema A, las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de fosfoinosítidos para generar PtdIns(3,4,5)P₃, PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P produce segundos mensajeros para una diversidad de vías de transducción de la señal, incluidas las esenciales para la proliferación celular, la diferenciación celular, el crecimiento celular, el tamaño celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la adhesión, la motilidad celular, la migración celular, la quimiotaxis, la invasión, el reordenamiento citoesquelético, los cambios de forma de las células, el tráfico de vesículas y la vía metabólica (Katso y col. (2001), anteriormente; y Mol. Med. Today 6(9) páginas 347-57 (2000) de Stein y col.).

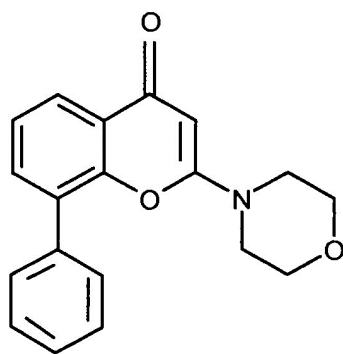
Inicialmente, se identificó que la actividad de las PI3-quinasas responsables de generar estos productos de señalización fosforilados estaba asociada con oncoproteínas víricas y tirosina quinazas del receptor del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el grupo 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y col. Trends Cell Biol. 2 páginas 358-60 (1992)). No obstante, en estudios bioquímicos más recientes se ha revelado que las PI3-quinasas de clase I (por ejemplo, la isoforma PI3K δ de clase IA) son enzimas quinazas con especificidad doble, lo que significa que exhiben actividad de lipoquinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) así como actividad de proteína quinasa, y son capaces de fosforilar otras proteínas como sustratos, incluida la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular (EMBO J. 18(5) páginas 1292-302 (1999) por Vanhaesebroeck y col.). Entre los procesos celulares en los que las PI3K desempeñan un papel esencial se incluyen la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de la actina, el crecimiento de los miocitos cardíacos, la estimulación de la glucógeno sintasa por insulina, la sensibilización de neutrófilos mediada por el TNF α y la generación de superóxido, y la migración y adhesión de leucocitos a las células endoteliales.

Se cree que la activación de la PI3-quinasa está implicada en una amplia serie de respuestas celulares, entre las que se incluyen el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celular (Parker, Current Biology 5(6) páginas 577-79 (1995); y Yao y col. Science 267(5206) páginas 2003-06 (1995)). Parece que la quinasa PI3 está implicada en una serie de aspectos de la activación leucocitaria. Se ha demostrado que una PI3-quinasa asociada con p85 se asocia físicamente con el dominio citoplásmico del CD28, que es una importante molécula coestimuladora para la

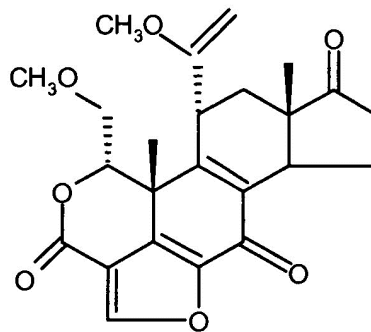
activación de linfocitos T en respuesta a un antígeno (Pagès y col. *Nature* 369 páginas 327-29 (1994); y Rudd, *Immunity* 4 páginas 527-34 (1996)). La activación de los linfocitos T a través del CD28 disminuye el umbral de la activación por el antígeno y aumenta la magnitud y la duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están relacionados con aumentos en la transcripción de una serie de genes, incluida la interleucina-2 (IL2), un importante factor de crecimiento de linfocitos T (Fraser y col. *Science* 251(4991) páginas 313-16 (1991)).

La PI3K γ se ha identificado como mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad de JNK, y G beta-gamma son subunidades de proteínas G heterotriméricas (López-Illasaca y col. *J. Biol. Chem.* 273(5) páginas 2505-8 (1998)). Recientemente, (Laffargue y col. *Immunity* 16(3) páginas 441-51 (2002)) se ha descrito que la PI3K γ lleva las señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados a G(i) y es crucial para la función de los mastocitos, estímulos en el contexto de los leucocitos e inmunología, incluidos, por ejemplo, citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (*J. Cell Sci.* 114 (Pt 16) páginas 2903-10 (2001) por Lawlor y col.; Laffargue y col. (2002), anteriormente; y *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) páginas 203-13 (2002) por Stephens y col.).

Los inhibidores específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas valiosas para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (en adelante), se han usado ampliamente como inhibidores de la PI3-quinasa. Estos compuestos son inhibidores inespecíficos de la PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-quinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de CI_{50} de la wortmanina contra cada una de las diversas PI3-quinasas de clase I están en el intervalo de 1-10 nM. De igual forma, los valores de CI_{50} para LY294002 frente a estas PI3-quinasas es de aproximadamente 15-20 μ M (Fruman y col. *Ann. Rev. Biochem.* 67 páginas 481-507 (1998)), también 5-10 μ M en la proteína quinasa CK2 y alguna actividad inhibidora sobre fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de forma irreversible la actividad de la PI3K mediante la unión covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad de la PI3K por la wortmanina elimina la respuesta celular subsiguiente al factor extracelular. Por ejemplo, los neutrófilos responden a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) mediante estimulación de la PI3K y síntesis de $PtdIns(3, 4, 5)P_3$. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de los neutrófilos de microorganismos invasores. El tratamiento de los neutrófilos con wortmanina previene la respuesta de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 páginas 4960-64 (1994)). De hecho, estos experimentos con wortmanina, así como otras pruebas experimentales, muestran que la actividad de la PI3K en células de linaje hematopoyético, particularmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias sin memoria asociadas con la inflamación aguda y crónica.



LY294002



WORTMANINA

En base a estudios que usan wortmanina, existen pruebas de que la función de PI3-quinasa también es necesaria para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteína G (Thelen y col. (1994), anteriormente). Además, se ha demostrado que la wortmanina y el LY294002 bloquean la migración de los neutrófilos y la liberación de superóxido.

Actualmente se entiende bien que la alteración de regulación de los oncogenes y de los genes supresores tumorales contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo mediante el incremento del crecimiento y la proliferación celular o el aumento de la supervivencia celular. También se sabe que las vías de señalización mediadas por la familia de PI3K poseen un papel crucial en una serie de procesos celulares, entre los que se incluyen la proliferación y la supervivencia, y la alteración de la regulación de estas vías es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y de otras enfermedades (Katso y col. *Annual Rev. Cell Dev. Biol.* (2001) 17 páginas 615-675 y Foster y col. *J. Cell Science* (2003) 116(15) páginas 3037-3040). Las proteínas efectoras PI3K inician vías y redes de señalización mediante la translocación a la membrana plasmática a través de un dominio conservado de homología con pleckstrina (PH), que interacciona específicamente con $PtdIns(3,4,5)P_3$ (Vanhaesebroeck y col.

Annu. Rev. Biochem. (2001) 70 páginas 535-602). La señalización de las proteínas efectoras a través de PtdIns(3,4,5)P3 y los dominios PH incluyen aerina/treonina (Ser/Thr) quinasas, tirosina quinasas, Rac o Arf GEF (factores de intercambio del nucleótido de guanina) y Arf GAP (proteínas activadoras de GTPasa).

5 En los linfocitos B y T, las PI3K tienen un papel importante a través de la activación de la familia Tec de proteínas tirosina quinasas, que incluyen la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en los linfocitos B y la quinasa de linfocitos T inducible por interleucina-2 (ITK) en linfocitos T. Tras la activación de PI3K, BTK o ITK se translocan a la membrana plasmática, en la que son fosforiladas después por las Src quinasas. Una de las principales dianas de la ITK activada es la fosfolipasa C-gamma (PLC γ 1), que hidroliza PtdIns(4,5)P2 dando Ins(3,4,5)P3 e inicia un incremento intracelular de los niveles de calcio y del diacilglicerol (DAG), que puede activar las proteínas quinasas C en los
10 linfocitos T activados.

Al contrario que p110 α y p110 β de clase IA, p110 δ se expresa de un modo restringido en los tejidos. Su elevado nivel de expresión en linfocitos y tejidos linfoides sugiere un papel en la señalización mediada por PI3K en el sistema inmunológico. Ratones muertos defectivos en p110 δ quinasa también son viables y su fenotipo está restringido a los defectos en la señalización inmunitaria (Okkenhaug y col. Science 2002(297) páginas 1031-4). Estos ratones transgénicos han ofrecido conocimientos de la función de PI3K δ en la señalización de los linfocitos B y los linfocitos T. En particular, se requiere p110 δ para la formación de PtdIns(3,4,5)P3 posteriormente a la señalización de CD28 y/o el receptor de linfocitos T (TCR). Un efecto clave de la señalización de PI3K posteriormente al TCR es la activación de Akt, que fosforila los factores antiapoptóticos así como diversos factores de transcripción para la producción de citoquinas. Como consecuencia, los linfocitos T que inactivan p110 δ tienen defectos en la proliferación y la secreción de citoquinas por Th1 y Th2. La activación de los linfocitos T a través del CD28 disminuye el umbral de la activación del TCR por el antígeno e incrementa la magnitud y la duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están mediados por el aumento dependiente de PI3K δ en la transcripción de una serie de genes, incluido IL2, un importante factor de crecimiento de linfocitos T.

Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de PI3K proporcionen beneficio terapéutico a través de su papel en la modulación de las respuestas inflamatorias mediadas por linfocitos T asociadas con enfermedades respiratorias tales como asma, EPOC y fibrosis quística. Además, se ha indicado que las terapias dirigidas a linfocitos T pueden proporcionar propiedades ahorradoras de corticosteroides (Alexander y col. Lancet (1992) 339 p. 324-8), lo que sugiere que puede proporcionar una terapia útil bien solos o bien en combinación con glucocorticosteroides inhalados o de uso oral en enfermedades respiratorias. Un inhibidor de PI3K podría su usose también junto con otras terapias convencionales tales como los agonistas beta de acción prolongada (LABA) en asma.

En la vasculatura, la PI3K δ se expresa por células endoteliales y participa en el tráfico de neutrófilos modulando el estado proadhesivo de estas células en respuesta al TNF-alfa (Puri y col. Blood (2004) 103(9) páginas 3448-56). Se demuestra un papel para PI3K δ en la señalización inducida por TNF alfa de las células endoteliales por la inhibición farmacológica de la fosforilación de Akt y la actividad de PDK1. Además, la PI3K δ está implicada en la permeabilidad vascular y el edema tisular de las vías aéreas a través de la vía del VEGF (Lee y col. J. Allergy Clin. Immunol. (2006) 118(2) páginas 403-9). Estas observaciones sugieren beneficios adicionales para la inhibición de PI3K δ en asma mediante la reducción combinada de la extravasación leucocitaria y la permeabilidad vascular asociadas con asma. Además, la actividad de la PI3K δ se requiere para la función de los mastocitos tanto *in vitro* como *in vivo* (Ali y col. Nature (2004) 431 páginas 1007-11; y Ali y col. J. Immunol. (2008) 180(4) páginas 2538-44), lo que además sugiere que la inhibición de la PI3K debería ser de beneficio terapéutico para las indicaciones alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

El papel de la PI3K δ en la proliferación de linfocitos B, la secreción de anticuerpos, la señalización del antígeno de linfocitos B y del receptor de IL-4, la función de presentación de antígeno a los linfocitos B, también ha sido bien establecido, Okkenhaug y col. (2002), anteriormente; Al-Alwan y col. J. Immunol. (2007) 178(4) páginas 2328-35; y Bilancio y col. Blood (2006) 107(2) páginas 642-50) e indica un papel en enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Por lo tanto, los inhibidores de la PI3K pueden también ser beneficiosos para estas indicaciones.

La inhibición farmacológica de la PI3K δ inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos dependiente de fMLP sobre un sistema sesgado dependiente de la integrina de la matriz de agarosa recubierta con ICAM (Sadhu y col., J. Immunol. (2003) 170(5) páginas 2647-54.). La inhibición de la PI3K δ regula la activación, adhesión y migración de neutrófilos sin afectar a la fagocitosis mediada por neutrófilos y la actividad bactericida sobre Staphylococcus aureus (Sadhu y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. (2003) 308(4) páginas 764-9). En general, los datos sugieren que la inhibición de la PI3K δ no debería inhibir globalmente las funciones de los neutrófilos requeridas para la defensa inmunitaria innata. El papel de la PI3K δ en los neutrófilos ofrece un ámbito adicional para tratar enfermedades inflamatorias que implican remodelación tisular, tal como EPOC o artritis reumatoide.

Además, existen también pruebas evidentes de que las enzimas PI3K de clase la también contribuyen a la tumorigénesis en una amplia diversidad de cánceres humanos, bien directa o bien indirectamente (Vivanco y Sawyers, Nature Reviews Cancer (2002) 2(7) páginas 489-501). Por ejemplo, la inhibición de PI3K δ puede tener un papel terapéutico para el tratamiento de trastornos hematológicos malignos, tales como leucemia mieloide aguda (Billottet y col. Oncogene (2006) 25(50) páginas 6648-59). Además, las mutaciones activadores dentro de p110 α

(gen de PIK3CA) se han asociado con otros diversos tumores tales como los de colon y de mama y de pulmón (Samuels y col. Science (2004) 304(5670) página 554).

También se ha mostrado que la PI3K está implicada en el establecimiento de la sensibilización central en afecciones inflamatorias dolorosas (Pezet y col. The J. of Neuroscience (2008) 28 (16) páginas 4261-4270).

- 5 Se han realizado intentos de preparación de compuestos que inhiben la actividad de la PI3-quinasa y en la técnica se han divulgado una serie de dichos compuestos. No obstante, en vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por las PI3-quinasa, existe una necesidad continua de inhibidores de la PI3-quinasa, que se pueden su uso en el tratamiento de una diversidad de afecciones.

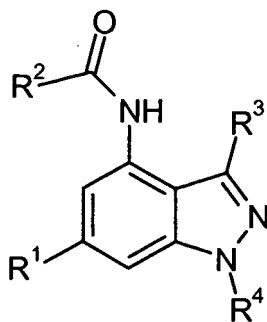
- 10 Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos que son inhibidores de la actividad de PI3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de la PI3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad de PI3-quinasa inadecuada, por ejemplo en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por mecanismos de la PI3-quinasa. Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, incluidas asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, incluidas la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias, incluidas la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluida la enfermedad intestinal inflamatoria; enfermedades cardiovasculares, incluidas la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor, incluidos el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

En una realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por las PI3-quinasa sobre otras quinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3-quinasa sobre proteínas quinasa dependientes de ADN (DNA-PK).

- 25 En una realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3K δ sobre otras PI3-quinasa. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3K δ sobre PI3K α y/o PI3K β .

Sumario de la invención

La invención se refiere a determinados compuestos nuevos. Específicamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



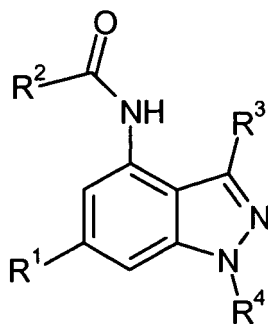
(I)

- 30 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen más adelante, y sus sales.

- Los compuestos son inhibidores de la actividad de PI3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de la PI3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad de PI3-quinasa inapropiada, tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En consecuencia, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere también a procedimientos de inhibición de la actividad PI3-quinasa y el tratamiento de trastornos asociados usando un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere también a procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención.

40 Descripción detallada de la invención

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



(I)

en la que

5 R^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halo, $-CN$, $-OR^{13}$ o $-NHSO_2R^{14}$; o fenilo fusionado a un heterociclilo de 5 miembros en el que el heterociclilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está sustituido con oxo;

10 R^2 es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor; alqueno C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; $-OR^5$; halo; $-COR^6$; $-CO_2R^7$; $-CONR^8R^9$; $-(CH_2)_mNR^{10}R^{11}$; $-CH(CH_3)NHCOfenilo$; $-NHSO_2R^{12}$; $-(CH_2)_nfenilo$; y heteroarilo de 5 miembros en el que el segundo heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} ;

15 R^3 es hidrógeno o flúor;

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 , R^7 , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 , R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ;

20 R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^8 y R^9 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno;

25 R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^{10} y R^{11} , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico en el que el heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; halo; oxo; fenilo opcionalmente sustituido con halo; piridilo; $-(CH_2)_pOR^{15}$; $-(CH_2)_qNR^{16}R^{17}$; $-COR^{18}$ y $-SO_2R^{19}$;

R^{14} es alquilo C_{1-6} o fenilo;

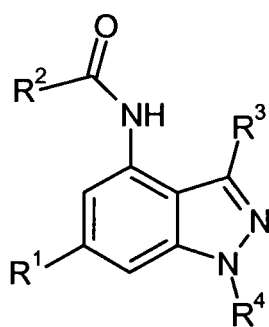
R^{15} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_rfenilo$;

30 R^{16} y R^{17} , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno; y

m , n , p , q , r son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

y sales de los mismos (en adelante en el presente documento "compuestos de la invención").

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IA)



(IA)

en la que

5 R^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halo o -CN; o fenilo fusionado a un heterociclilo de 5 miembros en el que el heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está sustituido con oxo;

10 R^2 es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor; alqueno C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; -OR⁵; halo; -COR⁶; -CO₂R⁷; -CONR⁸R⁹; -(CH₂)_mNR¹⁰R¹¹; -CH(CH₃)NHCOfenilo; -NHCO₂R¹²; -(CH₂)_nfenilo; y heteroarilo de 5 miembros en el que el segundo heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} ;

15 R^3 es hidrógeno o flúor;

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 , R^7 y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es alquilo C_{1-6} ;

20 R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^8 y R^9 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^{10} y R^{11} , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno; y

25 m y n son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

y sales de los mismos.

30 En una realización, R^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halo o -CN; o fenilo fusionado a un heterociclilo de 5 miembros en el que el heterociclilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está sustituido con oxo. En otra realización, R^1 es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halo o -CN. En otra realización, R^1 es heteroarilo bicíclico de 9 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno y está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} o halo. En otra realización, R^1 es un grupo indolilo opcionalmente sustituido con flúor. En otra realización, R^1 es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno y está sustituido opcionalmente con -NHSO₂R¹⁴. En otra realización, R^1 es indolilo opcionalmente sustituido con -NHSO₂R¹⁴.

40 En una realización, R^2 es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} y -(CH₂)_mNR¹⁰R¹¹. En una

- realización, R² es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_mNR¹⁰R¹¹. En otra realización, R² es tiazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, por ejemplo alquilo C₁₋₄ tal como metilo o isopropilo, y -(CH₂)_mNR¹⁰R¹¹.
- 5 En una realización, R³ es hidrógeno. En otra realización, R³ es flúor.
- En una realización, R⁴ es hidrógeno. En otra realización, R⁴ es metilo.
- En una realización, R⁵ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R⁶ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- 10 En una realización, R⁷ es alquilo C₁₋₄, tal como t-butilo.
- En una realización, R⁸ y R⁹, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno. En otra realización, R⁸ y R⁹, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando morfolinilo.
- 15 En una realización, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁰ y R¹¹, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno. En otra realización, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización, R¹⁰ y R¹¹, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contienen un átomo de oxígeno. En otra realización, R¹⁰ y R¹¹, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo. En una realización, R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆.
- 20 En una realización, R¹² es alquilo C₁₋₄, tal como t-butilo.
- 25 En una realización, R¹³ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R¹⁴ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo. En otra realización, R¹⁴ es fenilo.
- En una realización, R¹⁵ es -(CH₂)_qfenilo.
- 30 En una realización, R¹⁶ y R¹⁷, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un pirrolidinilo. En una realización, R¹⁶ y R¹⁷, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un morfolinilo.
- En una realización, m es 0. En otra realización, m es 1.
- En una realización, n es 0. En otra realización, n es 1.
- En una realización p es 0.
- En una realización, q es 1. En otra realización, q es 2.
- 35 En una realización, r es 1.
- Debe entenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritas anteriormente en el presente documento.
- Compuestos de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 177 y sus sales.
- En una realización, el compuesto de la invención es:
- 40 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 45 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(fenilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-3-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-2-furanocarboxamida;
 5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-tiofenocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 2-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-furanocarboxamida;
 1-etenil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-{1-[(fenilcarbonil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(trifluorometil)-2-furanocarboxamida;
 5-[(dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
 3-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 5-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-metil-2-tiofenocarboxamida;
 20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
 25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-isoxazolcarboxamida;
 4-[(dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
 35 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(1-piperidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
N-1*H*,1'*H*-5,6'-biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
2-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
1-(1,1-dimetiletil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
20 1-(difluorometil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
[4-({[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]amino}carbonil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo;
3-ciclopropil-4-({[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]amino}carbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
25 1-etil-4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-metiletil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
4-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
1-(2-fluoroetil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-(2-fluoroetil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
5-acetil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
35 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-bencimidazol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(2-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 5 *N*-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 4-cloro-1-etil-*N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
- 4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 3-(1,1-dimetiletil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 15 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 3-ciclopropil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(metiloxi)-3-tiofenecarboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 2-acetil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(5-isoquinolinil)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 30 *N*-[6-(4-isoquinolinil)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-3-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
- 35 *N*-[6-(1-benzofuran-2-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(6-ciano-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(6-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

- N*-[6-(1-benzofuran-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
5-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-4-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1-benzofuran-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5 *N*-[6-[2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-(1-metiletil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-(1-metiletil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
10 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-(1-metiletil)-*N*-[6-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
15 2-metil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
1,4-dimetil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1,4-dimetil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
1,4-dimetil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
20 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
25 *N*-[3-fluoro-6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-[(4,4-dimetil-1-piperidinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-[(3,3-dimetil-1-piperidinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
35 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[3-(3-piridinil)-1-pirrolidinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-((3-[(fenilmetil)oxi]-1-piperidinil)metil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[4-(1-etilpropil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[4-(4-ciclopentil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5 2-metil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-cloro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(6-(metiloxi)-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-ciano-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 2-(1-piperidinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-(6-[6-[(fenilsulfonil)amino]-1*H*-indol-4-il]-1*H*-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-(6-[6-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-4-il]-1*H*-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(7-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 15 2-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(6-oxa-9-azaespiro[4.5]dec-9-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5*H*)-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o
 25 una sal de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
 30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(fenilmetilil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 35 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-3-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-2-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-tiofenecarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5 2-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-furanocarboxamida;
1-etenil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-{1-[(fenilcarbonil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;
10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(trifluorometil)-2-furanocarboxamida;
5-[(dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
3-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
5-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-metil-2-tiofenecarboxamida;
15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
1-(1-metiletil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-isoxazolcarboxamida;
4-[(dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(1-piperidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
35 *N*-1*H*,1'*H*-5,6'-biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 2-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
 1-(1,1-dimetiletil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 15 1-(difluorometil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 [4-({[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]amino}carbonil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 3-ciclopropil-4-({[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]amino}carbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
 4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 20 1-etil-4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-metiletil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 4-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 1-(2-fluoroetil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-(2-fluoroetil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 5-acetil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-bencimidazol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 35 2-metil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(2-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

- N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-*N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
 4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 3-(1,1-dimetiletil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 10 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 3-ciclopropil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(metiloxi)-3-tiofenecarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 2-acetil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(5-isoquinolinil)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 25 *N*-[6-(4-isoquinolinil)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-3-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
 30 *N*-[6-(1-benzofuran-2-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-ciano-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(6-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1-benzofuran-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 5-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 35 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-4-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1-benzofuran-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-[2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;

- 1-(1-metiletil)-N-[6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 5 1-(1-metiletil)-N-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-N-[6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-1H,1'H-4,6'-biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 2-metil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 1,4-dimetil-N-[6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 1,4-dimetil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 1,4-dimetil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-1H,1'H-4,6'-biindazol-4'-il-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 15 4-cloro-1-etil-N-[6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-1H,1'H-4,6'-biindazol-4'-il-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-N-[6-(1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida; o
 20 una sal de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 25 N-1H,1'H-5,6'-biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[3-fluoro-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 30 N-[3-fluoro-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[6-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o
 35 una sal de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

N-[3-fluoro-6-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-(6-{6-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

5 una sal de los mismos.

Términos y definiciones

10 **“Alquilo”** se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembros. De forma similar, alquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes si se define de este modo en el presente documento. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo. En una realización, alquilo es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo o t-butilo. En otra realización, alquilo es metilo. En otra realización, alquilo es isopropilo.

15 **“Alquenilo”** se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene el número especificado de átomos miembros y al menos un enlace doble. Por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos miembros, por ejemplo de 2 a 4 átomos miembros. Los grupos alquenilo pueden ser lineales o ramificados. Alquenilo incluye etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexenilo y 1,1-dimetilbut-2-enilo. En una realización, alquenilo es etenilo.

20 **“Cicloalquilo”** se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. En una realización, los grupos cicloalquilo tienen 3 o 4 átomos miembros. En una realización, los grupos cicloalquilo tienen 5 o 6 átomos miembros. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, cicloalquilo es ciclopropilo.

25 **“Enantioméricamente enriquecido”** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior a cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior al 50 % de ee, superior al 75 % de ee y superior al 90 % de ee.

30 **“Exceso enantiomérico”** o **“ee”** es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado en forma de porcentaje. Como resultado, dado que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0 % de ee). No obstante, si un enantiómero se enriqueció de modo que constituye el 95 % del producto, el exceso enantiomérico sería del 90 % de ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, el 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, el 5 %).

“Enantioméricamente puro” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es el 99 % de ee o superior.

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

“Halo” se refiere al radical halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. En otra realización, el radical halógeno es flúor, cloro o bromo.

40 **“Heteroarilo”**, a menos que se defina de otro modo, se refiere a un grupo aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes si se define de este modo en el presente documento. Los grupos heteroarilo en el presente documento son sistemas de anillo monocíclicos o son sistemas de anillo bicíclicos fusionados. Los anillos de heteroarilo monocíclicos tienen 5 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclico tienen 9 o 10 átomos miembros. Heteroarilo monocíclico incluye pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, triazolilo y tiadiazolilo. En una realización, heteroarilo monocíclico es pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo y tiadiazolilo. En otra realización, heteroarilo monocíclico es pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo. Heteroarilo bicíclico incluye indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indazolilo, purínilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, quinolilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, benzopirranilo, benzoxazolilo, furopiridinilo y naftiridinilo. En una realización, heteroarilo bicíclico es indolilo, benzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo o isoquinolinilo. En otra realización, heteroarilo bicíclico es indolilo, indazolilo o pirrolopiridinilo.

“Heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

“**Heterociclilo**”, a menos que se defina de otro modo, se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene 1 o 2 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. No obstante, los anillos de heterociclilo no son aromáticos. En determinadas realizaciones, heterociclilo está saturado. En otras realizaciones, heterociclilo es insaturado, pero no aromático. Los grupos heterociclilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterociclilo, en el presente documento, son sistemas de anillo monocíclicos que tienen 5, 6 o 7 átomos miembros. En una realización, los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas de anillo monocíclicos que tienen 5 o 6 átomos miembros. En una realización, los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas de anillo monocíclicos que tienen 7 átomos miembros. Los grupos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes si se define de este modo en el presente documento. Heterociclilo monocíclico incluye pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, hexahidro-1H-azepinilo y tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilo. En una realización, heterociclilo monocíclico incluye pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. En una realización, heterociclilo es pirrolidinilo. En una realización, heterociclilo es piperidinilo. En otra realización, heterociclilo es morfolinilo. En una realización, los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas bicíclicos que tienen 10 átomos miembros. Los grupos heterociclilo bicíclicos incluyen aquellos anillos en los que un heterociclilo monocíclico y un cicloalquilo monocíclico u otro heterociclilo monocíclico están enlazados formando un sistema de anillos bicíclico condensado o espiro. Heterociclilo bicíclico incluye octahidro-4H-1,4-benzoxazinilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo y 6-oxa-9-azaespiro[4.5]dec-9-ilo.

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

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como heteroarilo, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes si se ha definido de este modo en el presente documento.

"Sustituido" en referencia a un grupo indica que se reemplaza un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo miembro dentro de un grupo. Debe entenderse que el término “sustituido” incluye la condición implícita de que dicha sustitución es conforme a la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución tiene como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no sufre de forma espontánea transformación mediante, por ejemplo, reordenamiento, ciclación o eliminación). En determinadas realizaciones, un único átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre que dicha sustitución se realice de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En el presente documento se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, proporcional a una razonable relación de beneficios/riesgos.

Como se usan en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consecuentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar restos de aminoácidos, que se asume que están en la configuración L, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria se pueden su uso las abreviaturas siguientes:

| | | |
|----|--------|--|
| 45 | DCM | diclorometano |
| | DIPEA | N,N-diisopropiletilamina |
| | DME | dimetoxietano |
| | DMF | N,N-dimetilformamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| 50 | EtOAc | acetato de etilo |
| | g | gramos |
| | h o hr | hora(s) |
| | HATU | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| | HPLC | cromatografía líquida de alta resolución |

| | | |
|----|------------------------------------|--|
| | I | litros |
| | CL/EM | cromatografía líquida-espectrometría de masas |
| | mg | miligramos |
| | ml o mL | mililitros |
| 5 | μl | microlitros |
| | M | molar |
| | MDPA | HPLC preparativa automática dirigida por masa |
| | MeCN | acetonitrilo |
| | MeOH | metanol |
| 10 | mmol | milimoles |
| | min | minutos |
| | pf | punto de fusión |
| | Pd(dppf)Cl ₂ | [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) |
| | Pd(PPh ₃) ₄ | tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) |
| 15 | Tr o T _r | tiempo de retención |
| | TA | temperatura ambiente |
| | SPE | extracción en fase sólida |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |

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

Incluidos dentro del ámbito de los “compuestos de la invención” están todos los solvatos (incluidos los hidratos), complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

25 Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora en la red cristalina es agua se denominan normalmente “hidratos”. Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos esos solvatos.

35 El experto apreciará además que determinados compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluidos los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad para existir en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas normalmente se conocen como “polimorfos”. La invención incluye todos esos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en su empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como la forma, la densidad, la dureza, la deformabilidad, la estabilidad y las propiedades de disolución. Normalmente, los polimorfos exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción en polvo de rayos X, que se pueden su uso para su identificación. El experto apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, mediante cambio o ajuste de las condiciones o reactivos de reacción, usados en la preparación o recristalización del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden tener como resultado polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir de forma espontánea en otro polimorfo en determinadas condiciones.

45 La invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) y sus sales, excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Ejemplos de

isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

5 Los compuestos según la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominado centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir en forma de enantiómeros individuales, diaestereómeros u otras formas estereoisoméricas, o en forma de sus mezclas. Los centros quirales, tales como los átomos de carbono quirales, pueden también estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, se pretende que la estructura abarque cualquier estereoisómero y todas sus mezclas. Por lo tanto, los compuestos según la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden su usose como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

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

20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden también contener centros de asimetría geométrica. Cuando la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, no se especifica, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico cis, y todas sus mezclas. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están incluidas en la fórmula (I) bien existan dichos tautómeros en equilibrio o bien predominantemente en una forma.

25 Debe entenderse que todas las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos abarcan los compuestos de fórmula (I) como ácidos libres o bases libres, o como sales de los mismos, por ejemplo en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma del ácido libre o de la base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sus sales. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 El experto apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I). De hecho, en determinadas realizaciones de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I) pueden ser preferentes a la base libre o al ácido libre respectivos porque dichas sales pueden impartir mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando, por lo tanto, la formulación en una forma de dosificación. En consecuencia, la invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o mediante reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

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

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

50 En determinadas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos

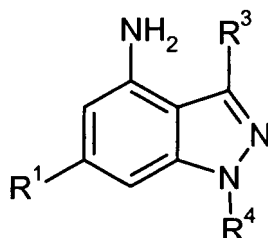
orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato.

10 Preparación de compuestos

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, incluida la química estándar. Toda variable previamente definida continuará teniendo los significados previamente definidos a menos que se indique lo contrario. Más adelante se indican procedimientos sintéticos generales ilustrativos y, después, se preparan compuestos específicos de la invención en la sección Ejemplos.

15 Procedimiento a

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, o sus sales, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II)

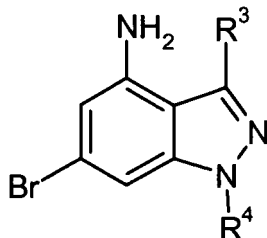


(II)

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

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

Los compuestos de fórmula (II) en la que R^1 y R^4 son tal como se han definido anteriormente y R^3 es H, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (III) (que está disponible comercialmente)

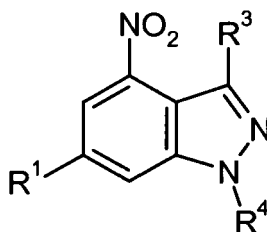


(III)

en la que R^3 es H y R^4 es tal como se ha definido anteriormente, mediante tratamiento con un ácido borónico o éster boronato adecuado tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (disponible comercialmente), en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como

carbonato de sodio, y a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 115 °C. Alternativamente, este proceso puede llevarse a cabo con radiación de microondas, a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 150 °C.

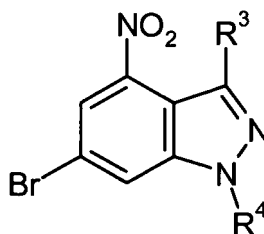
- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (II), en la que R¹, R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV)



(IV)

- 10 en la que R¹ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, mediante (i) hidrogenación, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C, o (ii) mediante hidrogenación en un Thales H-Cube[®], en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, a una temperatura adecuada tal como 20-40 °C, por ejemplo aproximadamente 30 °C, y a una presión adecuada tal como 100-5000 kPa, por ejemplo, aproximadamente 3000 kPa.

- 15 Los compuestos de fórmula (IV) en la que R¹ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente y R³ es H, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (V) (que está disponible comercialmente)

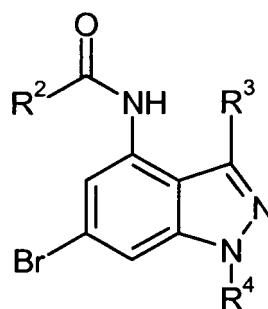


(V)

- 20 en la que R³ es H y R⁴ es tal como se ha descrito anteriormente, mediante tratamiento con un ácido borónico o éster boronato adecuado tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (disponible comercialmente), en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de sodio, y a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 115 °C. Alternativamente, este proceso puede llevarse a cabo con radiación de microondas, a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 150 °C.

Procedimiento b

- 25 Los compuestos de fórmula (I), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, y sus sales, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI)



(VI)

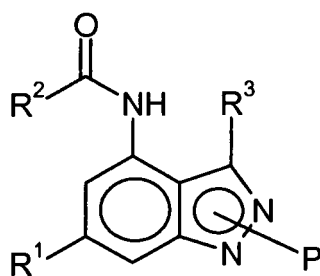
5 en la que R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, mediante un procedimiento que comprende tratamiento con un ácido borónico adecuado tal como ácido (2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)borónico (disponible comercialmente), con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como cloro(di-2-norbornilfosfina)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II), en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como fosfato de tripotasio y a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo o aproximadamente 120 °C.

10 Alternativamente, el procedimiento b se puede llevar a cabo mediante tratamiento de compuestos de fórmula (VI) en la que R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, con un éster borónico adecuado tal como bis(pinacolato)diboro (disponible comercialmente), con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilacetamida, en presencia de una base adecuada tal como acetato de potasio, y a una temperatura adecuada tal como 60-150 °C, por ejemplo aproximadamente 80 °C y después mediante el tratamiento con un haluro adecuado tal como 5-bromo-1*H*-pirazo[3,4-*b*]piridina (disponible comercialmente), con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato de sodio, y a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 150 °C.

20 Los compuestos de fórmula (VI), en la que R^2 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (III) tal como se ha descrito anteriormente, mediante tratamiento bien con (i) un ácido adecuado de fórmula $R^2\text{COOH}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente o (ii) mediante tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula $R^2\text{COCl}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitación en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (disponible comercialmente), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Alternativamente, (ii) puede llevarse a cabo mediante acilación con un agente acilante tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

30 Procedimiento c

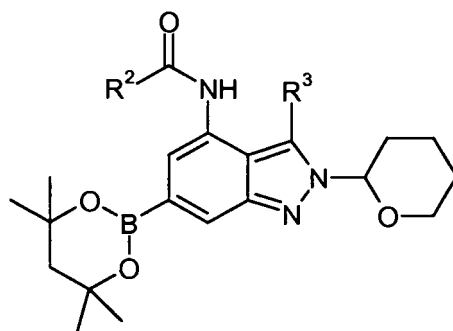
35 Compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente y R^4 es hidrógeno, y sales del mismo, también pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende la desprotección de derivados protegidos adecuadamente de compuestos de fórmula (Ia) en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente. Ejemplos de grupos protectores adecuados y los medios de su eliminación pueden encontrarse en T. W. Greene y P. G. M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ª ed., J. Wiley and Sons, 1999).



(Ia)

Como ejemplo de esto, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (Ia) en la que el nitrógeno de anillo del indazol está protegido, tal como, por ejemplo, con 2-tetrahidropiraniolo, en condiciones de desprotección apropiadas, tal como tratamiento con un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético.

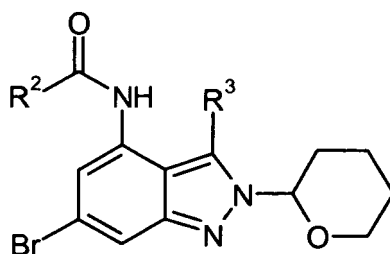
- 5 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente y P es 2-tetrahidropiraniolo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII)



(VII)

- 10 en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, mediante tratamiento con un haluro adecuado tal como 4-bromo-1-H-pirrolo[2,3-c]piridina, con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1*R*,4*S*)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (1:1), en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como fosfato de tripotasio, y a una temperatura adecuada, tal como entre 80-150 °C, por ejemplo aproximadamente 120 °C.

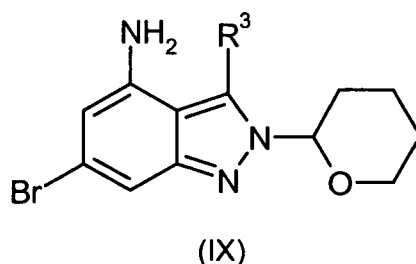
- 15 Los compuestos de fórmula (VII) en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII)



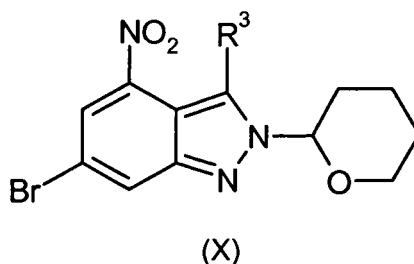
(VIII)

- 20 en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, mediante tratamiento con un boronato adecuado tal como 4,4,4',4',6,6,6',6'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (disponible comercialmente), con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base tal como acetato de potasio, y a una temperatura adecuada tal como entre 60-120 °C, por ejemplo aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de fórmula (VIII), en los que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX)



- 5 en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, mediante tratamiento bien con (i) un ácido adecuado de fórmula $R^2\text{COOH}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente o bien (ii) mediante tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula $R^2\text{COCl}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitación de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (disponible comercialmente), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Alternativamente, (ii) puede llevarse a cabo mediante acilación con un agente acilante tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.
- 10
- 15 Los compuestos de fórmula (IX) en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X)



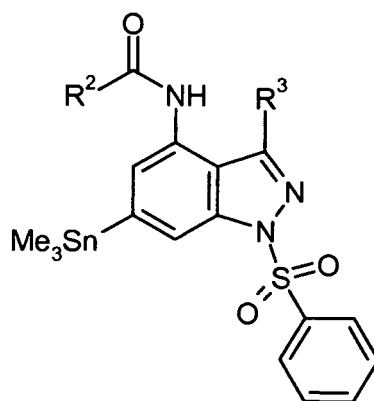
- 20 en la que R^3 es tal como se ha descrito anteriormente, mediante reducción en condiciones adecuadas, tal como con limaduras de hierro y cloruro de amonio, en un disolvente adecuado tal como etanol y agua, y a una temperatura adecuada tal como entre 60-100 °C, por ejemplo aproximadamente 80 °C.
- Los compuestos de fórmula (X) en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (V) tal como se ha descrito anteriormente, mediante tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano, con un catalizador ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético, y a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo.

25 Procedimiento d

- Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente y R^4 es hidrógeno, y sales de los mismos, también pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende la desprotección de derivados protegidos adecuadamente de compuestos de fórmula (Ia) tal como se ha descrito anteriormente. Ejemplos de grupos de protección adecuados y los medios de su eliminación pueden encontrarse en T. W. Greene y P. G. M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ª ed., J. Wiley and Sons, 1999).
- 30

Como ejemplo adicional de esto, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (Ia) en la que el nitrógeno de anillo del indazol está protegido (P), tal como, por ejemplo, con 1-fenilsulfonylo, en condiciones de desprotección apropiadas, tal como tratamiento con una base, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso.

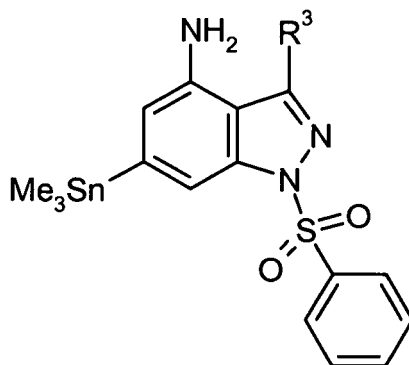
- 35 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI)



(XI)

5 en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, mediante tratamiento con un haluro adecuado tal como 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, y a una temperatura adecuada tal como 80-150 °C, por ejemplo aproximadamente 120 °C.

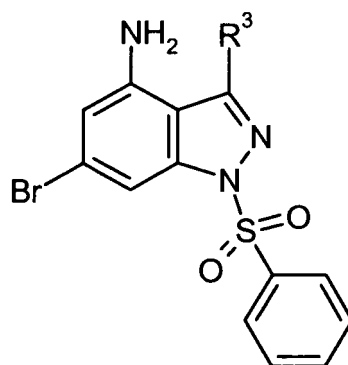
Los compuestos de fórmula (XI), en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII)



(XII)

10 en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, mediante (i) tratamiento con un ácido de fórmula $R^2\text{COOH}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente o bien (ii) mediante tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula $R^2\text{COCl}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitación en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C, en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Alternativamente, (ii) puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un agente acilante tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

20 Los compuestos de fórmula (XII), en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII)

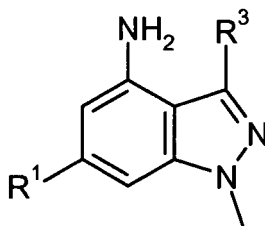


(XIII)

5 en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, mediante tratamiento con un estano adecuado, tal como hexametildiestanano, con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado tal como tolueno, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, y a una temperatura adecuada tal como de 80-150 °C, por ejemplo aproximadamente 120 °C.

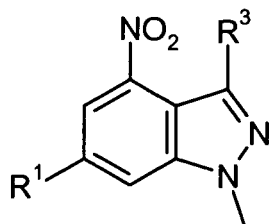
Procedimiento e

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, y R^4 es metilo, y sus sales, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIV)



(XIV)

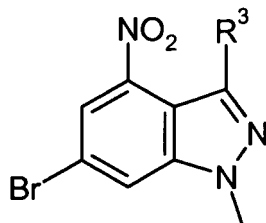
- 10 en la que R^1 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, mediante un procedimiento que comprende (i) tratamiento con un ácido de fórmula $R^2\text{COOH}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente o (ii) tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula $R^2\text{COCl}$, en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitación en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C, en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Alternativamente, (ii) puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un agente acilante tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.
- 20 Los compuestos de fórmula (XIV), en la que R^1 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV)



(XV)

en la que R^1 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, mediante hidrogenación, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

- 5 Los compuestos de fórmula (XV), en la que R^1 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVI)



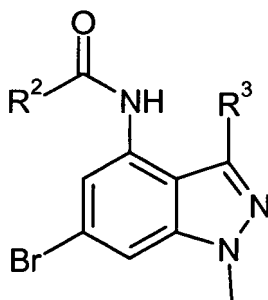
(XVI)

- 10 en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, mediante tratamiento con un ácido borónico o éster boronato adecuado tal como ácido 1-indol-4-ilborónico (disponible comercialmente), con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio, en un disolvente adecuado tal como propan-2-ol, en presencia de una base adecuada tal como hidrogenocarbonato de sodio, y a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 150 °C.

- 15 Los compuestos de fórmula (XVI), en la que R^3 es tal como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (V) tal como se ha descrito anteriormente, mediante tratamiento con un agente alquilante tal como yodometano, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, y a una temperatura adecuada tal como entre -10-20 °C, por ejemplo aproximadamente 0 °C.

Procedimiento f

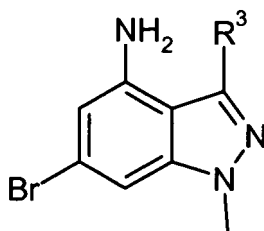
- 20 Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, y R^4 es metilo, y sus sales, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XVII)



(XVII)

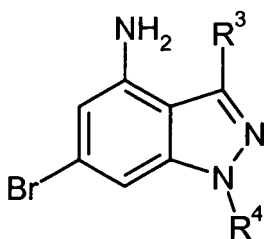
- 5 en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, mediante un procedimiento que comprende el tratamiento con un ácido borónico o éster boronato adecuado tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (disponible comercialmente), en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de sodio, y a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 150 °C.

Los compuestos de fórmula (XVII), en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIII)



(XVIII)

- 10 en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, mediante (i) tratamiento con un ácido de fórmula R^2COOH , en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente o bien (ii) mediante tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula R^2COCl , en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitación en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C, en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Alternativamente, (ii) puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un agente acilante tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.
- 15
- 20 Los compuestos de fórmula (XVIII), en la que R^3 es tal como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (XIX) (que está disponible comercialmente)

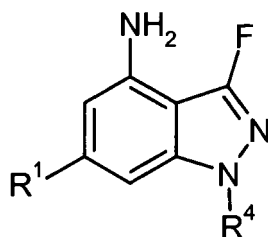


(XIX)

- 25 en la que R^3 y R^4 son H, mediante tratamiento con un agente alquilante adecuado tal como yodometano, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, y a una temperatura adecuada tal como entre -10-20 °C, por ejemplo aproximadamente 0 °C.

Procedimiento g

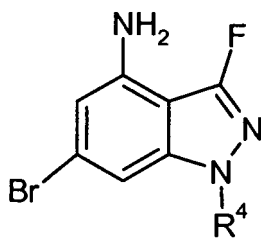
Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, y R^3 es F, y sus sales, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XX)



(XX)

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

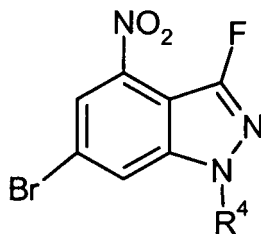
Los compuestos de fórmula (XX), en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXI)



(XXI)

15 en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, mediante tratamiento con un ácido borónico o éster boronato adecuado tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (disponible comercialmente), con radiación de microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio, en un disolvente adecuado tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de sodio, y a una temperatura adecuada tal como 60-200 °C, por ejemplo aproximadamente 150 °C.

Los compuestos de fórmula (XXI), en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII)



(XXII)

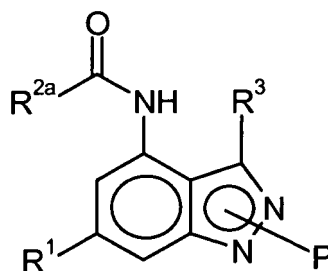
25 en la que R^4 es tal como se ha descrito anteriormente, mediante tratamiento con un agente reductor adecuado tal como ditionito de sodio, en un disolvente adecuado tal como metanol, a una temperatura adecuada tal como entre 0-50 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

Los compuestos de fórmula (XXII) en la que R^4 es H, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (V) tal

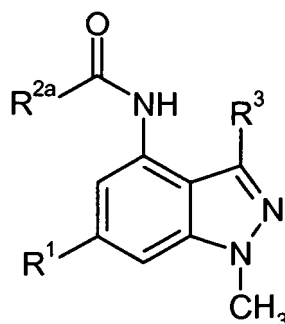
como se ha descrito anteriormente (que está disponible comercialmente), mediante tratamiento con un agente fluorante adecuado tal como 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (disponible comercialmente), con radiación de microondas, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y ácido acético, y a una temperatura adecuada tal como entre 80-180 °C, por ejemplo 150 °C.

5 Procedimiento h

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente y R^{2a} es un heteroarilo de 5 miembros en los que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_mNR^{10}R^{11}$, y sus sales, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIII A) o (XXIII B)



(XXIII A)

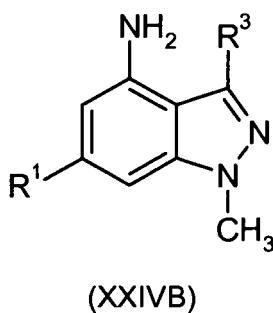
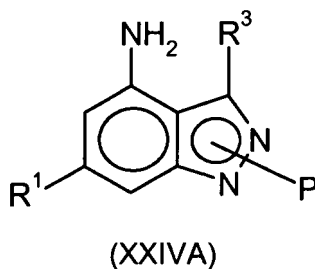


(XXIII B)

10 en las que R^1 y R^3 son tal como se ha definido anteriormente y R^{2a} es un heteroarilo de 5 miembros en los que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_mX$, en la que X es un grupo saliente, por ejemplo Cl, y en la que P es un grupo protector, por ejemplo bencenosulfonilo, mediante un procedimiento que comprende un
15 tratamiento con una amina de fórmula $NHR^{10}R^{11}$ en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, un agente de activación adecuado tal como yoduro de sodio y en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, calentando a una temperatura adecuada tal como 20 °C-120 °C, por ejemplo aproximadamente 70 °C.

20 Tal como apreciará el experto, en el compuesto de fórmula (XXIII A), el grupo protector P puede estar en la posición 1 o 2 del indazol. Después de la reacción con la amina, el grupo protector P puede eliminarse mediante desprotección en condiciones apropiadas.

25 Los compuestos de fórmula (XXIII A) y (XXIII B) en las que R^1 y R^3 son tal como se han definido anteriormente y R^{2a} es un heteroarilo de 5 miembros en los que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_mX$, en la que X es un grupo saliente, por ejemplo Cl, y en la que P es un grupo protector, por ejemplo bencenosulfonilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV A) y (XXIV B)

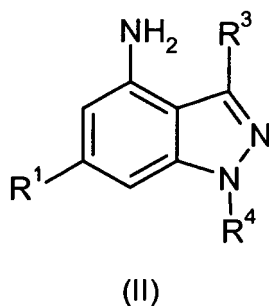


5 en las que R^1 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, mediante un procedimiento que comprende un tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula $R^{2a}COCl$, en la que R^{2a} es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base adecuada tal como piridina, en un disolvente adecuado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

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

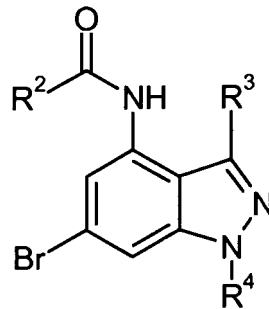
Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la invención, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



15 en la que R^1 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, con (i) un ácido de fórmula R^2COOH , en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente, o (ii) un cloruro de ácido de fórmula R^2COCl , en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente.

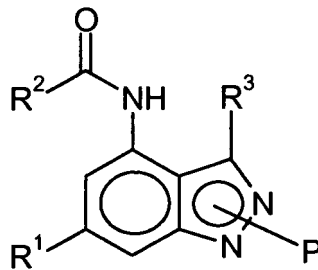
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que R², R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente, con un ácido borónico adecuado;

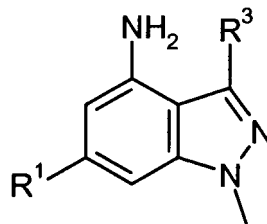
c) desprotección de un derivado protegido adecuadamente de un compuesto de fórmula (1a)



(1a)

5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se han definido anteriormente;

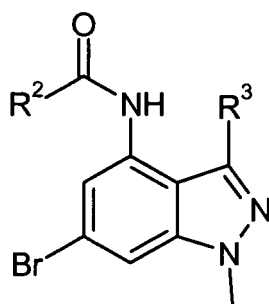
d) para un compuesto de fórmula (I), en la que R¹, R² y R³ son tal como se han definido anteriormente, o su sal, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

10 en la que R¹ y R³ son tal como se han definido anteriormente, con (i) un ácido de fórmula R²COOH, en la que R² es tal como se ha definido anteriormente, o (ii) un cloruro de ácido de fórmula R²COCl, en la que R² es tal como se ha definido anteriormente.

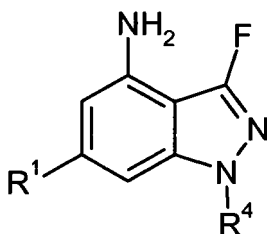
e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

en la que R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente, con un ácido borónico adecuado;

d) para un compuesto de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y R^4 son tal como se han definido anteriormente y R^3 es F, o una sal del mismo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX)



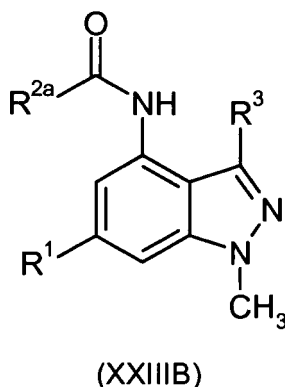
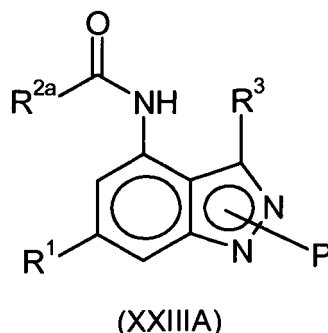
(XX)

5

en la que R^1 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, con (i) un ácido de fórmula R^2COOH , en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente, o (ii) un cloruro de ácido de fórmula R^2COCl , en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente; o

10

g) para un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 , R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente y R^2 es un heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_mNR^{10}R^{11}$, y sus sales, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII A) o (XXIII B)



5 en las que R^1 y R^3 son tal como se han definido anteriormente y R^{2a} es un heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_mX$, en la que X es un grupo saliente y en las que P es un grupo protector, con una amina de fórmula $NHR^{10}R^{11}$ y después, cuando sea necesario, desproteger.

Procedimientos de uso

10 Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de PI3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de la PI3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los que la patología subyacente es atribuible (al menos en parte) a una actividad de PI3-quinasa inadecuada, tal como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "Actividad inadecuada de PI3-quinasa" se refiere a cualquier actividad de PI3-quinasa que se desvía de la actividad de PI3-quinasa normal esperada en un paciente concreto. La actividad inadecuada de PI3-quinasa puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad o una aberración en la adecuación temporal y/o el control de la actividad de PI3-quinasa. Tal actividad inadecuada puede ser consecuencia de, por ejemplo, sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa que conduce a una activación inadecuada o incontrolada. En consecuencia, en otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos de tratamiento de dichos trastornos.

15 Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, incluidas asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, incluidas la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias, incluidas la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluida la enfermedad intestinal inflamatoria; enfermedades cardiovasculares, incluidas la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor, incluidos el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo),
25 neuralgia del trigémino y dolor central.

30 Los procedimientos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente con necesidad de ello. Realizaciones individuales de la invención incluyen procedimientos para tratar uno cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente con necesidad de ello.

Como se usa en el presente documento, "tratar", en referencia a un trastorno, significa: (1) aliviar o prevenir el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce o responsable del trastorno o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del

trastorno, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con el trastorno, o (4) ralentizar la progresión del trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

5 Como se ha indicado anteriormente, "tratamiento" de un trastorno incluye la prevención del trastorno. El experto apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un trastorno o manifestación biológica del mismo o para retrasar el inicio de dicho trastorno o manifestación biológica del mismo.

10 Como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una proporción beneficios/riesgos razonable) dentro del ámbito del juicio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto concreto escogido (por ejemplo, considerar la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración escogida; el trastorno que se está tratando; la gravedad del trastorno que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y la condición física del paciente que se está tratando; la historia clínica del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, que, no obstante, un experto podrá determinar de forma rutinaria.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano (incluidos adultos y niños) o a otro animal. En una realización, "paciente" se refiere a un ser humano.

20 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluida la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica y administración rectal. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas a la enteral o la transdérmica, y normalmente se realiza mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, además de la administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalada a través de la boca o a través de las vías nasales. En una realización, los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse por vía oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse mediante inhalación. En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por vía intranasal. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran mediante inhalación.

35 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que una serie de dosis se administran a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. En una realización, una dosis se administra una vez al día. En otra realización, una dosis se administra dos veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcanza el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable dependen de las propiedades farmacocinéticas de dicho compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinadas por el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración de administración de dichos regímenes, para un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependen del trastorno que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando; la edad y la condición física del paciente que se está tratando; el historial clínico del paciente que se va a tratar; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto. Además, los expertos entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes según la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el transcurso del tiempo a medida que un paciente individual necesita un cambio.

50 Las dosificaciones diarias típicas pueden variar en función de la vía de administración concreta escogida. Las dosificaciones diarias típicas para administración oral varían de 0,001 mg a 50 mg por kg de peso corporal total, por ejemplo de 1 mg a 10 mg por kg de peso corporal total. Por ejemplo, las dosificaciones diarias para administración oral pueden ser de 0,5 mg a 2 g por paciente, tal como de 10 mg a 1 g por paciente.

55 Además, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de profármacos. Tal como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (I) es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, libera, eventualmente, el compuesto de fórmula (I) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (I) como profármaco puede permitir al experto realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio de la actividad del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad observada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son química o enzimáticamente escindibles *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres,

60

carbonatos y carbamatos, son bien conocidas para los expertos en la técnica.

Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento de tratar un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3-quinasa, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente con necesidad de ello.

- 5 En una realización, el trastorno mediado por la actividad inapropiada de PI3-quinasa se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias (incluidas asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)); enfermedades alérgicas (incluidas la rinitis alérgica y la dermatitis atópica); enfermedades autoinmunitarias (incluidas la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple); trastornos inflamatorios (incluida la enfermedad intestinal inflamatoria); enfermedades cardiovasculares (incluidas la trombosis y la aterosclerosis); neoplasias hematológicas;
- 10 fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del espermatozoide; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor (incluidos el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central).
- 15 En una realización, el trastorno mediado por una actividad inadecuada de la PI3-quinasa es una enfermedad respiratoria. En otra realización, el trastorno mediado por una actividad inadecuada de la PI3-quinasa es asma. En otra realización, el trastorno mediado por una actividad inadecuada de la PI3-quinasa es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una realización, el trastorno mediado por una actividad inadecuada de la PI3-quinasa es dolor.

- 20 En una realización, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica. En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3-quinasa. En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el
- 25 tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3-quinasa.

Composiciones

- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. En consecuencia, en otro
- 30 aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de granel, de las que se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, después, administrarla al paciente con, por ejemplo, polvos o jarabes. Como alternativa, las
- 35 composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente diferenciada contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente pueden contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, o de 1 mg a 700 mg o de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40

- Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcla, de modo que dichas interacciones reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o
- 45 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administra a un paciente, y se evitarían las interacciones que se producirían en composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada excipiente debe ser farmacéuticamente aceptable, por ejemplo con la pureza suficientemente alta.

- Normalmente, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán en una forma de dosificación adaptada para la
- 50 administración al paciente mediante la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sellos y obleas; (2) administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstituir; (3) administración transdérmica, tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como aerosoles, soluciones y polvos secos; y (6) administración tópica, tales como cremas, ungüentos, lociones,
- 55 soluciones, pastas, atomizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán en función de la forma de dosificación concreta escogida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden escogerse para una función concreta para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes.

5 Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar el transporte del compuesto o compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables una vez que se han administrado al paciente de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes de enmascaramiento de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglutinantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensoactivos y agentes tampón. El experto apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas en función de la cantidad del excipiente que está presente en la formulación y de que otros excipientes están presentes en la formulación.

15 Los expertos poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para su uso en la invención. Además, existe una serie de recursos disponibles que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Entre los ejemplos se incluyen el Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y el The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos de uso habitual en la técnica se describen en el Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

25 En consecuencia, en otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende mezclar los ingredientes. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse mediante, por ejemplo, mezclado a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

30 En una realización, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables se formularán para administrar por vía oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables se formularán para administrarlos inhalados. En otra realización, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables se formularán para administrar por vía intranasal. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables se formularán para administrarlos inhalados.

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

40 Cuando sea apropiado, se pueden encapsular las formulaciones de dosificación unitaria para administración. La composición también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en forma de partículas en polímeros, cera o similares.

45 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden acoplarse también con polímeros solubles como vehículos de fármacos objetivo. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol o poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un

fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxitbutírico, poliolefinas, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles anfipáticos o reticulados.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación líquida de uso oral. Los líquidos de uso oral, tales como soluciones, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de monodosis de modo que una cantidad
 10 dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los jarabes se pueden preparar mediante disolución del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante dispersión del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo
 15 no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isosteárilicos etoxilados y éteres de polioxietileno-sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para administrar a un paciente mediante inhalación, por ejemplo en forma de una composición en polvo seco, en un aerosol, en una suspensión, o
 15 en una solución. Preferentemente, la invención se refiere también a composiciones en polvo adaptadas para inhalación que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Normalmente, las composiciones en polvo seco para la administración al pulmón mediante inhalación comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en forma de polvos finamente divididos. Los
 20 expertos en la técnica conocen los excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos e incluyen lactosa, almidón, manitol y mono-, di- y polisacáridos. El polvo finamente dividido puede prepararse mediante, por ejemplo, micronización y molido. Generalmente, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se puede definir por un valor de D_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

25 El polvo seco se puede administrar al paciente mediante un inhalador en polvo seco con depósito (RDPI) que tiene un depósito adecuado para almacenar múltiples dosis (dosis no medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Normalmente, los RDPI incluyen un medio para medir cada dosis de medicamento del depósito hasta una posición de liberación. Por ejemplo, el medio de medición puede comprender una taza de medición, que se puede mover desde una primera posición en la que la taza puede llenarse con el medicamento desde el depósito hasta una
 30 segunda posición, en la que la dosis medida de medicamento queda disponible para su inhalación por el paciente.

Como alternativa, el polvo seco se puede presentar en cápsulas (por ejemplo, gelatina o plástico), cartuchos o envases blíster, para su uso en un inhalador de polvo seco de múltiples dosis (MDPI). Los MDPI son inhaladores en los que el medicamento está dentro de un envase de múltiples dosis que contienen (o, de otro modo, que portan)
 35 múltiples dosis definidas (o partes de las mismas) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta en forma de envase blíster, este comprende múltiples cavidades para contener el medicamento en forma de polvo seco. Normalmente, las cavidades del envase blíster se disponen de forma regular para una fácil liberación del medicamento desde las mismas. Por ejemplo, las cavidades del envase blíster se pueden disponer de un modo generalmente circular en un envase blíster en forma de disco, o las cavidades pueden tener forma alargada que comprenden, por ejemplo, una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho o cavidad del envase blíster puede contener,
 40 por ejemplo, entre 20 μg -10 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los aerosoles pueden formarse mediante suspensión o disolución de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un propulsor licuado. Entre los propulsores adecuados se incluyen halocarbonos, hidrocarbonos y otros gases licuados. Entre los propulsores representativos se incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Normalmente, los aerosoles que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable se administrarán a un paciente a través de un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos son bien conocidos para los expertos en la técnica.

50 El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales de uso habitual con los MDI, tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar el funcionamiento de la válvula, para mejorar la solubilidad o para mejorar el gusto.

Por lo tanto, como otro aspecto de la invención se proporciona una formulación en aerosol farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, como propulsor, un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

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

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

Pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador de, por ejemplo, gelatina, de modo que contengan una mezcla en polvo para la inhalación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. Generalmente, cada cápsula o cartucho puede contener de 20 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, puede presentarse sin excipientes como, por ejemplo, lactosa.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable en las composiciones de uso local según la invención depende del tipo exacto de formulación que se debe preparar, pero, generalmente, estará dentro del intervalo de 0,001 a 10 % en peso. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada estará dentro del intervalo de 0,005 a 1 %, por ejemplo de 0,01 a 0,5 %. No obstante, en polvos para inhalación o insuflación, la proporción usada estará, normalmente, dentro del intervalo de 0,1 a 5 %.

Las formulaciones en aerosol se disponen preferentemente de modo que cada dosis medida o cada bocanada de aerosol contenga de 20 µg a 10 mg, preferentemente de 20 µg a 2000 µg, más preferentemente de 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I). Se puede administrar una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrándose, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferentemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida administrada mediante cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador será generalmente el doble que la administrada con formulaciones en aerosol.

En el caso de las formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco en partículas (por ejemplo, micronizado) debería ser tal que permita la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones tras la administración de la formulación en aerosol y, por lo tanto, será inferior a 100 micrómetros, deseablemente inferior a 20 micrómetros y, en particular, estará en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, tal como de 1 a 5 micrómetros, más preferentemente de 2 a 3 micrómetros.

Las formulaciones de la invención se pueden preparar mediante dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el propulsor seleccionado en un envase adecuado con la ayuda de, por ejemplo, sonicación o un mezclador de alta cizalladura. Deseablemente, el procedimiento se lleva a cabo en condiciones controladas de humedad.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención se pueden determinar mediante bien técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante ensayo HPLC, por ejemplo después de un almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física pueden obtenerse mediante otras técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, prueba de fugas, ensayo de liberación de válvulas (peso medio de la descarga por pulsación), mediante el ensayo de la reproducibilidad de la dosis (ingrediente activo por pulsación) y análisis de distribución de pulverización.

La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión según la invención puede medirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo midiendo la distribución del tamaño por floculación usando un instrumento de retrodispersión lumínica o midiendo la distribución del tamaño de la partícula mediante impacto por cascada o a través del procedimiento analítico "TWIN IMPINGER". Tal como se usa en el presente documento, la referencia al ensayo "twin impinger" significa "Determinación del depósito de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando el aparato A" como se define en la Farmacopea Británica 1988, páginas A204-207, Apéndice XVII C. Dichas técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones en aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es por referencia a la "fracción de partícula fina", que es la cantidad de ingrediente activo recogido en la cámara inferior de choque por pulsación expresada en forma de un porcentaje de la cantidad total de ingrediente activo liberado por pulsación usando el procedimiento "twin impinger" descrito anteriormente.

La expresión "inhalador de dosis medida" o MDI quiere decir una unidad que comprende un bote, una tapa asegurada que cubre el bote y una válvula de medida de la formulación situada en la tapa. El sistema del MDI incluye un dispositivo de tunelación adecuado. Los dispositivos de tunelación adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un paso cilíndrico o de tipo cono a través del cual el medicamento se puede liberar a partir del recipiente cargado mediante la válvula medidora en la nariz o la boca de un paciente, tal como un accionador de boquilla.

Generalmente, los envases de MDI comprenden un envase capaz de resistir la presión de vapor del propulsor usado, tal como un frasco de plástico o de cristal recubierto con plástico o, preferentemente, un bote de metal, por ejemplo de aluminio o de una aleación del mismo que, opcionalmente, puede anodizarse, recubrirse con laca y/o recubrirse con plástico (por ejemplo, se incorpora al presente documento por referencia el documento WO96/32099, en el que parte de, o todas, las superficies internas se revisten con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con uno o más polímeros que no son de fluorocarbono), en el que el envase está cerrado con una válvula medidora (dosificadora). La tapa puede fijarse sobre el bote a través de soldeo ultrasónico,

con cierre de rosca o enroscado. Los MDI enseñados en el presente documento se pueden preparar mediante los procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, anteriormente, y el documento WO96/32099). Preferentemente, el envase está equipado con un ensamblaje de tapa, en la que se coloca una válvula medidora de fármaco en la tapa y dicha tapa se enrosca en su lugar.

5 En una realización de la invención, la superficie interna metálica del bote está revestida con un fluoropolímero, más preferentemente mezclado con un compuesto que no es un fluoropolímero. En otra realización de la invención, la superficie interna metálica del bote está revestida con una mezcla de polímeros de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En otra realización de la invención, la totalidad de la superficie interna metálica del bote está revestida con una mezcla de polímeros de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

10 Las válvulas de medición están diseñadas para liberar una cantidad medida de la formulación por pulsación e incorporan una junta para prevenir pérdidas de propulsor a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado, tal como, por ejemplo, polietileno de baja densidad, clorobutilo, bromobutilo, EPDM, cauchos de butadieno-acrilonitrilo blanco y negro, caucho de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles comercialmente en fabricantes bien conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo en Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotech Ltd, Reino Unido (por ejemplo, Spraymiser[™]).

En diversas realizaciones, los MDI también pueden su usose junto con otras estructuras, tales como, sin limitaciones, paquetes con sobreenvoltura para almacenar y contener los MDI, incluidos los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291 y 6.679.374, así como unidades de recuento de dosis, tales como, entre otras, las descritas en las patentes de Estados Unidos N° 6.360.739 y 6.431.168.

Para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de envases cargados se pueden su uso procedimientos de fabricación a granel y maquinaria convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica de la fabricación de aerosoles farmacéuticos. Por lo tanto, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación a granel para preparar formulaciones de aerosol en suspensión se enrolla una válvula medidora sobre un bote de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento en partículas se añade a un recipiente de carga y el propulsor licuado, junto con los excipientes opcionales, se carga a presión a través del recipiente de carga en el interior de un recipiente de fabricación. La suspensión de fármaco se mezcla antes de recircular en una máquina de llenado y, después, se carga el bote con una parte alícuota de la suspensión de fármaco a través de la válvula medidora. En un ejemplo de un procedimiento de fabricación a granel para preparar formulaciones de aerosol en solución se enrolla una válvula medidora sobre un bote de aluminio para formar un bote vacío. El propulsor licuado, junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto, se carga a presión en un recipiente de fabricación a través del recipiente de carga.

En un procedimiento alternativo, una parte alícuota de la formulación licuada se añade a un bote abierto en condiciones lo suficientemente frías como para garantizar que la formulación no se vaporice y, después, se enrolla una válvula medidora sobre el bote.

Normalmente, en lotes preparados para uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada bote cargado, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes de la prueba de liberación.

Las suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se pueden administrar a un paciente a través de un nebulizador. El disolvente o el agente de suspensión usado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc., o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas usan sales que muestran muy poca o ninguna actividad farmacológica tras la administración. Para este fin se pueden su uso sales orgánicas, tales como sales de metal alcalino o de halógeno amónico, por ejemplo cloruro sódico, cloruro potásico, o sales orgánicas, tales como sales de potasio, de sodio y de amonio, o ácidos orgánicos, por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc.

Se pueden añadir otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o a la solución. El compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden estabilizar mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico, etc., un agente de formación de complejos, tal como EDTA o ácido cítrico y sus sales; o un antioxidante, tal como antioxidante tal como la vitamina E o ácido ascórbico. Estos se pueden su uso solos o juntos para estabilizar el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable. Se pueden añadir conservantes, tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sus sales. Se puede añadir un tensioactivo, particularmente para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Estos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato disódico, ácido oleico y ésteres de sorbitano.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para administración intranasal.

Las formulaciones para administrar en la nariz incluyen formulaciones en aerosol presurizadas y formulaciones

acuosas administradas en la nariz mediante bomba presurizada. Las formulaciones que no están presurizadas ni adaptadas para su administración tópica en la cavidad nasal son de particular interés. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las formulaciones acuosas para administrar en los pulmones o la nariz se pueden proporcionar con excipientes convencionales, tales como agentes tampón, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas también se pueden administrar en la nariz mediante nebulización.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse en forma de una formulación fluida para su liberación desde un dispensador de fluidos, por ejemplo un dispensador de fluidos que tiene una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del que se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario sobre una mecanismo de bomba del dispensador del fluido. Generalmente, estos dispensadores de fluido se proporcionan con un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, pudiéndose dispensar las dosis mediante pulsaciones secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador se puede configurar para su inserción en las fosas nasales del usuario para la pulverización de la formulación fluida en la cavidad nasal. En el documento WO05/044354, la totalidad de cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia, se describe e ilustra un dispensador de fluidos del tipo mencionado anteriormente. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluidos que tiene una bomba de compresión montada sobre un contenedor que contiene una formulación fluida. La carcasa tiene al menos una palanca que se puede accionar con un dedo, que se mueve hacia dentro con respecto a la carcasa para empujar el contenedor hacia arriba y el interior de la carcasa con el fin de comprimir la bomba de modo que bombee una dosis medida de la formulación hacia fuera del tronco de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluidos es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO05/044354.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración intranasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo áspero que tiene un tamaño de partícula e el intervalo de, por ejemplo, 20 a 500 micrómetros, que se administra mediante inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor de polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administrar en forma de un pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos, que se pretende que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar a partir del parche por iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Los ungüentos, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Por lo tanto, dichas bases pueden incluir agua y/o un aceite, tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Agentes espesantes y agentes de gelificación que se pueden su uso de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárilico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Se pueden formar polvos para aplicación externa con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes de dispersión, agentes de solubilización, agentes de suspensión o conservantes.

Las preparaciones de uso tópico se pueden administrar mediante una o más aplicaciones al día en el área afectada; de forma ventajosa se pueden su uso apósitos oclusivos sobre las áreas de piel. Se pueden conseguir una administración continua o prolongada mediante un sistema de depósito adhesivo.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones pueden aplicarse en forma de un ungüento o crema tópicos. Cuando se formula en un ungüento, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede emplear con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable 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 parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos, que hacen que la formulación 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 pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiera únicamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables inmediatas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

El compuesto y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden su uso en combinación con otros agentes terapéuticos, o incluir uno o más de ellos, seleccionados de, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas del receptor β_2 -adrenérgico, agentes antiinfecciosos, tales como antibióticos o antivirales, o antihistamínicos. Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable junto con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos seleccionados de, por ejemplo, un agente antiinflamatorio, tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista del receptor β_2 -adrenérgico, un agente antiinfeccioso, tales como un antibiótico o un antiviral, o un antihistamínico. Una realización de la invención abarca combinaciones que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico y/o un agente anticolinérgico y/o un inhibidor de la PDE-4 y/o un antihistamínico.

Determinados compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3K δ por encima de otras PI3-quinasas. Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es selectivo para PI3K δ con un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable que es selectivo para otra PI3-quinasa, por ejemplo para PI3K γ .

Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos distintos.

Para un experto en la técnica, quedará claro, cuando sea adecuado, que los otros ingredientes terapéuticos se pueden su uso en forma de sales, por ejemplo en forma de sales de metal alcalino o amina o en forma de 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 la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea adecuado, los ingredientes terapéuticos se pueden su uso en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención abarca una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

Ejemplos de agonistas del receptor β_2 -adrenérgico incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero sencillo, tal como el enantiómero *R*), salbutamol (que puede ser un racemato o un enantiómero sencillo, tal como el enantiómero *R*), formoterol (que puede ser un racemato o un diaestereómero sencillo, tal como el diaestereómero *R,R*), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sus sales, por ejemplo la sal xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) de salmeterol, la sal sulfato o la base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. En una realización, se prefieren los agonistas del receptor β_2 -adrenérgico de acción prolongada, por ejemplo compuestos que proporcionan broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

Otros agonistas del receptor β_2 -adrenérgico incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, WO 2004/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Ejemplos de agonistas del receptor β_2 -adrenérgico incluyen:

3-(4-[[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida;

3-(3-[[7-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil]oxi]propil)bencenosulfonamida;

4-((1*R*)-2-[[6-[[2-[[2,6-diclorobencil]oxi]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil)-2-(hidroximetil)fenol;

4-((1*R*)-2-[[6-[[4-[[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil)-2-(hidroximetil)fenol;

N-[2-hidroxi-5-[[1*R*)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]formamida;

N-2[2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina; y

5-[(*R*)-2-(2-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*quinolin-2-ona.

El agonista del receptor β_2 -adrenérgico puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido hidroxinaftoico (por ejemplo, ácido 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), ácido cinámico, ácido cinámico sustituido, ácido trifenilacético, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido naftalenoacrílico, ácido benzoico, ácido 4-metoxibenzoico, ácido 2- o 4-hidroxibenzoico, ácido 4-

clorobenzoico y ácido 4-fenilbenzoico.

Entre los agentes antiinflamatorios adecuados se incluyen corticosteroides. Los corticosteroides adecuados que pueden su usarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster de S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster de S-fluorometilo de 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), éster de S-2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster de S-cianometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y éster de S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesónida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), triamcinolona acetónido, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[*(R)*-ciclohexilmetileno]bis(oxi)]-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Entre los corticosteroides preferidos se incluyen propionato de fluticasona, éster de S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster de S-fluorometilo de 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, éster de S-cianometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y éster de S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico. En una realización, el corticosteroide es éster de S-fluorometilo de 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.

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

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

Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Entre los ejemplos de los AINE se incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de la PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de los leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de la iNOS, inhibidores de la triptasa y la elastasa, antagonistas de la beta-2 integrina y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (p.ej. agonistas del receptor de adenosina 2a), antagonistas de citoquinas (por ejemplo, antagonistas de quimioquina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citoquinas o inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Preferentemente, un INOS (inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible) es para la administración oral. Ejemplos de inhibidores de la iNOS incluyen los desvelados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los divulgados en el documento WO02/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de la PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como inhibidor de la PDE4 y que sea sólo inhibidor de la PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de las PDE, tales como la PDE3 y la PDE5, así como la PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Asimismo, el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la patente de EE.UU. 5.552.438 presentada el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que divulga se incorporan al presente documento en su totalidad por referencia.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15^o EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Resumen P.98; referencia N^o CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina designado NCS613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor benzodiazepina de la PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu

Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Resumen P2393); roflumilast (referencia N° CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4, que ha sido preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina, en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

Otros compuestos se divulgan en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (por ejemplo, el ejemplo 399 o 544 divulgados en dicho documento). Otros compuestos también se divulgan en los documentos WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 y WO2005/090354, todos en el nombre de Glaxo Group Limited.

Ejemplos de agentes anticolinérgicos son los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃ o panagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Ejemplos de compuestos para la administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con la denominación Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con la denominación Spiriva). También de interés son revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvela en el documento WO01/04118. Los ejemplos de compuestos para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato, comercializado con la denominación Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con la denominación Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5 o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con la denominación Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con la denominación Spasmomen), cloruro de tropio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con la denominación Vesicare).

Compuestos adicionales se desvelan en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745, que se incorporan al presente documento por referencia. Las presentes combinaciones incluyen, entre otras: Yoduro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; y

bromuro de (1R,5S)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981, incluidos, por ejemplo:

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

4-metilbencenosulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009, incluidos, por ejemplo: yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;

(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;

yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;

N-bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;

yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

1-bencil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;

1-etil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;

N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]acetamida;

5 N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]benzamida;

3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;

yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]bencenosulfonamida;

[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;

10 N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]metanosulfonamida; y/o

bromuro de (*endo*)-3-(2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

Otros compuestos incluyen: yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

15 bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano;

yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (*endo*)-3-(2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

20 En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista H1. Ejemplos de antagonistas H1 incluyen sin limitaciones, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxicina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripeleminamina, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En otra realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista H3 (y/o un agonista inverso). Los ejemplos de antagonistas H3 incluyen, por ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO2004/035556 y en el documento WO2006/045416. Otros antagonistas

25 de los receptores de histamina que pueden su usose en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor H4, por ejemplo, los compuestos desvelados en Jablonowski *y col.*, *J. Med. Chem.* 46:3957-3960 (2003).

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de la PDE4.

35 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide.

40 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de GR no esteroideo.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antihistamínico.

45 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de la PDE4 y un agonista del receptor

β_2 -adrenérgico.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE-4.

5 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

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

15 Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos se administrarán de forma simultánea en una formulación farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica apreciarán las dosis adecuadas de agentes terapéuticos conocidos.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo.

20 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de la PDE4.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

25 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide.

30 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista GR no esteroideo.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

35 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antihistamínico.

Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de la PDE4 y un agonista de los receptores β_2 -adrenérgicos.

40 Por lo tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE4.

En un aspecto preferente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide.

45 En otro aspecto preferente, la invención proporciona una composición que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de los receptores β_2 -adrenérgicos.

A continuación se ilustrará la invención a modo de los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplos

50 Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Con estos ejemplos no se pretende limitar el ámbito de la presente

invención, sino proporcionar guías para los expertos en la técnica para preparar y su uso los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones concretas de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar varios cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y el ámbito de la invención.

5 **Procedimientos generales**

Florisil

Las referencias a Florisil se refieren en general al silicato de magnesio Florisil®, por ejemplo de 60-100 de malla (disponible en Aldrich).

'Frita hidrófoba'

- 10 Esto se refiere a un medio de filtro Whatman PTFE (frita), tamaño de poro 5,0 micrómetros, alojado en un tubo de polipropileno.

SPE

- 15 Columna de extracción en fase sólida A menos que se indique lo contrario, la fase sólida será gel de sílice (por ejemplo, columnas de sílice IST Isolute®). SPE con aminopropilo (NH₂) se refiere a una columna de SPE con residuos de aminopropilo inmovilizados en la fase sólida (por ejemplo, columnas IST Isolute®). SPE C18 se refiere a columnas de SPE de fase inversa (por ejemplo, columnas Varian Bond Elut C18).

SCX

Columna de extracción en fase sólida (SPE) con residuos de ácido bencenosulfónico inmovilizados en la fase sólida (por ejemplo, columnas de IST Isolute™).

20 **CL/EM (cromatografía líquida/espectrometría de masas)**

Los análisis de CL/EM se han llevado a cabo usando uno de los procedimientos enumerados a continuación.

CL/EM (procedimiento A):

Espectrómetro de masas Waters ZQ que opera en modo de electropulverización de ion positivo, intervalo de masa: 100-1000 amu. Longitud de onda UV: 215-330 nm

- 25 Columna: 3,3 cm x 4,6 mm di, 3 µm ABZ+PLUS

Caudal: 3ml/min

Volumen de inyección: 5 µl

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

Disolvente B: solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetato de amonio acuoso 10 mM

- 30 Gradiente: Se usan mezclas de disolvente A y disolvente B según los perfiles de gradiente siguientes (expresados como % de disolvente A en la mezcla): 0 % de A/0,7 min, 0-100 % de A/3,5 min, 100 % de A/0,4min, 100-0 % de A/0,2min

CL/EM (procedimiento B):

La instrumentación de CL/EM consiste en lo siguiente:

- 35 Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm 2,1 mm x 50 mm. Horno de columna fijado a 40 grados centígrados

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

Disolvente B: MeCN: Agua 95:5 + 0,05 % de ácido fórmico

Volumen de inyección: 0,5 µl

Técnica de inyección: Sobrecarga parcial del bucle

- 40 Detección UV: 220 a 330 nm

Velocidad de la muestra UV: 40 puntos por segundo

Intervalo de barrido de la EM: 100 a 1000 amu

ES 2 445 199 T3

Velocidad de barrido de la EM: 0,2 segundos con un retraso entre barridos de 0,1 segundos

Función de barrido de la EM: Electropulverización con desplazamiento pos neg

Tiempo de ciclo: 2 minutos y 30 segundos

Gradiente:

| Tiempo | Caudal ml/min | % de A | % de B |
|--------|---------------|--------|--------|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 0,1 | 1 | 97 | 3 |
| 1,4 | 1 | 0 | 100 |
| 1,9 | 1 | 0 | 100 |
| 2 | 1 | 97 | 3 |

5

CL/EM (procedimiento C):

Los análisis de HPLC se realizaron en una columna Sunfire C18 (30 mm x 4,6 mm d.i. 3,5 µm de diámetro de empaquetado) a 30 grados centígrados.

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

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

El gradiente usado fue:

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

15 La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

CL/EM (procedimiento D):

Los análisis de HPLC se realizaron en una columna UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm d.i. 1,7µm de diámetro de empaquetado) a 40 grados centígrados.

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

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

El gradiente usado fue:

| Tiempo | Caudal ml/min | % de A | % de B |
|--------|---------------|--------|--------|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 1,5 | 1 | 0 | 100 |
| 1,9 | 1 | 0 | 100 |

2,0 1 97 3

La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

HPLC preparativa automática dirigida por masa

- 5 Los procedimientos de la HPLC preparativa automática dirigida por masa usados para la purificación de compuestos se describen a continuación:

Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa

Procedimiento A

Columnas

- 10 Columna preparativa a escala pequeña

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

Columna preparativa a escala grande

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

Disolventes:

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

B: Disolvente orgánico = MeCN: Agua 95:5 + 0,05 % de ácido fórmico

Disolvente de relleno a ZQ = metanol: agua 80:20 + acetate de amonio 50 mM

- 20 2767 disolvente de enjuague de aguja = metanol: agua DMSO 80:10:10

Procedimientos para la preparativa a escala pequeña para hasta 30 mg

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

- 25 Cinco procedimientos tienen un tiempo de operación de 15 minutos, esto comprende un gradiente de 10 minutos seguido por una columna de purga y etapa de reequilibrado. Los otros cinco tienen un tiempo de operación de 25 minutos. En el presente documento, los procedimientos tienen los mismos puntos de partida y finales para el contenido orgánico de B, pero los gradientes se han prolongado un periodo de 20 minutos para proporcionar una resolución cromatográfica superior.

tiempo de retención del compuesto 1,5-2,2 min = 00-30 % de B

- 30 tiempo de retención del compuesto 2,0-2,8 min = 10-40 % de B

tiempo de retención del compuesto 2,5-3,0 min = 15-55 % de B

tiempo de retención del compuesto 2,8-4,0 min = 30-80 % de B

tiempo de retención del compuesto 3,8-5,5 min = 60-90 % de B

Los caudales para los procedimientos anteriores son de 20 ml/min

- 35 Procedimientos para la preparativa a gran pequeña para hasta 90 mg

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

- 40 Cinco procedimientos tienen un tiempo de operación de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido por una columna de purga y etapa de reequilibrado. Los otros cinco tienen un tiempo de operación de 25 minutos. En el presente documento, los procedimientos tienen los mismos puntos de partida y finales para el contenido orgánico de B, pero los gradientes se han prolongado un periodo de 20 minutos para proporcionar una

resolución cromatográfica superior.

tiempo de retención del compuesto 1,5-2,2 min = 00-30 % de B

tiempo de retención del compuesto 2,0-2,8 min = 10-40 % de B

tiempo de retención del compuesto 2,5-3,0 min = 25-55 % de B

5 tiempo de retención del compuesto 2,8-4,0 min = 40-75 % de B

tiempo de retención del compuesto 3,8-5,5 min = 60-90 % de B

Los caudales para los procedimientos anteriores son de 40 ml/min

Se piensa que los compuestos básicos aislados mediante este procedimiento son sales formiato.

Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa

10 **Procedimiento B**

Detalles de la columna: Zorbax EclipseDB-C18 prep HT (dimensiones 212 x 100 mm, 5 µm de empaquetado)

Software/Hardware: Hardware Agilent 1100 series LC/MSD, programa (software) de purificación chemstation 32

Disolventes:

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

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

20 ml/min de velocidad del disolvente, gradiente de elución:

1 min 90 % de agua (0,1 % de TFA):10 % de MECN (0,1 % de TFA) aumentando en un periodo de 9 min a 5 % de agua (0,1 % de TFA):95 % de MECN (0,1 % de TFA) para eluir los compuestos.

20 O bien 1 min 70 % de agua (0,1 % de TFA):30 % de MECN (0,1 % de TFA) aumentando en un periodo de 9 min a 5 % de agua (0,1 % de TFA):95 % de MECN (0,1 % de TFA) para eluir los compuestos.

Se recoge en activador de iones por uv y/o masa

Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa

Procedimiento C

Detalles de la columna: columna xBRIDGE C18 (100 mm x 19 mm di 5 µm de diámetro de empaquetamiento)

25 Disolventes

A=Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con solución de amoniaco ac.

B= Acetonitrilo

30 La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa

Procedimiento D:

El análisis de HPLC se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (150 mm x 30 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

35 Los disolventes usados 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 usado fue:

| Tiempo | Caudal ml/min | % de A | % de B |
|--------|---------------|--------|--------|
| 0 | 40 | 70 | 30 |
| 1 | 40 | 70 | 30 |
| 20 | 40 | 15 | 85 |
| 20,5 | 40 | 1 | 99 |
| 25 | 40 | 1 | 99 |

La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

5 **Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa**

Procedimiento E

El análisis de HPLC se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (150 mm x 30 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

Los disolventes usados fueron:

- 10 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 usado fue:

| Tiempo | Caudal ml/min | % de A | % de B |
|--------|---------------|--------|--------|
| 0 | 40 | 70 | 30 |
| 1 | 40 | 70 | 30 |
| 10 | 40 | 15 | 85 |
| 10,5 | 40 | 1 | 99 |
| 15 | 40 | 1 | 99 |

- 15 La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa

Procedimiento F

- 20 El análisis de HPLC se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (100 mm x 19 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

Los disolventes usados 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 usado fue:

| Tiempo | Caudal ml/min | % de A | % de B |
|--------|---------------|--------|--------|
| 0 | 20 | 70 | 30 |
| 1 | 20 | 70 | 30 |

| Tiempo | (continuación) | | |
|--------|----------------|--------|--------|
| | Caudal ml/min | % de A | % de B |
| 10 | 20 | 15 | 85 |
| 10,5 | 20 | 1 | 99 |
| 15 | 20 | 1 | 99 |

5 La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa

Procedimiento G

El análisis de HPLC se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (150mm x 30mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

10 Los disolventes usados 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 usado fue:

| Tiempo | Caudal ml/min | % de A | % de B |
|--------|---------------|--------|--------|
| 0 | 40 | 85 | 15 |
| 1 | 40 | 85 | 15 |
| 20 | 40 | 45 | 55 |
| 20,5 | 40 | 1 | 99 |
| 25 | 40 | 1 | 99 |

15 La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Columna, condiciones y eluyente de HPLC preparativa automática dirigida por masa

Procedimiento H

20 El análisis de HPLC se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (150mm x 30mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

Los disolventes usados 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.

25 El gradiente usado fue:

| Tiempo | Caudal ml/min | % de A | % de B |
|--------|---------------|--------|--------|
| 0 | 40 | 50 | 50 |
| 1 | 40 | 50 | 50 |
| 20 | 40 | 1 | 99 |

| Tiempo | (continuación) | | |
|--------|----------------|--------|--------|
| | Caudal ml/min | % de A | % de B |
| 20,5 | 40 | 1 | 99 |
| 25 | 40 | 1 | 99 |

5 La detección UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Productos intermedios y ejemplos

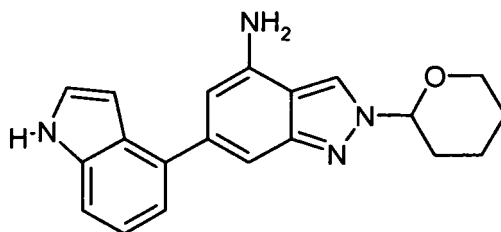
10 Cuando se da el nombre de un proveedor comercial tras la denominación de un compuesto o reactivo, por ejemplo "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X/Aldrich", significa que el compuesto X se puede obtener de un proveedor comercial, tal como el proveedor comercial nombrado. Si no se hace referencia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

De forma similar, cuando un documento de la literatura o una referencia a una patente se da después de la denominación del compuesto, por ejemplo el compuesto Y (documento EP 0 123 456), esto significa que la preparación del compuesto se describe en la referencia indicada.

15 Las denominaciones de los ejemplos se han obtenido usando un programa de nombrado de compuestos que relaciona la estructura con el nombre (por ejemplo, ACD/Name Batch v 9.0).

Intermedio 1

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

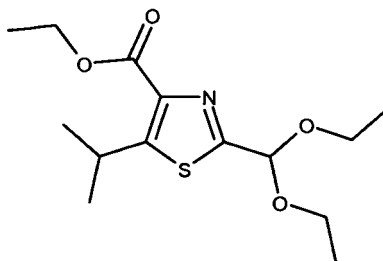


20 Se dispusieron 6-(1*H*-indol-4-il)-4-nitro-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (2,54 g), acetato de etilo (100 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (250 mg) en atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,27 g).

CL/EM T_r 0,96 min *m/z* 333 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 2

2-[Bis(etiloxi)metil]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



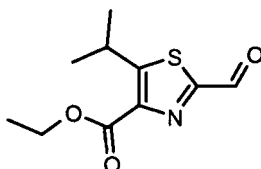
30 A una solución de 3-bromo-4-metil-2-oxopentanoato de etilo (500 mg) en etanol (20 ml) se añapara dar 2,2-bis(etiloxi)etanotioamida (344 mg) (disponible en Maybridge) en etanol (0,5 ml). Se añadieron tamices moleculares (100 mg) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 72 h. La mezcla se filtró, se lavó con etanol (5 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con DCM y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a ~5 ml. La

purificación mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 10 g) eluyendo con ciclohexano al 0 -50 % en acetato de etilo dio el compuesto del título como un aceite amarillo (450 mg).

CL/EM T, 3,46 min m/z 302 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 3

5 **2-Formil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

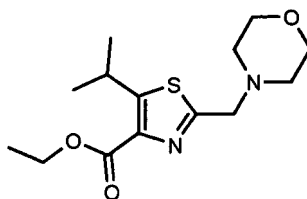


Una solución de 2-[bis(etiloxi)metil]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (430 mg) en una mezcla de solución al 10 % de ácido clorhídrico 1 M en acetona (50 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se recogió en DCM (20 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se separó mediante una frita hidrófoba y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (324 mg).

CL/EM T, 3,04 min m/z 228 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 4

5-(1-Metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

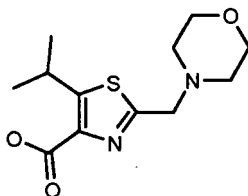


Se disolvió 2-formil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (150 mg) en DCM anhidro (10 ml) y se añapara dar morfolina (0,064 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 h a TA. Se añapara dar triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron bicarbonato de sodio (20 ml) y DCM (20 ml) y se separó mediante una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 g de sílice), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (77 mg).

CL/EM T, 2,52 min m/z 299 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 5

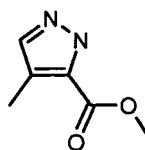
Ácido 5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato



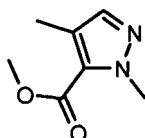
Una solución de 5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (77 mg) en metanol (5 ml) se trató con solución de hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua (3 ml). El pH se ajustó a pH 5-6 usando solución de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con DCM (10 ml), se separó mediante una frita hidrófoba y se evaporó para dar el compuesto del título como una goma amarilla pálida (33 mg).

CL/EM T, 0,67 min m/z 271 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 6

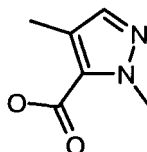
4-Metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

5 A una solución de diazometano (nominalmente 0,68 g – generado a partir de DIAZALD® (5 g) en dietiléter (45 ml)) a -78 °C se añapara dar una solución de E/Z-2-bromo-2-butenato de metilo (3,58 g) (disponible en Fluka) en dietiléter (15 ml), gota a gota, en un periodo de 15 min. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a 20 °C con agitación durante la noche. Se añadió ácido acético (1 ml) para destruir el exceso de diazometano y la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano (1:1) dio el compuesto del título (1,12 g) como un sólido naranja. CCF R_f 0,33 (acetato de etilo:ciclohexano 1:1)

10 **Intermedio 7****1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo**

15 Se disolvieron 4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,5 g) y carbonato de cesio (1,16 g) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió yoduro de metilo (0,25 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y DCM (20 ml) y se separó usando una frita hidrófoba. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml) usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (0,172 g) como un aceite incoloro.

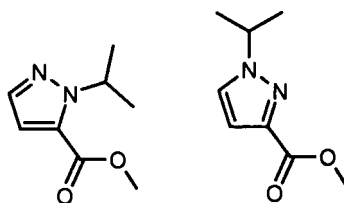
CL/EM T_r 2,36 min *m/z* 155 [MH⁺]. Procedimiento A

20 **Intermedio 8****Ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico**

25 Se disolvió 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (171 mg) en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 70 h. Se añapara dar una gota de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 h. La solución se dejó enfriar y después el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se añadió tolueno (15 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (132 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 1,88 min *m/z* 141 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 930 **1-(1-Metiletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo e****Intermedio 10****1-(1-Metiletil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**



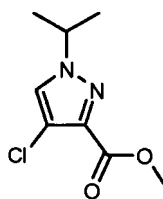
- 5 A una solución de 1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,6 g) (disponible en Fluorochem), en acetonitrilo (50 ml) se añadió carbonato de cesio (1,55 g) y a continuación 2-yodopropano (0,476 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y DCM (20 ml) y se separó mediante una frita hidrófoba. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (50 g de sílice), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano dio 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (0,24 g) como un aceite incoloro.

CL/EM T_r 2,64 min *m/z* 169 [MH⁺]. Procedimiento A y 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,27 g) como un aceite amarillo.

- 10 CL/EM T_r 2,24 min *m/z* 169 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 11

4-Cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo

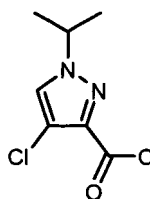


- 15 Una solución de 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,13 g) en DMF (3 ml) se trató con *N*-clorosuccinimida (0,103 g) y se calentó a 60 °C durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla enfriada se repartió entre dietiléter (20 ml) y agua (20 ml), se separó, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,105 g).

CL/EM T_r 2,61 min *m/z* 203 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 12

- 20 **Ácido 4-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico**

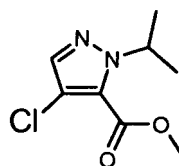


A una solución de 4-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (105 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M (3 ml) y la mezcla se calentó a 105 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (98 mg).

- 25 CL/EM T_r 2,19 min *m/z* 189 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 13

4-Cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

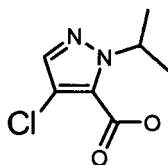


- 5 Una solución de 1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (120 mg) en DMF (3 ml) se trató con *N*-clorosuccinimida (95 mg) y se calentó a 60 °C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla enfriada se repartió entre dietiléter (20 ml) y agua (20 ml), se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (135 mg).

CL/EM T_r 3,09 min *m/z* 203 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 14

Ácido 4-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

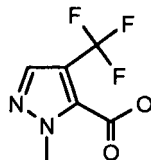


- 10 Una solución de 4-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (130 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con ácido clorhídrico 2 M (3 ml) y la mezcla se calentó a 105 °C durante 90 h. La mezcla se evaporó *al vacío*, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg).

CL/EM T_r 1,95 min *m/z* 189 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 15

- 15 **Ácido 1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico**

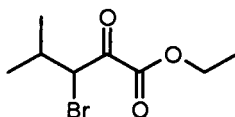


- 20 A una solución de diazometano (0,781 g – generado a partir de DIAZALD® (3,99 g) en dietiléter (63 ml)), se enfrió mediante un baño de hielo/agua, se añadió 4,4,4-trifluoro-2-butinoato de etilo (3,09 g) gota a gota durante 1 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 30 min, momento en el que el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se combinó con el producto bruto a partir de un experimento similar que se realizó con 1,4-dioxano (5 ml) y *n*-pentano (15 ml) como disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar un sólido blanco. A una solución de una porción de este sólido (100 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, después se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 gotas) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 48 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg).

CL/EM T_r 1,76 min *m/z* 195 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 16

3-Bromo-4-metil-2-oxopentanoato de etilo



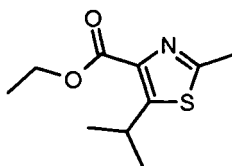
- 30 A una solución de ácido 4-metil-2-oxopentanoico (5 g) en ácido acético (40 ml) se añadió perbromuro de

5 bromhidrato de piridina (12,3 g) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml), se separó mediante una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se recogió en etanol (100 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y se calentó a reflujo durante 18 h, después se concentró al vacío a 30 ml aproximadamente. La mezcla se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con dietiléter (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (5,3 g).

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,86 (1H, d), 4,38 (2H, m), 2,37 (1H, m), 1,4 (3H, t), 1,15 (3H, d), 1,06 (3H, d).

Intermedio 17

2-Metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

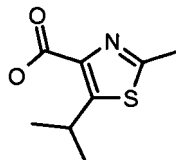


10 A una solución de tioacetamida (158 mg) en etanol (20 ml) se añadió 3-bromo-4-metil-2-oxopentanoato de etilo (500 mg) en etanol (0,5 ml). Se añadieron tamices moleculares (100 mg) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se filtró, se lavó con etanol (5 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con DCM y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a ~5 ml y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (10 g de sílice), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (280 mg).

CL/EM T, 2,95 min *m/z* 214 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 18

Ácido 2-metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

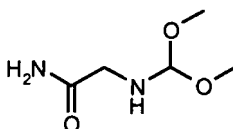


20 Se disolvió 2-metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (200 mg) en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se añadió una gota de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla se enfrió a TA, el disolvente se retiró al vacío y se añadió tolueno (15 ml). El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite marrón que solidificó en reposo. El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (171 mg) como un sólido marrón.

CL/EM T, 2,51 min *m/z* 186 [MH⁺]. Procedimiento A

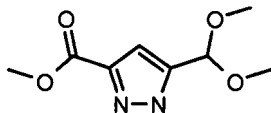
Intermedio 19

N₂-[Bis(metiloxi)metil]glicinamida.



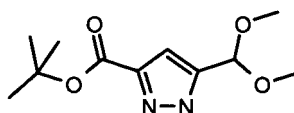
30 A una solución enfriada de 2,2-dimetoxietanamina (85 g) en agua (300 ml) se añadió ácido acético (~44 ml) hasta que el pH fue de 7-8 y después se añadió cianato de potasio (131 g) en agua (400 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Durante este periodo el pH se midió regularmente y se añadió ácido acético para ajustar el pH a 7-8. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se evaporó a presión reducida y se extrajo con DCM (4 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (100,5 g) como un aceite que solidificó a alto vacío. CCF R_f 0,10 (acetato de etilo).

35

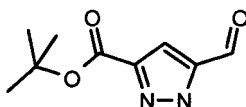
Intermedio 20**5-[Bis(metiloxi)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**

5 A una suspensión enfriada de N_2 -[bis(metiloxi)metil]glicinamida (14,8 g) y acetato de sodio (18 g) en dietiléter (200 ml) se añadió gota a gota tetraóxido de dinitrógeno (13,1 g) en dietiléter (140 ml) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (4 x 60 ml) y las capas acuosas combinadas se extrajeron después con dietiléter (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se

10 añadió en porciones a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a una mezcla agitada de solución de hidróxido de sodio 1 M (200 ml), dietiléter (80 ml) y hexano (120 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min antes de separar las capas. La capa orgánica se secó sobre hidróxido de potasio, después se decantó y se añadió gota a gota a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de propiolato de metilo (5,9 g) en dietiléter (25 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante la noche antes de evaporarla a presión reducida para dar el compuesto del título (9,5 g) como un aceite. CCF R_f 0,45 (acetato de etilo).

15 Intermedio 21**5-[Bis(metiloxi)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

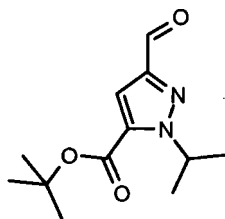
20 A una solución de 5-[bis(metiloxi)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato (20 g) en terc-butanol (250 ml) a $40\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió terc-butóxido de potasio (28,1 g) y la mezcla se agitó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 45 h. La solución se evaporó a presión reducida, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida, para dar el compuesto del título (18,6 g) como un aceite. CCF; R_f 0,52 (2:1 acetato de etilo/hexano).

Intermedio 22**5-Formil-1H-pirazol-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

25 A una solución de 5-[bis(metiloxi)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (18,6 g) en acetona (100 ml) se añadió solución de bisulfato de potasio 1 M (200 ml) y la suspensión resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), se agitó durante 10 min, se filtró y el sólido resultante se lavó secuencialmente con agua, isopropanol y hexano y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (11.2 g) como un sólido. CCF; R_f 0,58 (2:1 acetato de etilo/hexano).

30

Intermedio 23**3-Formil-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

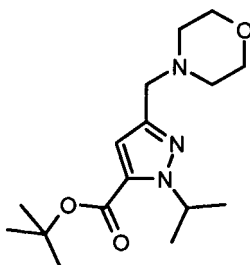


5 Se disolvieron 3-formil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (600 mg) y carbonato de cesio (996 mg) en acetonitrilo (60 ml). Se añadió 2-yodopropano (0,305 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió otra porción de 2-yodopropano (0,03 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y DCM (80 ml) y se separó usando una frita hidrófoba. La capa acuosa se extrajo con una cantidad adicional de DCM (2x50 ml) usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (50g de sílice), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano para dar el compuesto del título (377 mg) y una mezcla (213 mg) de ambos isómeros. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (20 g de sílice), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano para dar otra cantidad (114 mg) del compuesto del título (114 mg) como un aceite incoloro.

CL/EM T, 3,40 min m/z 239 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 24

1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

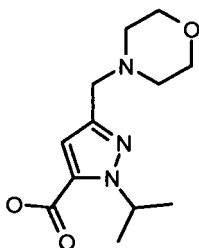


15 Se disolvió 3-formil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (491 mg) en DCM anhidro (20 ml) y se añadió morfolina (0,198 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 h a TA. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (873 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron solución de bicarbonato de sodio (50 ml) y DCM (50 ml) y la capa acuosa se separó y se volvió a extraer con DCM (2x50 ml) y se separó mediante una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (50 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano en un periodo de 30 min para dar el compuesto del título (628 mg) como un aceite incoloro.

CL/EM T, 2,53 min m/z 310 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 25

25 Ácido 1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



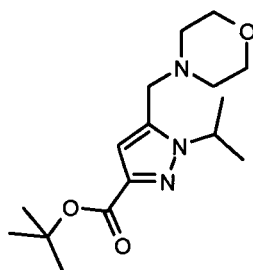
Se disolvió 1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (628 mg) en 1,4-dioxano (2

- 5 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Se añadió más cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 72 h. Se añadió una gota de agua y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió tolueno (20 ml) y se eliminó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (513 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 1,01 min *m/z* 254 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 26

1-(1-Metiletil)-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

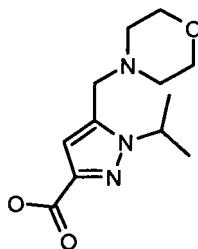


- 10 Se disolvió 5-formil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (118 mg) en DCM anhidro (10 ml) y se añadió morfolina (0,048 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 h a TA. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (210 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron solución de bicarbonato de sodio (20 ml) y DCM (20 ml) y se separó y después la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x20 ml) y se separó mediante una frita hidrófoba. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (20 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano en un periodo de 20 min para dar el compuesto del título (101 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 2,24 min *m/z* 310 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 27

- 20 **Ácido 1-(1-Metiletil)-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico**

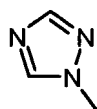


- 25 Se disolvió 1-(1-metiletil)-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (101 mg) en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó al vacío, se añadió tolueno (10 ml) y se eliminó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (81 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 0,88 min *m/z* 254 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 28

1-Metil-1*H*-1,2,4-triazol

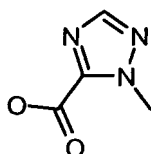


5 En un vial de microondas se disolvió metóxido de sodio (2,34g) en metanol (10 ml), se añadió 1*H*-1,2,4-triazol (3 g) y la mezcla se enfrió a 5-10 °C. Se añadió yoduro de metilo (3,26 ml) y la mezcla se calentó con radiación de microondas a 80 °C durante 45 min. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite se dejó en reposo durante 2 h a TA hasta que se formó un sólido. Al sólido se añadió DCM, el DCM se decantó y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 0-25 % de metanol en DCM en un periodo de 40 min para dar el compuesto del título (1,19 g) como un aceite amarillo.

RMN de ¹H: (400MHz, DMSO) δ 8,45 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 3,85 (3H, s)

Intermedio 29

10 **Ácido 1-(metil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxílico**

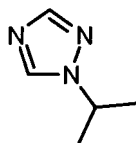


15 Se disolvió 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (1,19 g) en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de butil-litio 1,6 M en hexano (9,4 ml). La solución se agitó durante 1,5 h a -78 °C y después la solución se trató con dióxido de carbono sólido (2 g). Después de 30 min a -78 °C la solución se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua (1 ml) y el disolvente se eliminó por decantación. Al residuo se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó en un horno de vacío durante 1 día (50 °C) para dar el compuesto del título (1,61 g) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 0,46 min *m/z* 126 [MH]. Procedimiento A

20 **Intermedio 30**

1-(1-Metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol

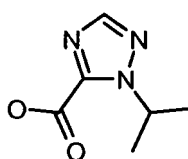


25 En un vial de microondas se disolvió metóxido de sodio (2x1,36 g) en metanol anhidro (2x5 ml), se añadió 1*H*-1,2,4-triazol (2x1,73 g) y las mezclas se enfriaron a 5-10 °C. Se añadió 2-yodopropano (2x3 ml) y las dos mezclas se calentaron con radiación de microondas a 80 °C durante 45 min. Las mezclas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío. El aceite se dejó en reposo durante 2 h a TA hasta que se formó un sólido. Al sólido se añadió DCM (5x15 ml) y la fase líquida se decantó. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 g de sílice, gradiente de elución 0-25 % de metanol/DCM) para dar el compuesto del título (2,34g) como un aceite amarillo.

30 CL/EM T_r 1,13 min *m/z* 112 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 31

Ácido 1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxílico



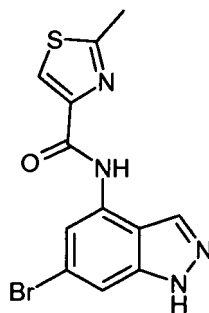
Se disolvió 1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol (1 g) en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se

añadió gota a gota una solución de butil-litio 1,6 M en hexano (5,9 ml). La solución se agitó durante 1,5 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después la solución se trató con dióxido de carbono sólido (2 g). Después de 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ la solución se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua (1 ml), se concentró al vacío y se secó en un horno de vacío durante 1 día a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ para dar el compuesto del título (1,29 g) como un sólido blanco.

5 CL/EM T, 0,74 min m/z 156 $[\text{MH}^+]$. Procedimiento A

Intermedio 32

N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

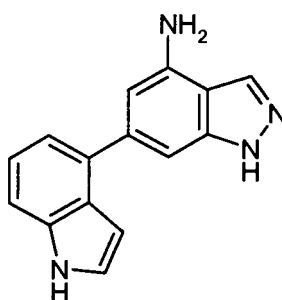


10 Se agitaron ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (4,59 g) (disponible en Maybridge), HATU (13,41g) y DIPEA (16,80 ml) en DMF (140 ml) durante 30 min a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió 6-bromo-1H-indazol-4-amina (3,4 g) (disponible en Sinova) y la reacción se agitó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 días. El disolvente se redujo a ~ 40 ml y la mezcla de reacción se aplicó a lo largo de cartuchos de SPE de aminopropilo (5 x 70 g) y se dejó en reposo durante 3 h. Los cartuchos se eluyeron con DCM:metanol (1:1) y el disolvente combinado se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en DCM:metanol, se adsorbió en Florisil[®] y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 100 g) eluyendo con un
15 gradiente del 0 - 15 % de metanol (que contenía el 1 % de trietilamina) en DCM en un periodo de 60 min para dar el compuesto del título (1,02 g).

CL/EM T, 0,95 min m/z 337 $[\text{MH}^+]$. Procedimiento B

Intermedio 33

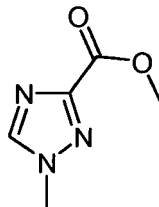
6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-amina



20 Se disolvieron 6-bromo-1H-indazol-4-amina (10 g) (disponible en Sinova Inc.) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (16,05 g) (disponible en Frontier Scientific, Europe Ltd) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (60 ml). Se añadieron carbonato de sodio 2 M (70,7 ml) y aducto Pd(dppf)Cl₂-DCM (1,93 g) y la mezcla se calentó a $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y las capas orgánica y acuosa se separaron usando una frita hidrófoba para separar las capas. Las capas orgánicas se combinaron y se añadió sílice (80 g). El disolvente se eliminó al vacío para dar un material bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 750 g, Flashmaster II) eluyendo con el 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 60 min. El aceite se secó al vacío en una rejilla de secado durante la noche. La espuma amarilla se disolvió en DCM (3x400 ml), se
25 eliminó el disolvente al vacío después de cada disolución, después se añadió acetato de etilo (50 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El sólido obtenido se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (12,8 g) como una espuma amarilla.

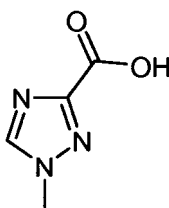
30

CL/EM T, 2,71 min m/z 249 $[\text{MH}^+]$. Procedimiento A

Intermedio 34**1-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo**

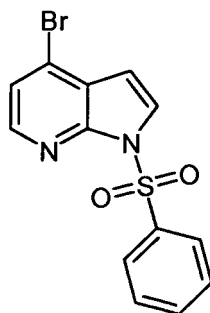
5 Una mezcla de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1 g) e hidruro de sodio (0,315 g) en THF anhidro (30 ml) se calentó a reflujo durante 7 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a TA y se añadió yoduro de metilo (1,12 g). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y se añadió agua (10 ml). Esto se extrajo con DCM, la capa orgánica se recogió y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol:DMSO (6 ml, 1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (0,290 g).

10 CL/EM T, 0,46 min m/z 142 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 35**Ácido 1-(metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico**

15 Se añadieron 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (280 mg) y metanol (1 ml) a hidróxido de potasio (145 mg) en agua (1 ml). La reacción se agitó durante 3 h a TA. El disolvente se evaporó y el residuo se cargó en un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g) en DMF. El cartucho se lavó con metanol al 10 % en DCM (3x15 ml), y después mediante ácido acético al 30 % en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron, el disolvente se evaporó y el residuo se secó a 50 °C al vacío para dar el compuesto del título (180 mg).

CL/EM T, 0,2 min m/z 128 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 36**4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

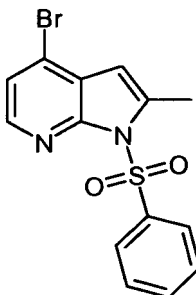
25 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,12 g; dispersión al 60 % en aceite mineral) en THF (3 ml) mantenida a una temperatura inferior a 15 °C, se añadió una suspensión de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5g) (preparada, por ejemplo, según el procedimiento descrito en Organic Letters, 2003, 5, 5023) en THF (27 ml) en un periodo de 20 minutos. La reacción se dejó en agitación durante 10 minutos. Después se añadió una solución de cloruro de bencenosulfonylo (3,6 ml) en THF (6 ml) en un periodo de 5 minutos. La reacción se dejó en agitación a

TA durante 1 hora y después se añadió una solución 0,5 M de ácido clorhídrico (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío y se dejó en la línea de vacío durante 3 días. El sólido se trituroó usando metanol (30 ml) y después se secó en el horno durante 5 horas para dar el compuesto del título como un sólido rosa pálido (7,42 g).

5 CL/EM T, 3,39 min m/z 337 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 37

4-Bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

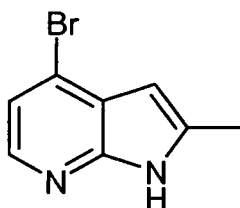


10 Se añade gota a gota diisopropilamida de litio 1,8 M (270 ml) en un periodo de 20 min a una solución de 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (82 g) en THF seco (820 ml) y la reacción se agitó a -45 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (90 ml) a la solución y la mezcla se agitó a -45 °C durante 45 min y después se dejó calentar a TA. La reacción se inactivó con agua. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se trituroó con acetato de etilo:ciclohexano (3:1). El material sólido se recogió y se lavó con acetato de etilo:ciclohexano (3:1) y se secó al vacío a 35 °C. Este residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (37,6 g) como un sólido color crema.

15 CL/EM T, 1,32 min m/z 351 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 38

20 **4-Bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

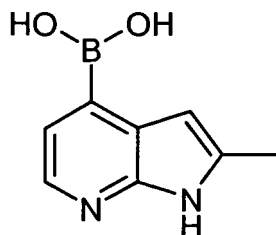


25 Se añadió solución de hidróxido de sodio 2 M (114 ml) a una solución de 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (16 g) en 1,4-dioxano (320 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, la capa acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron para dar el compuesto del título (10,1 g) como un sólido color crema.

CL/EM T, 1,04 min m/z 211 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 39

Ácido (2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)borónico

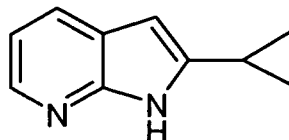


5 A una suspensión agitada de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (1,18 g) en THF (25 ml) a 0 °C se añadió 4-bromo-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5 g) en THF (75 ml) gota a gota. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota n-butil-litio 1,6 M en hexano (30 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir gota a gota bórato de triisopropilo (16,4 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, se calentó a TA y se añadió agua (100 ml). Las capas se separaron y el agua se lavó con acetato de etilo (2x50 ml), antes de lavar las capas orgánicas combinadas con solución de hidróxido de sodio 2 M (50 ml). Las capas acuosas combinadas se trataron con solución de ácido clorhídrico 2 M a pH 7,2 y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 40 °C durante la noche, para dar el compuesto del título (2,64 g).

CL/EM T, 0,51 min m/z 177 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 40

2-Ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

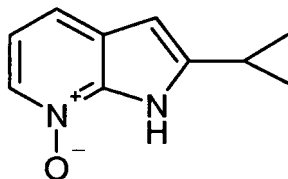


15 A una solución agitada de *N*-*boc*-2-aminopicolina (10,4 g) en THF seco (70 ml) en un baño de hielo/sal se añadió, en atmósfera de nitrógeno, n-butil-litio (solución 2 M en ciclohexano, 50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La reacción se agitó a una temperatura inferior a 0 °C durante 1 h antes de añadir una solución de *N*-metil-*N*-(metiloxi)ciclopropanocarboxamida (7,5 g) (disponible en Pfaltz-Bauer) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se calentó a 10 °C y se vertió en ácido clorhídrico 5 M (130 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se basificó mediante la adición de hidróxido de sodio 10 M, enfriando con hielo/agua, hasta que el pH fue de 10 - 12. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron, para dar el compuesto del título (7,89 g).

CL/EM T, 0,78 min m/z 159 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 41

7-Óxido de 2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



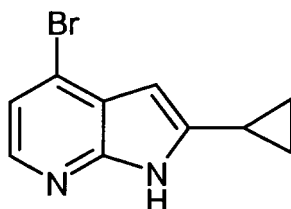
30 A una solución agitada de 2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7,6 g) en DME (100 ml) se añadió una solución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (17,9 g) en DME (50 ml), en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 45 min y después se añadió solución de metabisulfito de sodio (20 ml, al 40 %). La mezcla se concentró al vacío hasta ~80 ml. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se basificó mediante la adición de solución acuosa de carbonato de potasio. La suspensión se agitó durante 14 h y

después el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, para dar el compuesto del título (4,1 g).

CL/EM T, 0,70 min m/z 175 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 42

4-Bromo-2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



5

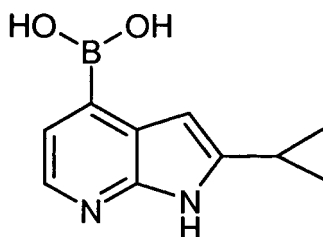
A una solución agitada de 7-óxido de 2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6,1g) en DMF (150 ml) a 0 °C se añadió bromuro de tetrametilamonio (8,2 g) y a continuación anhídrido metanosulfónico (12,2 g) en porciones en un periodo de 10 min manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La reacción se agitó a < 10 °C durante 1 h y después se calentó a TA en un periodo de 18 h. Se añadió más bromuro de tetrametilamonio (2,1 g) y anhídrido metanosulfónico (3 g) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se vertió en agua (11) con agitación en un periodo de 8 min. La suspensión se basificó a pH 11-12 con hidróxido de sodio 2 M, se agitó durante 1 h y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al aire para dar el compuesto del título (6,88 g).

10

CL/EM T, 1,14 min m/z 237 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 43

15 Ácido 2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)borónico



20

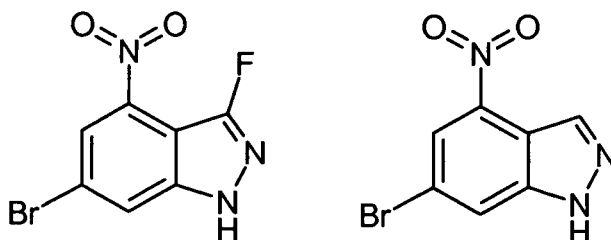
A una solución agitada de 4-bromo-2-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7,35 g) en THF desgasificado a 5 °C se añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (1,88 g) en porciones en un periodo de 10 min. La reacción se agitó a 10 °C durante 1 h, se desgasificó y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2 M en ciclohexano (36 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (21,5 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C, y la reacción se agitó a -70 °C durante 1 h y después se calentó a TA en un periodo de 18 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), se acidificó con solución de ácido clorhídrico 2 M y después se extrajo con acetato de etilo (500 ml). El sólido formado se separó por filtración y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se evaporó a sequedad. El residuo se cargó en un cartucho de SPE de aminopropilo (50 g x 5) que se había acondicionado previamente con metanol. Los cartuchos se lavaron con metanol:DCM (1:1) y después se eluyeron con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (1,1 g).

25

CL/EM T, 0,63 min m/z 203 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 44

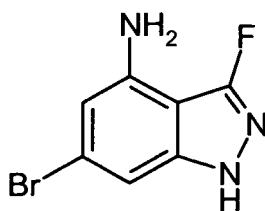
30 6-Bromo-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol: 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (3:2)



- 5 Un vial de microondas se cargó con 6-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (disponible en Sinova) (363 mg) y ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (691 mg) y después con acetonitrilo (5 ml) y ácido acético (1 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante dos periodos de 30 min y después a 150 °C durante dos periodos de 30 min. La solución se evaporó a sequedad, se disolvió en cloroformo (~10 ml) y se cargó en un cartucho de sílice de 20 g que se eluyó en el Flashmaster 2 con un gradiente del 0 al 100 % de acetato de etilo en ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se soplaron a sequedad para dar el compuesto del título (187 mg) como un sólido amarillo.
- 10 CL/EM T, 1,02 min *m/z* 258 [MH] y 0,98 min *m/z* 240 [MH]. Procedimiento B

Intermedio 45

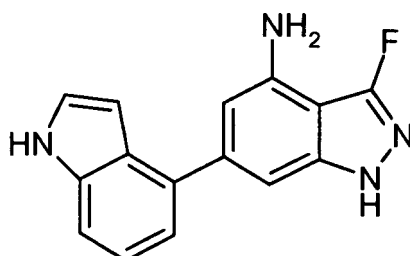
6-Bromo-3-fluoro-1*H*-indazol-4-amina



- 15 Una mezcla de 6-bromo-3-fluoro-4-nitro-1*H*-indazol y 6-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (3:2) (187 mg) se disolvió en metanol (6 ml) y agua (1,2 ml) y se trató con ditionato de sodio (519 mg). La solución se agitó durante 2 h a 20 °C y después se dejó en reposo durante 3 días. Después, la solución se trató con ditionito de sodio (438 mg) y se agitó a 20 °C durante 20 h. La solución se filtró a través de un tubo de filtro, el residuo se lavó con metanol (5 ml) y después los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para dar un sólido amarillo. Esto se trató con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y el sólido se disolvió. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y después se evaporó, para dar un sólido amarillo pálido. Este sólido se trató con DCM (5 ml), metanol (5 ml) y acetato de etilo (10 ml), pero algo de sólido blanco no se disolvió. El sobrenadante se separó con una pipeta, se sometió a soplado hasta sequedad para dar un sólido amarillo que se disolvió en metanol:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A). El residuo se mezcló azeotrópicamente con metanol (5 ml) para dar el compuesto del título (19 mg) como un sólido blanco.
- 20
- 25 CL/EM T, 2,83 min *m/z* 228 [MH]. Procedimiento A

Intermedio 46

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



A 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (24 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (3

5 mg) a 20 °C en un vial de microondas se añadió una solución de 6-bromo-3-fluoro-1*H*-indazol-4-amina (19 mg) en 1,4-dioxano (0,75 ml) y después agua (0,5 ml) y carbonato de sodio acuoso (2 M, 0,124 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante 15 min. Después de enfriar, la solución negra se cargó en un cartucho de sílice de 500 mg que se eluyó con metanol (4 volúmenes de columna). El eluyente se sometió a soplado hasta sequedad, se volvió a disolver en metanol (3 ml), se filtró y se sometió a soplado hasta sequedad para dar el compuesto del título (67 mg) como una película marrón.

CL/EM T, 2,99 min m/z 267 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 47

10 Una mezcla de ácido 4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y ácido 4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (45:55)



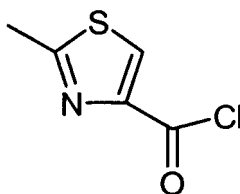
15 Una solución de 4-fluoro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,545 g) (Ref: Nucleosides & Nucleotides (1999), 18(2), 203-216.) en DMF seca (4 ml) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,159 g) en DMF seca (2 ml) a 0-5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 45 min y la solución resultante se trató con yodometano (0,237 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 3,5 h, cuando se añadió metanol (0,2 ml) y después solución de hidróxido de sodio 2 M (1,73 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y después se ajustó a un pH de aproximadamente 7 con ácido clorhídrico 2 M y se evaporó para dar un sólido blanco. Este sólido se trituró con DCM (25 ml) y después con DCM:metanol (4:1, 25 ml). Después, el sólido se disolvió en metanol (15 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE de aminopropilo de 50 g que se eluyó sucesivamente con metanol (4 volúmenes de columna) y trietilamina al 10 % en metanol (5 volúmenes de columna). La fracción apropiada se evaporó para dar el compuesto del título (1,26 g) en forma de un sólido blanco.

20

CL/EM T, 0,39 y 0,41 min m/z 145 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 48

Cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo

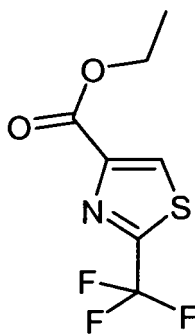


25 A ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (1 g) se añadió cloruro de tionilo (5 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 8 h. Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) y la mezcla se calentó durante 2 h a 80 °C. Se añadió más cloruro de tionilo (5 ml) y la mezcla se calentó durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y se mezcló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título (1,12 g) como un sólido marrón. RMN de ¹H (DSMO) δ 8,34 (s, 1H), 2,80 (s, 3H)

30

Intermedio 49

2-(Trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

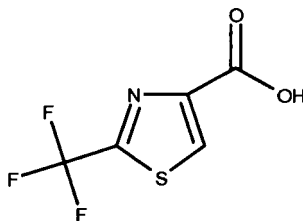


5 A una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (5 g) en THF (50 ml) se añadió reactivo de Lawesson (9 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a TA durante la noche. El disolvente se concentró a un volumen de 20 ml y este se diluyó con DCM (60 ml). Esta solución se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartuchos (3x50 g)) eluyendo con DCM. Las fracciones limpias se combinaron y las fracciones que contenían producto impuro se combinaron. Las fracciones impuras se concentraron a un volumen de 20 ml y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 50 g) eluyendo con DCM. Todas las fracciones que contenían producto limpio se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2,2,2-trifluoroetanotioamida como un aceite amarillo oscuro. Una porción de este aceite (1 g) se suspensión en etanol anhidro (20 ml) y se añadió piruvato de bromoetilo (0,94 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió y después se vertió en agua (50 ml) y el pH se ajustó a ~8 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. El etanol se eliminó al vacío y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 20 g) eluyendo con DCM dio el compuesto del título (0,358 g) como un sólido naranja.

15 CL/EM T, 2,83 min m/z 226 $[MH^+]$. Procedimiento A

Intermedio 50

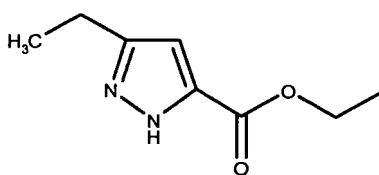
Ácido 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



20 A una mezcla de 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (278 mg) en etanol (3,5 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio 2 M (2,4 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se acidificó mediante la adición de solución de ácido clorhídrico 2 M (2,5 ml) y la mezcla se sometió a soplado hasta sequedad. El residuo se trató con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, para dar el compuesto del título (168 mg) como un sólido beis. RMN de 1H (DMSO) δ 8,84 (s, 1H)

25 **Intermedio 51**

3-Etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



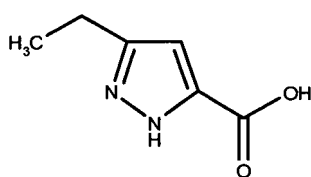
A una solución de etanodioato de dietilo (45,2 g) en etanol absoluto (140 ml) enfriada en un baño de hielo/alcohol metilado industrial se añadió etóxido de sodio etanólico (100 ml; 21 % p/p) gota a gota, manteniendo mientras la

temperatura por debajo de 3 °C y la mezcla se agitó durante 15 min en un baño de hielo. Se añadió 2-butanona (22,1 g) y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 15 min antes de dejarla calentar a TA durante la noche. La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido acético glacial (17,5 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 3 °C. El precipitado resultante se trituró y se añadió etanol (100 ml) para posibilitar que la agitación de la mezcla. Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (14 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 7 °C. La mezcla se agitó en el baño frío durante 10 min y después se dejó calentar a TA durante la noche. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se repartió entre DCM (300 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó, para dar el compuesto del título (41,3 g) como un aceite rojo.

10 CL/EM T_r 2,60 min *m/z* 169 [MH⁺]. Procedimiento D:

Intermedio 52

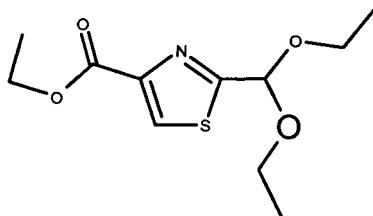
Ácido 3-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



15 A una solución agitada de 3-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (41,3 g) en metanol (300 ml) se añadió gota a gota solución de hidróxido de sodio 10 M (63 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar durante la noche y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (250 ml) y se lavó con tolueno (3x100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH=4 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en horno de vacío a 45 °C para dar el compuesto del título (18,4 g) como un sólido color amarillo claro. RMN de ¹H (DMSO) δ 6,47 (s, 1H), 2,62 (c, 2H), 1,18 (t, 3H)

20 Intermedio 53

2-[Bis(etiloxi)metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

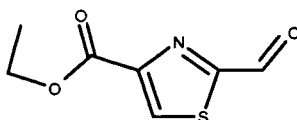


25 A una solución de 2,2-bis(etiloxi)etanotioamida (648 mg) (disponible en Maybridge International) en etanol (30 ml) se añadió bromopiruvato de etilo (0,598 ml) en etanol (1 ml). Se añadieron tamices moleculares en polvo (200 mg) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se filtró, se lavó con etanol (10 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con DCM (15 ml) y el sólido se eliminó por filtración y se lavó con DCM (10 ml). El filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 70 g; FlashMaster II) eluyendo con ciclohexano al 0 -50 % en acetato de etilo dio el compuesto del título (450 mg) como un aceite amarillo.

30 CL/EM T_r 2,60 min *m/z* 260 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 54

2-Formil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

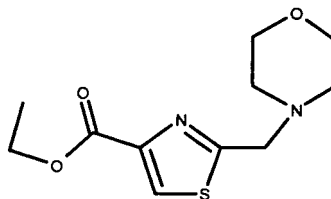


Una solución de 2-[bis(etiloxi)metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (455 mg) en ácido clorhídrico 1 M al 10 % en acetona (50 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, se recogió en DCM (20 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa orgánica se separó usando una frita hidrófoba y se evaporó para dar el compuesto del título (317 mg) como un sólido amarillo.

5 CL/EM T, 1,54 min. Procedimiento C

Intermedio 55

2-(4-Morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo



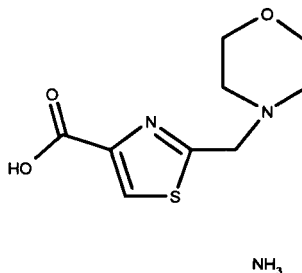
10 A una solución de 2-formil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (315 mg) en DCM anhidro (25 ml) se añadió morfolina (0,164 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 3 h a TA. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (759 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron bicarbonato de sodio (50 ml) y DCM (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x25 ml) usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 30 min. El disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido blanco.

15 El sólido se disolvió en metanol (15 ml) y se cargó en un cartucho de SPE SCX (50g), que se acondicionó previamente con metanol y se dejó en reposo durante 15 min. La columna se lavó con metanol (50 ml) y la elución con amoníaco 2 M en etanol dio el compuesto del título.

CL/EM T, 0,99 min m/z 257 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 56

20 **Amoniato del ácido 2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

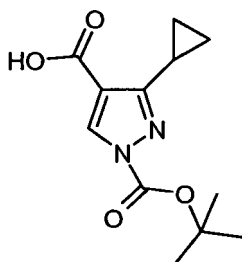


25 Se disolvió 2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (260 mg) en metanol (5 ml). Se añadió hidróxido de sodio (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua (10 ml). El pH se ajustó a pH 5-6 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. La fase acuosa se lavó con DCM (3x25 ml). La capa acuosa se cargó en un cartucho de SPE SCX (20 g) y se dejó en reposo durante 15 min. La elución con etanol (100 ml) y después con amoníaco 2 M en etanol (100 ml) dio el compuesto del título (121 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T, 0,27 min m/z 229 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 57

Ácido 3-ciclopropil-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-1H-pirazol-4-carboxílico

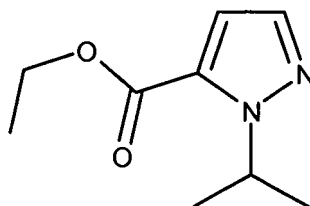


A una solución de ácido 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg) (por ejemplo, disponible en Aldrich) en DMF (2 ml) se añadió hidruro de sodio (87 mg; dispersión en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 15 min a 20 °C. Se añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (0,275 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se recogieron usando una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 20 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano en un periodo de 20 min para dar el compuesto del título (86 mg) como un aceite incoloro.

10 CL/EM T_r 2,82 min *m/z* 235 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 58

1-(1-Metiletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

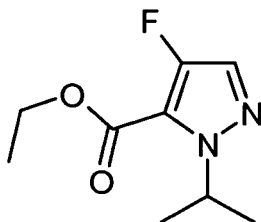


15 A una solución de 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1 g) (por ejemplo, forma disponible en Bio-Farma) en acetonitrilo (80 ml) se añadió carbonato de cesio (2,32g). Se añadió 20 min más tarde 2-yodopropano (0,714 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20 °C durante 18 h. Se añadió 2-yodopropano (0,714 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20 °C durante 5 h. Se añadió 2-yodopropano (0,714 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y DCM (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x20 ml) y se separó usando una frita hidrófoba. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (70 g de sílice), eluyendo con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 30 min dio el compuesto del título (513 mg) como un aceite amarillo.

20 CL/EM T_r 2,91 min *m/z* 183 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 59

25 4-Fluoro-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



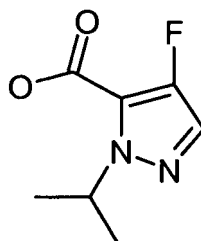
Un vial de microondas se cargó con 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,15 g) y Selectfluor™ (0,38 g) y después acetonitrilo (3 ml) y ácido acético (1 ml). La mezcla se calentó a 100 °C con radiación de microondas durante 180 min. Se añadió Selectfluor™ (0,076 g) y la mezcla se calentó a 100 °C con radiación de microondas

- 5 durante 60 min. Se añadió más Selectfluor™ (0,15g) y la mezcla se calentó a 100 °C con radiación de microondas durante 60 min. Se añadió más Selectfluor (0,38 g) y la mezcla se calentó a 100 °C con radiación de microondas durante 60 min. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml) y se separó usando una frita hidrófoba. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 20 g de sílice), eluyendo con un gradiente del 0-50 % de DCM en ciclohexano en un periodo de 20 min dio el compuesto del título (100 mg) como un aceite incoloro.

CL/EM T_r 3,13 min *m/z* 201 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 60

- 10 **Ácido 4-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxílico**

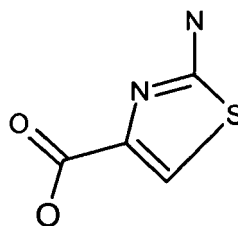


- 15 A una solución de 4-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (100 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 58 h, se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 62 h y después se calentó en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió tolueno (15 ml) y el disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco que se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 1,91 min *m/z* 173 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 61

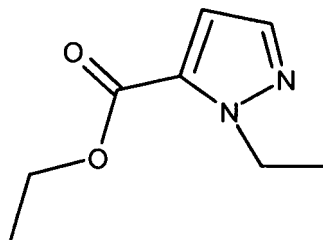
- 20 **Ácido 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxílico**



- 25 A una solución de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (150 mg) (por ejemplo disponible en Maybridge Chemical Company) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió ácido clorhídrico (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 70 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió tolueno (15 ml) y el disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido que se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (150 mg) como un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,58 (s, 1H)

Intermedio 62

- 1-Etil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**

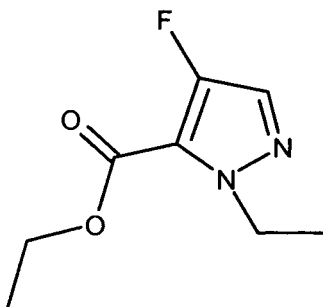


5 A una solución de ácido 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (950 mg) (por ejemplo, disponible en Fluorochem) en etanol (50 ml) se añadió ácido sulfúrico (0,5 ml) y la mezcla se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 70 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (25 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y se separó usando una frita hidrófoba. La capa acuosa se lavó con DCM (2x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (1,09 g) como un aceite incoloro.

CL/EM T_r 2,65 min *m/z* 169 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 63

1-Etil-4-fluoro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

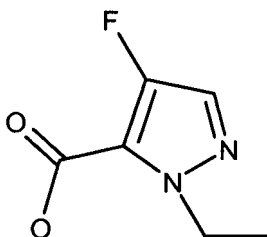


10 Un vial de microondas se cargó con 1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,2 g) y Selectfluor™ (0,548 g) y después acetonitrilo (3 ml) y ácido acético (0,5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C con radiación de microondas durante 120 min. Se añadió Selectfluor™ (0,548g) y la mezcla se calentó a 100 °C con radiación de microondas durante 60 min.
 15 El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (15 ml) y agua (15 ml) y se separó mediante una frita hidrófoba. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 20 g de sílice), eluyendo con un gradiente del 0-50 % de DCM en ciclohexano en un periodo de 20 minutos dio el compuesto del título (67 mg) como un aceite incoloro.

CL/EM T_r 2,87 min *m/z* 187 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 64

Ácido 1-etil-4-fluoro-1*H*-pirazol-5-carboxílico



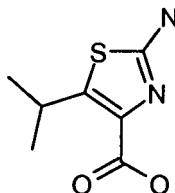
25 A una solución de 1-etil-4-fluoro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (67 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 120 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió tolueno (15 ml) y el disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido que se secó en un horno de vacío durante la noche para dar el compuesto del título (26 mg)

como un sólido marrón.

CL/EM T, 1,46 min m/z 159 [MH⁺]. Procedimiento A

Intermedio 65

Ácido 2-amino-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



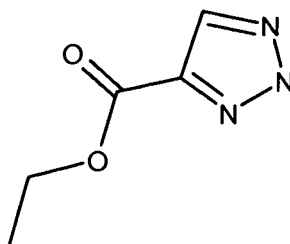
5

A una solución de 2-amino-5-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-1,3-carboxilato de metilo (220 mg) (por ejemplo, disponible en ABCR) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 72 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (240 mg) como un sólido amarillo pálido.

CL/EM T, 0,89 min m/z 187 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 66

2*H*-1,2,3-Triazol-4-carboxilato de etilo



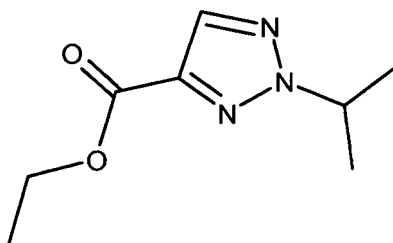
15

Una mezcla de 2-propionato de etilo (4,13 ml) y azida de trimetilsililo (13,5 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla enfriada se descompuso cuidadosamente con metanol (50 ml) y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (5,7 g) como un sólido blanco.

CL/EM T, 0,58 min m/z 241 [MH⁺]. Procedimiento B

Intermedio 67

2-(1-Metiletil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo



20

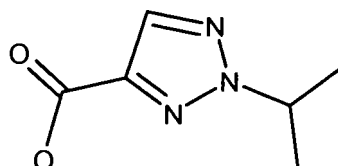
Una mezcla de 2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (1 g), carbonato de potasio (1,76 g) y 2-yodopropano (1,27 ml) en acetonitrilo seco (20 ml) se agitó a 50-60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió más 2-yodopropano (0,70 ml) y la mezcla se agitó a 50-60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una columna de 2 g de SPE de sílice con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 70 g de sílice), eluyendo con un gradiente del 0-25 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 40 min dio el compuesto del título (670 mg) como un aceite incoloro.

25

CL/EM T_r 2,25 min *m/z* 184 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 68

Ácido 2-(1-metiletil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

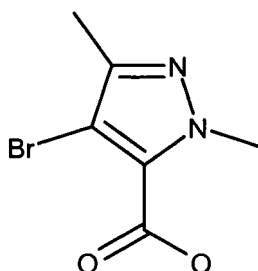


- 5 A una solución de 2-(1-metiletil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (670 mg) en metanol (6 ml) se añadió hidróxido de sodio (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El metanol se eliminó al vacío y se añadió agua (10 ml) y la mezcla se neutralizó (pH 5-6) mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. La capa acuosa se extrajo con DCM, se separó mediante una frita hidrófoba y la capa orgánica se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (455 mg) como un sólido blanco.

10 CL/EM T_r 1,41 min *m/z* 156 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 69

Ácido 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico

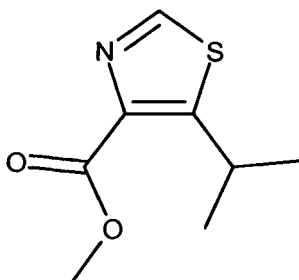


- 15 A una solución de 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (200 mg) (por ejemplo, disponible en Sinova) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua (10 ml) y se acidificó a pH=5 usando ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron, para dar el compuesto del título (25 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 1,77 min *m/z* 219 [MH⁺]. Procedimiento C

20 **Intermedio 70**

5-(1-Metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo



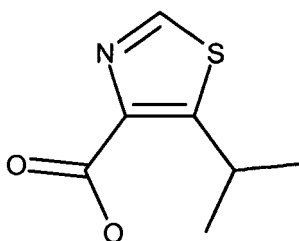
- 25 A una solución de 2-amino-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (2,15 g) (disponible con ABCR) en ácido hipofosforoso al 30 % (53 ml) a -5 °C se añadió, lentamente por debajo de la superficie, manteniendo la temperatura entre -5 y 0°C, nitrito de sodio (1,6 g) y la mezcla se agitó durante 1 h adicional a 0 °C. El baño de refrigeración se

- 5 eliminó durante 2 h, después se repuso mientras se añadía lentamente solución enfriada de hidróxido de sodio (8,5 g) en agua (100 ml). La solución se neutralizó mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con dietiléter (50 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se evaporó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano para dar el compuesto del título (1,9 g) como una aceite amarillo.

CL/EM T_r 2,1 min *m/z* 186 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 71

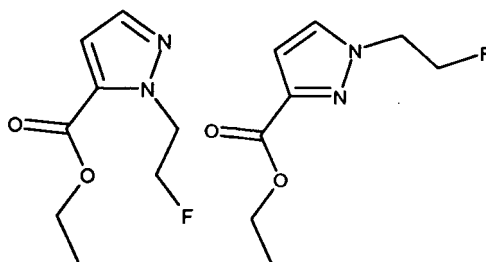
Ácido 5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxílico



- 10 A una solución de 5-(1-metiletil)-2-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,9 g) en metanol (20 ml) se añadió hidróxido de sodio 2 M (20 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en agua (20 ml) y se acidificó a pH=5 usando ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (1,7 g) como un sólido blanco.
- 15 CL/EM T_r 1,71 min *m/z* 172 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermediarios 72 y 73

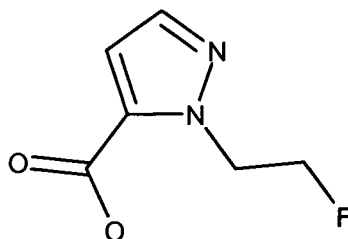
1-(2-Fluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



- 20 A una solución de 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,77 g) (disponible en ABCR) en acetonitrilo (30 ml) se añadió carbonato de cesio (1,79 g) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, cuando se añadió 1-fluoro-2-yodoetano (0,96 g) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla se evaporó y el residuo se recogió en agua (30 ml) y DCM (30 ml), se separó mediante una frita hidrófoba y se concentró a ~5 ml, dispuesta en un cartucho de SPE (50 g de sílice) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano para dar 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,42 g) como un aceite amarillo.
- 25 CL/EM T_r 2,09 min *m/z* 186 [MH⁺]. Procedimiento C
- y 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (g) como un aceite amarillo
- CL/EM T_r 1,73 min *m/z* 186 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 74

Ácido 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

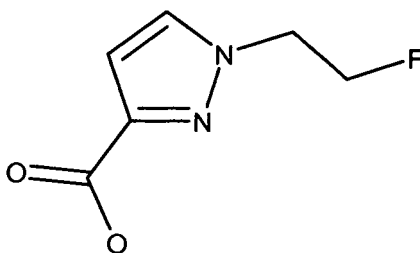


- 5 A una solución de 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,2 g) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó a pH 4 usando ácido clorhídrico 2 M y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título (0,132 g) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 1,13 min *m/z* 159 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 75

Ácido 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxílico

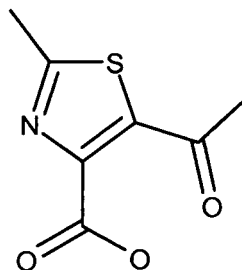


- 10 A una solución de 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,1 g) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó a pH=4 usando ácido clorhídrico 2 M y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título (16 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T_r 0,97 min *m/z* 159 [MH⁺]. Procedimiento C

- 15 Intermedio 76

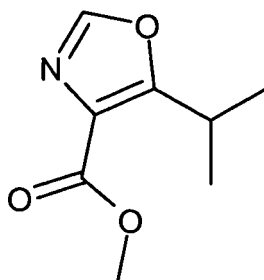
Ácido 5-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico



- 20 A una solución de 5-acetil-2-metil-2,1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (75 mg) (disponible en Butt Park Ltd.) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó a pH=2 usando ácido clorhídrico 2 M y después se extrajo con acetato de etilo (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título (22 mg) como un sólido amarillo.

CL/EM T_r 1,12 min *m/z* 186 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 77

5-(1-Metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

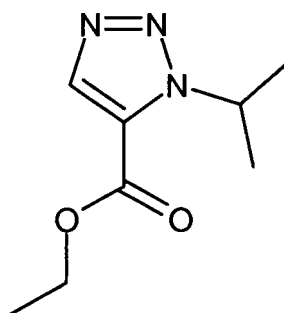
- 5 A una solución de metóxido de sodio (1,86 g) en DMF (30 ml) se añadió isocianoacetato de metilo (2,38 ml) gota a gota a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 30 min a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió cloruro de 2-metilpropanoilo (3,36 ml) gradualmente a la mezcla a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 2 h a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y la capa orgánica se recogió usando una frita hidrófoba. La capa acuosa se lavó con DCM (2x50 ml) y se separó usando una frita hidrófoba. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Esto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano y después mediante metanol al 0-20 %. El residuo se destiló usando un tubo de bolas para dar el compuesto del título (553 mg) como un sólido amarillo.

CL/EM T_r 1,97 min *m/z* 170 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 78**Ácido 5-(1-metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxílico**

- 15 A una solución de 5-(1-metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (0,55 g) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (10 ml) y la mezcla se agitó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en agua (10 ml) y después se acidificó usando ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se concentró hasta precipitación, lo que comenzó cuando la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título (0,45 g) como un sólido amarillo.

20 CL/EM T_r 1,6 min *m/z* 156 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 79**1-(1-Metiletil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo**

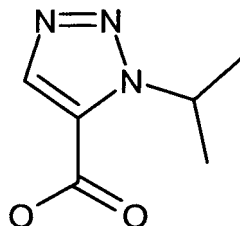
- 25 Una mezcla de 2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g), carbonato de potasio (2,64 g) y 2-yodopropano (1,91 ml) en acetonitrilo seco (30 ml) se agitó a $50-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió más 2-

- 5 yodopropano (0,955 ml) y la mezcla se agitó a 50-60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 4 días. La mezcla se filtró a través de una columna de SPE de sílice de 2 g eluyendo con acetato de etilo. La solución se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de 100 g), eluyendo con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 40 min dio el compuesto del título (315 mg) como un aceite incoloro.

CL/EM T_r 2,16 min *m/z* 184 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 80

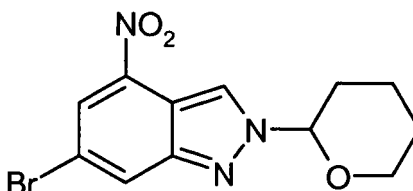
Ácido 1-(1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



- 10 A una solución de 1-(1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo (0,315 g) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en agua (5 ml) y se acidificó usando ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y después se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (0,2 g) como un sólido blanco.
- 15 CL/EM T_r 1,22 min *m/z* 154 [MH]. Procedimiento C

Intermedio 81

6-Bromo-4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol

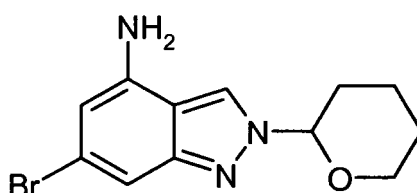


- 20 A 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (10 g, disponible en Sinova Ltd) en dihidropirano (100 ml) se añadió TFA (0,068 ml) y la reacción se calentó durante 1,5 horas a reflujo. Después de enfriar, se añadieron 180 ml de DCM y 50 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 10 minutos. El DCM se separó de la capa acuosa que se volvió a lavar con DCM (70 ml). Las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a sequedad. El sólido residual se trituró con éter y después se filtró. El material sólido se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice en un aparato ISCO Companion, usando un gradiente isocrático de DCM. Las fracciones purificadas se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (7,78 g).
- 25

CL/EM T_r 3,51 min *m/z* 326 [MH]. Procedimiento A

Intermedio 82

6-Bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina



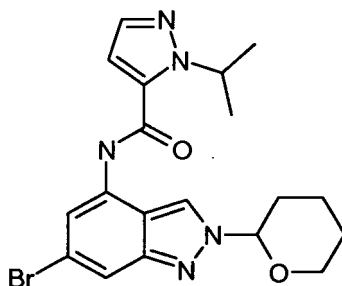
30

Se pesaron 6-bromo-4-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (6 g, 18,40 mmol), limaduras de hierro (3,29 g, 58,9 mmol) y cloruro de amonio (0,492 g, 9,20 mmol) en un matraz de 250 ml y se añadió etanol (60 ml) y después agua (18 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. No hubo una separación visible de las capas de modo que la reacción se evaporó para eliminar el acetato de etilo y etanol. Después se añadieron 250 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con 50 ml de agua adicionales, antes de hacerla pasar a través de una frita hidrófoba. La capa orgánica se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en sílice (columna de 120 g de sílice, ISCO companion technology) eluyendo con un gradiente de 1 - 2 % de metanol en DCM en un periodo de 25 minutos. Las fracciones que contenían material deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (3,95 g).

CL/EM T_r 2,87 min *m/z* 298 [MH]. Procedimiento A

Intermedio 83

N-[6-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Se disolvió 6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (2,25 g, 7,59 mmol) en DCM (40 ml) y se añadió DIPEA (2,85 ml, 16,34 mmol). Se añadió cloruro de 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carbonilo (1,41 g, 8,17 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa de DCM se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El material se combinó con el obtenido de una reacción a escala inferior previa llevada a cabo de un modo idéntico pero partiendo de 6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (0,2 g, 0,675 mmol). Los materiales brutos combinados se purificaron mediante cromatografía en sílice usando un cartucho de 50 g y eluyendo progresivamente con DCM y después con el 1 - 4 % de metanol en DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (2,8 g).

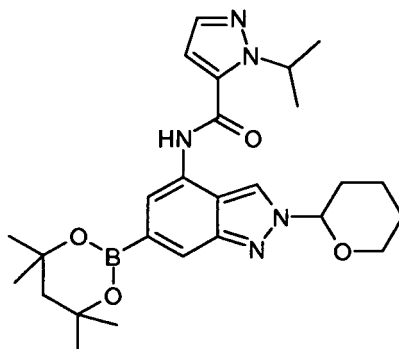
CL/EM T_r 1,24 min *m/z* 434 [MH]. Procedimiento B

De un modo similar se preparó

| Número de intermedio | Denominación del compuesto | Cloruro de ácido | Estructura | CL/EM T _r , min | CL/EM MH ⁺ |
|----------------------|--|---|------------|----------------------------|-----------------------|
| 84 | N-[6-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida | Cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo | | 1,18 | 423 |

Intermedio 85

1-(1-Metiletil)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



5 Se combinaron en un vial de microondas *N*-[6-bromo-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (500 mg, 1,16 mmol), aducto Pd(dppf)Cl₂ DCM (94 mg, 0,115 mmol), acetato de potasio (341 mg, 3,47 mmol) y 4,4,4',4',6,6,6',6'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (978 mg, 3,47 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (8 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. El análisis por CL-EM mostró una reacción incompleta, de modo que la mezcla se calentó de nuevo en condiciones de microondas durante 30 min a 80 °C. Se añadió después más aducto Pd(dppf)Cl₂ DCM (38 mg) y la reacción se calentó durante 30 min a 80 °C. La mezcla de reacción se aplicó a la parte superior de un cartucho de sílice y se lavó con metanol. Después de eliminar el disolvente, el residuo se repartió entre DCM y agua y las capas orgánicas se concentraron al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en sílice (40 g) usando un gradiente del 40 % - 60 % de EtOAc en ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se secaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

CL/EM T_r 1,33 min *m/z* 494 [MH]. Procedimiento C

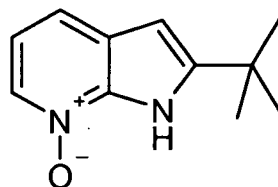
Se preparó de forma similar

| Número de intermedio | Denominación del compuesto | Bromuro de arilo | Estructura | CL/EM T _r min | CL/EMMH ⁺ |
|----------------------|--|---|------------|--------------------------|----------------------|
| 86 | 2-Metil- <i>N</i> -[2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinano-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | <i>N</i> -[6-bromo-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida | | 1,36 | 483 |

15

Intermedio 87

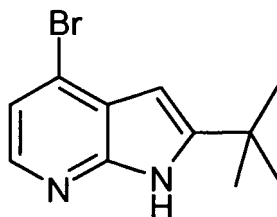
7-Óxido de 2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



20 Se disolvió 2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (10 g, 57 mmol) en acetato de etilo:DCM (400 ml, 1:1, v/v), se enfrió a ~0 °C en un baño de hielo y se trató mediante la adición gota a gota de ácido *m*-cloroperbenzoico (15,85 g, 69,5 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente en un periodo de 3 horas y después se trató con carbonato de potasio al 30 % (ac) (150 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con DCM (2x100 ml) adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de metabisulfito de sodio, se secaron y después se evaporaron para dar el compuesto del título, 11,1 g.

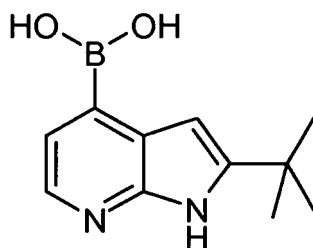
25 CL/EM (procedimiento B) T_r = 0,87 min *m/z* 191 [MH⁺].

Intermedio 88

4-Bromo-2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

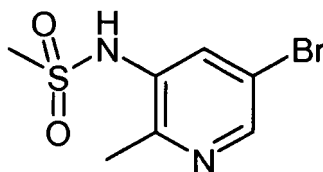
5 Se dispusieron 7-óxido de 2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (11 g, 58 mmol) y bromuro de tetrametilamonio (13,5 g, 87 mmol) en DMF (78 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con la adición gota a gota de ácido metanosulfónico (20,2 g, 116 mmol). La reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. El sólido se filtró para dar el compuesto del título, 3,4 g.

CL/EM (procedimiento B) $T_r = 1,27$ min m/z 255 [MH⁺].

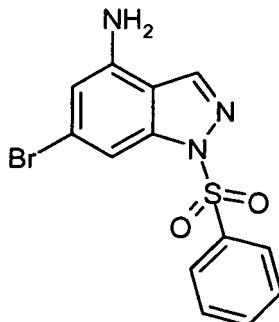
Intermedio 89**Ácido [2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]borónico**

10 Se disolvió 4-bromo-2-(1,1-dimetiletil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (430 mg, 1,7 mmol) en THF anhidro (12 ml) en atmósfera de nitrógeno y se desgasificó (nitrógeno/vacío 3 veces). Se añadió hidruro de sodio (dispersion al 60 % en aceite mineral) (88 mg, 2,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. Después la
 15 reacción se enfrió a -78 °C, se desgasificó adicionalmente como anteriorm ente y se añadió gota a gota n-butil-litio 1,5 M en hexanos (1,6 ml, 2,4 mmol) en un periodo de 5 min. La reacción se agitó durante 45 min y después se añadió borato de triisopropilo (1,2 ml). La reacción se agitó durante una hora adicional mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio (ac) (20 ml) y la reacción se extrajo con DCM (2x25 ml). Las
 20 capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM:MeOH (1:1, v/v) y se cargó en un cartucho de aminopropilo (10 g). El cartucho se lavó con DCM:MeOH (1:1, v/v) y se eluyó con amoniaco 2 M en MeOH, que se concentró para dar el compuesto del título, 164 mg.

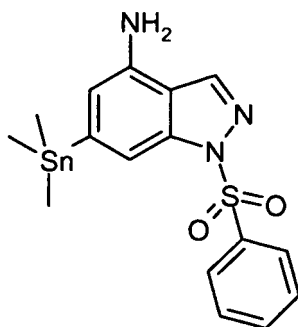
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,71 (s ancho, 1 H), 8,33 (s ancho, 2 H), 8,11 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 1,36 (s, 9 H).

Intermedio 90**25 N-(5-Bromo-2-metil-3-piridinil)metanosulfonamida**

30 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (97 µl) a 5-bromo-2-metil-3-piridinamina (Chempacific) (200 mg) en piridina (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de la adición de HCl 2 M (ac) (5 ml) y se extrajo en DCM. El DCM se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y después se secó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió DCM y se lavó a través de un cartucho de aminopropilo (acondicionado previamente con DCM) con DCM para dar el compuesto del título, 77mg. CL/EM (procedimiento B) $T_r = 0,77$ min m/z

267 [MH⁺].**Intermedio 91****6-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-amina**

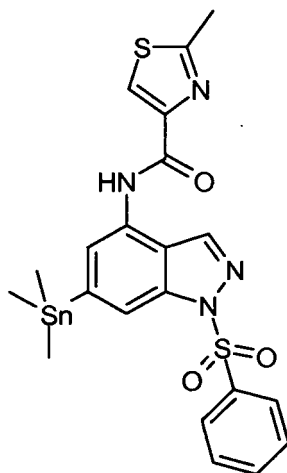
- 5 Se disolvió 6-bromo-1H-indazol-4-amina (5 g) en DMF (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,94 g) y la reacción se dejó en un baño de hielo durante 30 min. Se añadió lentamente cloruro de bencenosulfonilo (3 ml) en DMF (5 ml) en un periodo de 15 minutos y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo (120 ml) y el agua se separó, se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de litio (ac) al 7,5 % (50 ml x 2) y después agua (50 ml) antes de separarlas y hacerlas pasar a través de una frita hidrófoba. El acetato de etilo se evaporó y el residuo se hizo pasar a través de un cartucho de sílice, eluyendo con DCM (aprox. 300 ml) y después con dietiléter (aprox. 400 ml). Las fracciones puras que contenían producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título, 5,9 g.
- 15 CL/EM T_r 1,12min *m/z* 354 [MH⁺]. Procedimiento D.

Intermedio 92**1-(Fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-amina**

- 20 Una mezcla de 6-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-amina (1,3 g), hexametildiestaño (2,4 g), trietilamina (1 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,2 g) en tolueno (15 ml) se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se aplicó a un cartucho de sílice usando éter de petróleo a 40-60 °C como eluyente. Esto se cargó en éter/éter de petróleo a 40-60 °C. Las fracciones apropiadas se evaporaron para dar el compuesto del título, 1,2 g.

CL/EM T_r 3,3 min *m/z* 438 [MH⁺]. Procedimiento C**Intermedio 93**

- 25 **2-Metil-N-[1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

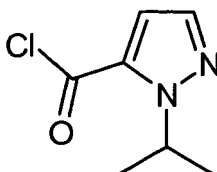


5 Se añadió gota a gota cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (350 mg) en DCM (4 ml) a 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-amina (300 mg) en DCM (15 ml) y piridina (0,167 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (ac) (25 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 15 min. El DCM se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en un cartucho de sílice, se acondicionó previamente con ciclohexano, se lavó con ciclohexano y después se eluyó con éter. El éter se evaporó para dar el compuesto del título, 373 mg.

CL/EM T, 1,42 min m/z 563 [MH⁺]. Procedimiento D:

10 **Intermedio 94**

Cloruro de 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carbonilo

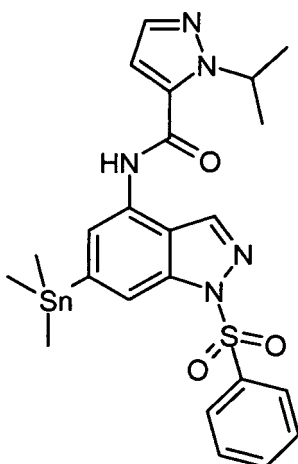


15 Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) a ácido 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxílico (1 g) y la reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción se evaporó, después se mezcló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título, 856mg.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,6 (d, 1H), δ 7,1 (d, 1H), δ 5,2 (m, 1H), δ 1,5 (d, 6H).

Intermedio 95

1-(1-Metiletil)-N-[1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

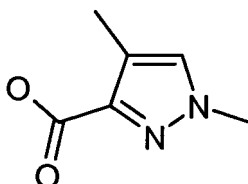


Se añadió gota a gota cloruro de 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carbonilo (152 mg) en DCM (10 ml) a 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-amina (350 mg) en DCM (15 ml) y piridina (0,07 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de la adición de cloruro de 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carbonilo adicional (10 mg). La reacción se agitó durante 30 min, se añadió bicarbonato de sodio saturado (ac) (25 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min antes de separar el DCM mediante una frita hidrófoba y evaporar a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se cargó en un cartucho de sílice acondicionado previamente con ciclohexano. El cartucho se eluyó con el 0 - 100 % de éter en ciclohexano. La fracción que contenía compuesto se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título, 360 mg.

10 CL/EM T, 3,66 min m/z 574 [MH⁺]. Procedimiento C

Intermedio 96

Ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

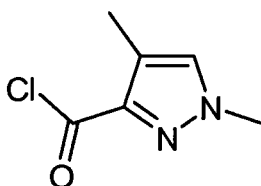


15 Se añadieron hidróxido de litio (0,864g), THF (30 ml) y agua (30 ml) a 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,39 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se acidificó con HCl 5 M (ac) a pH 7 y después se lavó a través de un cartucho intercambiador de cationes HLB OASIS waters. El cartucho se acondicionó previamente con metano, después con agua. La reacción se cargó en el cartucho y se lavó con agua y después se eluyó con metanol. La fracción de metanol se evaporó al vacío para dar el compuesto del título, 1,1 g.

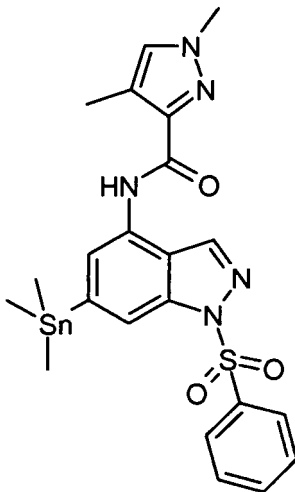
CL/EM T, 0,49 min m/z 141 [MH⁺]. Procedimiento D:

20 Intermedio 97

Cloruro de 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carbonilo

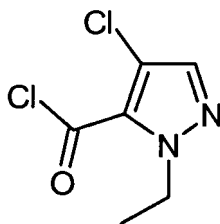


25 Se añadió cloruro de tionilo (4 ml) a ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,5 g) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió más cloruro de tionilo (2 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se evaporó y después se mezcló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título, 511 mg. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,3 (s, 1H), δ 4 (s, 3H), δ 2,2 (s, 3H).

Intermedio 98**1,4-Dimetil-N-[1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida**

5 Se añadió cloruro de 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carbonilo (46 mg) en DCM (2,5 ml) en un periodo de 5 min a 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-amina (100 mg) en DCM (2,5 ml) y piridina (0,023 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Aparte, se añadió cloruro de 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carbonilo (273 mg) en DCM (5 ml) en un periodo de 10 min a 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-amina (600 mg) en DCM (25 ml) y piridina (0,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las reacciones se combinaron y se separaron entre bicarbonato de sodio saturado (ac) y DCM. El DCM se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y después se secó. El residuo se disolvió en DCM y se purificó usando un cartucho de sílice acondicionado
10 previamente con ciclohexano. El cartucho se eluyó con ciclohexano:diétiléter (1:1, v/v), después diétiléter, después metanol al 10 % en diétiléter y finalmente con metanol al 50 % en diétiléter. Las fracciones puras se combinaron y se secaron para dar el compuesto del título, 753 mg.

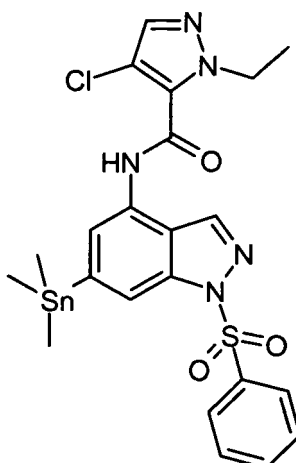
CL/EM T_r 1,41 min *m/z* 560 [MH⁺]. Procedimiento D:

15 Intermedio 99**Cloruro de 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-carbonilo**

20 Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) a ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (1 g) y la reacción se calentó a 80 °C durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se evaporó, después se mezcló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título, 970 mg.

RMN de ¹H (DMSO) δ 7,6 (s, 1H), δ 4,5 (c, 2H), δ 1,4 (t, 3H)

Intermedio 100**4-Cloro-1-etil-N-[1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida**

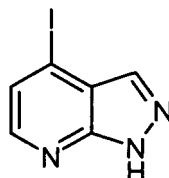


5 Se añadió cloruro de 4-cloro1-etil-1H-pirazol-5-carbonilo (122 mg) en DCM (5 ml) en un periodo de 5 min a 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-amina (250 mg) en DCM (10 ml) y piridina (0,05 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (ac) (20 ml) y la reacción se agitó vigorosamente antes de hacer pasar el DCM a través de una frita hidrófoba y evaporar a sequedad. El residuo se hizo pasar a través de un cartucho de sílice, acondicionado previamente con ciclohexano. El cartucho de sílice se lavó con ciclohexano:dietiléter (1:1, v/v), después dietiléter. La fracción de éter que contenía producto se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título, 303 mg.

CL/EM T, 1,48 min m/z 594 [MH⁺]. Procedimiento D:

10 **Intermedio 101**

4-Yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

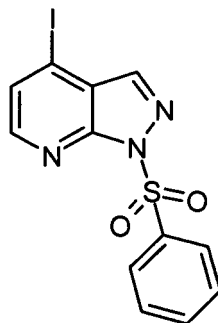


15 Se añadió en porciones 2-fluoro-4-yodo-3-piridinacarbaldéhidó (de Asymchem) (0,97g) en un periodo de 5 min a hidrato de hidrazina (5 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua (10 ml) y el sólido se filtró y se lavó con más agua, para dar el compuesto del título, 664 mg.

CL/EM T, 0,84 min m/z 246 [MH⁺]. Procedimiento B.

Intermedio 102

4-Yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirroló[3,4-b]piridina



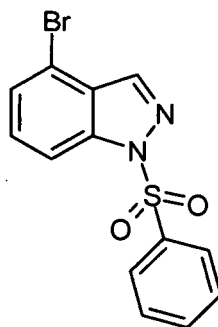
20 A una suspensión en agitación de NaH (0,9 g) en THF anhidro (25 ml) a -5 °C se añadió 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (5 g) en THF anhidro (75 ml) y DMF (25 ml). Se añadió trietilamina (3 ml) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de benceno sulfonilo (2,9 ml) en THF anhidro (25 ml) en un periodo de 10 min y la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después se inactivó con agua. Se separaron las capas y se volvió a

extraer la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron, para dar un residuo sólido que se trituró con metanol, para dar el compuesto del título, 4,1 g.

CL/EM T_r 1,04 min *m/z* 386 [MH⁺]. Procedimiento D:

5 **Intermedio 103**

4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol

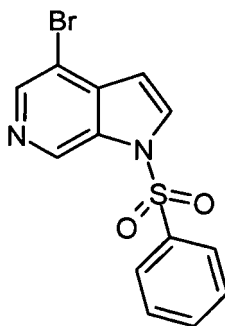


10 A una suspensión en agitación de NaH (0,78 g) en THF anhidro (17,5 ml) a -5 °C se añadió 4-bromo-1H-indazol (3,5 g) en THF anhidro (35 ml). Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (2,5 ml) en THF anhidro (17,5 ml) en un periodo de 10 min. La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después se inactivó con agua. Se separaron las capas y se volvió a extraer la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron, para dar un residuo sólido que se trituró con metanol, para dar el compuesto del título, 5,18 g.

CL/EM T_r 1,24 min *m/z* 339 [MH⁺]. Procedimiento D:

15 **Intermedio 104**

4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

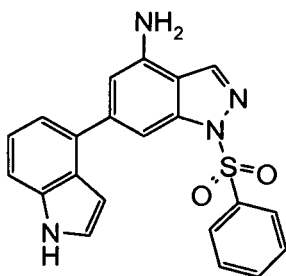


20 A una suspensión en agitación de NaH (1,3 g) en THF anhidro (25 ml) a -5 °C se añadió 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (preparada, por ejemplo, como se describe en la patente US2005/0090529, 5 g) en THF anhidro (75 ml) en un periodo de 10 min. La reacción se agitó a -5 °C durante 10 min y después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (3,6 ml) en THF anhidro (25 ml) en un periodo de 10 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con agua. Se separaron las capas y se volvió a extraer la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron, para dar un residuo que se trituró usando metanol (25 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de metanol y después se secó al vacío a 45 °C durante la noche para dar el compuesto del título, 7,9 g.

CL/EM T_r 1,11 min *m/z* 339 [MH⁺]. Procedimiento D:

Intermedio 105

6-(1H-Indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-amina

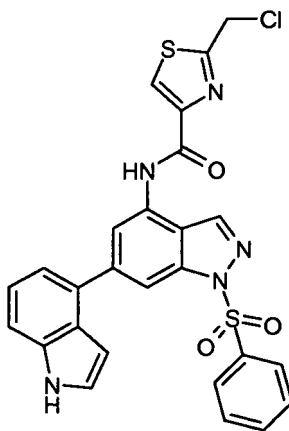


5 Se dividieron 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-amina (3 g, 8,52 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (2,278 g, 9,37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,623 g, 0,852 mmol) y carbonato de sodio (2,71 g, 25,6 mmol) entre 2 viales de microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (16 ml) y agua (16 ml); 8 ml de cada disolvente en cada vial. Los viales se calentaron en el microondas a 100 °C durante 10 min. Las mezclas se combinaron y se filtraron a través de celite, lavando con EtOAc. La mezcla resultante se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío, para dar un sólido marrón que se adsorbió previamente en sílice y se añadió a la parte superior de un cartucho de SPE de sílice de 100 g. Esto se eluyó con el 0-100 % de EtOAc/ciclohexano en un periodo de 60 minutos en el aparato FlashMaster II. Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío, para dar el compuesto del título como cristales de color naranja que se secaron en una línea de alto vacío durante 1 hora.

CLEM (Procedimiento D): Tr = 1,11 min, MH⁺ = 388.

Intermedio 106

15 **2-(Clorometil)-N-[6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

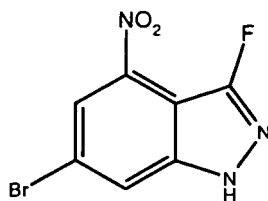


20 A una solución de 6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-amina (1,5 g, 3,86 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (1,35 ml, 7,72 mmol). Se añadió cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (1,8 g, 6,98 mmol) en cloroformo (20 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y 15 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 h. Se añadió una porción adicional de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (0,2 g, 1,02 mmol) a la mezcla, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (50 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml), separando las capas usando una frita hidrófoba. Las capas orgánicas se recogieron y el disolvente se eliminó al vacío, para dar un sólido marrón que se trituró con éter (10 ml). El sólido se separó por filtración y se secó en un horno de vacío durante la noche, para dar el compuesto del título (1,6 g).

25 CLEM (Procedimiento C): Tr = 1,26 min, MH⁺ = 548.

Intermedio 107

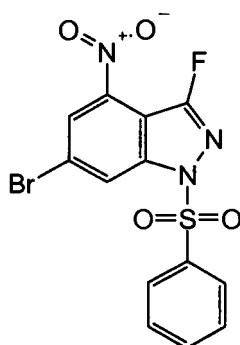
6-Bromo-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol



- 5 A una solución de 6-bromo-4-nitro-1H-indazol (10 g, 41,3 mmol, disponible en Sinova) en acetonitrilo (100 ml) y ácido acético (20,00 ml) se añadió Selectfluor® (22,10 g, 83 mmol). La mezcla resultante se calentó a 10 °C y se agitó durante la noche. La solución de color naranja resultante se concentró al vacío y después se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido se disolvió después en 20 ml de DCM, se cargó en una columna de sílice de 330 g y se purificó con un gradiente del 0-100 % de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido naranja (6,9 g).
- 10 CLEM (Procedimiento D): T_r = 0,98 min, MH⁺ = 258/260.

Intermedio 108

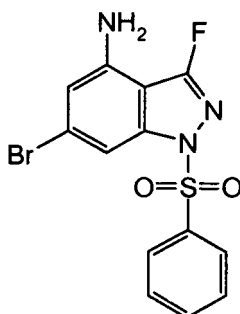
6-Bromo-3-fluoro-4-nitro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol



- 15 A una solución en agitación de hidruro de sodio (0,677 g, 16,92 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se añadió u na solución de 6-bromo-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol (4 g, 15,38 mmol) en THF (25 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente antes de añadir cloruro de bencenosulfonilo (2,170 ml, 16,92 mmol); después de aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y después se extrajo la capa acuosa de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.
- 20 El sólido se trituroó con 50 ml de metanol y se filtró, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,96 g).
- CLEM (Procedimiento D): T_r = 1,27 min (poca ionización).

Intermedio 109

6-Bromo-3-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-amina

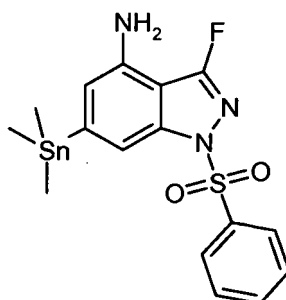


Se suspendió 6-bromo-3-fluoro-4-nitro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (5,9 g, 14,74 mmol) en ácido acético (60 ml) y se añadió hierro en polvo (4,12 g, 73,7 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 h, después la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 100 ml de EtOAc y se filtró a través de celite. La torta del filtro se lavó bien con acetato de etilo y después el filtrado se basificó hasta que el color cambió de la capa acuosa a la orgánica (aproximadamente pH de 8-9). El sistema bifásico se agitó después durante aproximadamente 5 minutos y la capa acuosa se volvió turbia. Después, las capas se separaron, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en seco en un cartucho de sílice de 330 g, se purificó con un gradiente del 0-100 % de EtOAc/ciclohexano y las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,4 g).

CLEM (Procedimiento D): $T_r = 1,17$ min, $\text{MH}^+ = 370/372$.

Intermedio 110

3-Fluoro-1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestananil)-1H-indazol-4-amina

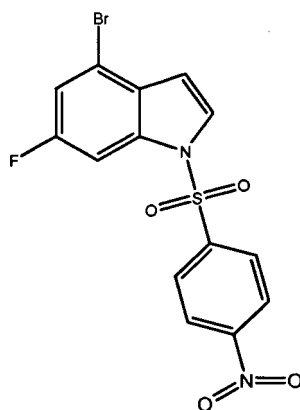


Se dispusieron 6-bromo-3-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-amina (1,9 g, 5,13 mmol), hexametildiestaño (2,66 ml, 12,8 mmol), trietilamina (1,431 ml, 10,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,593 g, 0,513 mmol) en tolueno (30 ml). La mezcla se dividió entre 2 viales de microondas y las mezclas se calentaron a 110 °C durante 1 h en el microondas. Las mezclas se combinaron y se vertieron en un cartucho de sílice de 50 g que se eluyó con ciclohexano y después con ciclohexano:dietiléter, para dar el compuesto del título (2,25 g).

CLEM (Procedimiento C): $T_r = 3,46$ min, $\text{MH}^+ = 456$.

Intermedio 111

4-Bromo-6-fluoro-1-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-1H-indol

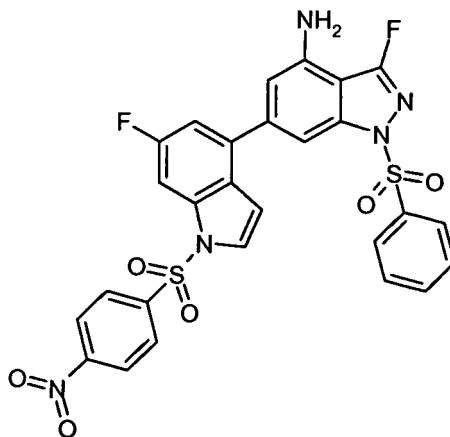


Se añadió hidruro de sodio (299 mg, 7,48 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (800 mg, 3,74 mmol) en DMF (20 ml) que se había enfriado en un baño de hielo a 0 °C y se dispuso en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 min antes de añadir cloruro de 4-nitrobenzenosulfonyl (911 mg, 4,11 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La solución naranja/marrón resultante se vertió en agua en agitación (40 ml). La mezcla se agitó rápidamente durante 30 minutos. La suspensión marrón resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante la noche, para dar un sólido marrón pálido, que se purificó mediante un aparato Flashmaster II, en un cartucho de sílice (100 g) usando un gradiente de acetato de etilo y ciclohexano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

CLEM (Procedimiento C): Tr = 3,61 min, MH⁺ = 400.

Intermedio 112

3-Fluoro-6-{6-fluoro-1-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-1H-indol-4-il}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-amina

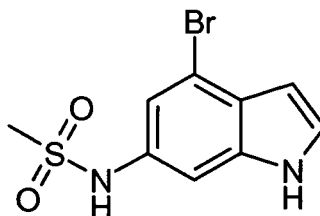


- 5 Una solución de 3-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestananil)-1H-indazol-4-amina (0,65 g, 1,43 mmol), 4-bromo-6-fluoro-1-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-1H-indol (0,69 g, 1,71 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,17 g, 0,14 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 120 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante un cartucho de sílice (100 g) mediante un aparato Flashmaster II usando un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo, para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja (0,48 g).

- 10 CLEM (Procedimiento D): Tr = 1,39 min, MH⁺ = 610.

Intermedio 113

N-(4-Bromo-1H-indol-6-il)metanosulfonamida

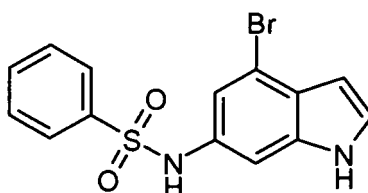


- 15 Se agitaron 4-bromo-6-amino-indol (100 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,71 mmol) conjuntamente en piridina a 0 °C. Después se añadió cloruro de mesilo (54 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó directamente en un cartucho de aminopropilo (10 g) y se eluyó con metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice (cartucho de 20 g) eluyendo con el 0- 25 % de metanol en DCM en un periodo de 20 min, para dar el compuesto del título como una goma naranja/marrón (110 mg).

- 20 CLEM (Procedimiento D): Tr = 0,92 min, MH⁺ = 287/289.

Intermedio 114

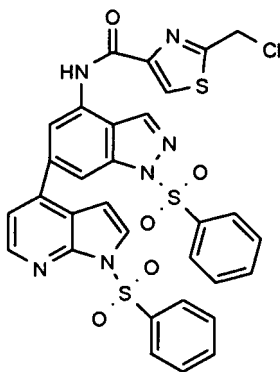
N-(4-Bromo-1H-indol-6-il)bencenosulfonamida



Se agitaron 4-bromo-6-amino-indol (100 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,71 mmol) conjuntamente en piridina a 0 °C. Después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (84 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se cargó directamente en un cartucho de aminopropilo (10 g) y se eluyó con metanol. El disolvente se evaporó, para dar el compuesto del título como una goma naranja/marrón (90 mg). CLEM (Procedimiento D): $T_r = 1,09$ min, $MH^+ = 349/351$.

Intermedio 115

2-(Clorometil)-N-{1-(fenilsulfonil)-6-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida

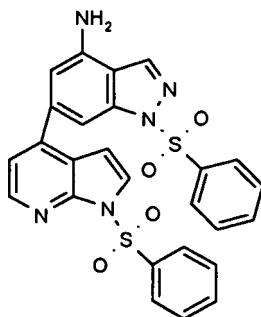


10 Se agitó 1-(fenilsulfonil)-6-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-indazol-4-amina (663 mg, 1,252 mmol) en cloroformo (10 ml) a 0 °C. Se añadió DIPEA (0,437 ml, 2,504 mmol) a la mezcla de reacción, después se añadió cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (300 mg, 1,530 mmol) en cloroformo (10,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (400 mg, 1,252 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación. Cuando no se observó la formación de más producto, se añadió cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo adicional (1,6 g, 1,252 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La solución se trató con DCM (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y después se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso diluido (25 ml) y después se hizo pasar a través de una frita hidrófoba. Una parte del disolvente se eliminó y después la solución se aplicó a una columna de sílice (Flasmaster II, cartucho de sílice de 100 g) y se eluyó con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo/ciclohexano en un periodo de 60 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el disolvente se eliminó, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (111 mg).

CLEM (Procedimiento C) $T_r = 1,34$ min, $MH^+ = 690$.

Intermedio 116

25 **1-(Fenilsulfonil)-6-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il]-1H-indazol-4-amina**

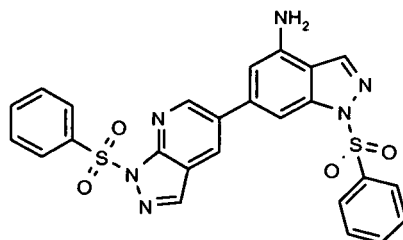


30 Se añadieron 4-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,546 g, 4,59 mmol), 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestananil)-1H-indazol-4-amina (2 g, 4,59 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0,265 g, 0,229 mmol) a N,N-dimetilformamida (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 días y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna en sílice (70 g) eluyendo con amoniaco y metanol en DCM, después usando de nuevo el aparato Companion y eluyendo con un gradiente del 30 al 85 % de MeCN (+ TFA al 0,1 %)/ H_2O (TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el disolvente se eliminó, para dar el compuesto del título como un sólido marrón (663 mg).

CLEM (Procedimiento C) $T_r = 1,17$ min, $MH^+ = 530$.

Intermedio 117

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

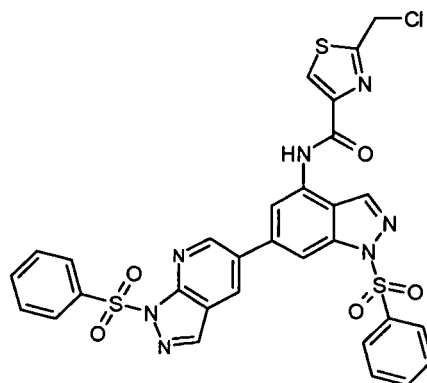


- 5 Se dividieron 1-(fenilsulfonyl)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indazol-4-amina (1,5 g, 3,63 mmol), 5-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1-pirazolo[3,4-b]piridina (1,350 g, 3,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,531 g, 0,726 mmol) y fosfato de tripotasio (2,311 g, 10,89 mmol) entre 2 viales de microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (18 ml) y agua (6 ml); 9 ml de dioxano y 3 ml de agua en cada uno. Cada vial se calentó a 100 °C durante 10 min en el microondas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se recogió usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en DCM (4 ml) y se añadió a la parte superior de 2 cartuchos de SPE de sílice de 70 g. Estos se eluyeron subsiguientemente con el 0-100 % de EtOAc/DCM en un periodo de 40 min. Las fracciones que contenían producto se combinaron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (581 mg).

CLEM (Procedimiento C) $T_r = 1,15$ min, $MH^+ = 531$.

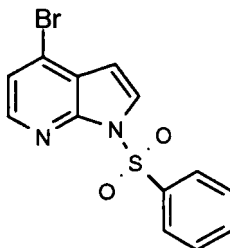
Intermedio 118

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

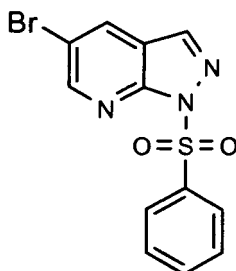


- 20 Se disolvió 1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-indazol-4-amina (185 mg, 0,349 mmol) en DCM (3 ml) y se añadió piridina (0,034 ml, 4,018 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (77 mg, 0,349 mmol) en DCM (3 ml) en un periodo de 5 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (38,4 mg, 0,174 mmol) en DCM (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, dejando que el hielo se fundiera con el transcurso del tiempo. Se añadió una porción adicional de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (38,4 mg, 0,174 mmol) en DCM (1,5 ml) y se continuó con la agitación con seguimiento mediante CLEM. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO y se cargó en una columna de 43 g C18 de fase inversa RediSep que se eluyó después con el 30-85 % de acetonitrilo (+ TFA al 0,1 %)/H₂O (+ TFA al 0,1 %) en un periodo de 30 min. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido crema que se secó después en una línea de vacío durante 1 hora para dar el compuesto del título (54 mg).

CLEM (Procedimiento C) $T_r = 1,26$ min, $MH^+ = 689$.

Intermedio 119**4-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol[2,3-b]piridina**

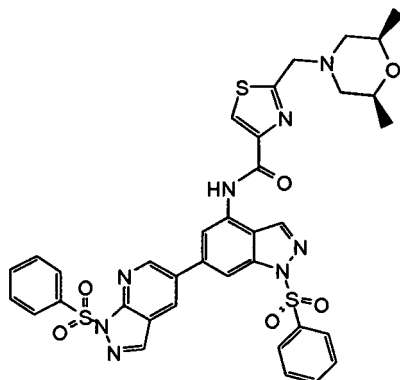
- 5 Se añadieron 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2 g, 10,15 mmol) e hidruro de sodio (0,406 g, 10,15 mmol) a N,N-dimetilformamida (30 ml) con agitación y en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos la reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de bencenosulfonylo (1,295 ml, 10,15 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió mediante filtración, para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja: masa (4,8 g).
- 10 CLEM (Procedimiento D) $T_r = 1,19$ min, $MH^+ = 338$.

Intermedio 120**5-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina**

- 15 Se añadió hidruro de sodio (0,667 g, 16,66 mmol) en porciones en un periodo de 15 min a una solución agitada de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (3 g, 15,15 mmol, disponible en ChemGenx LLC) en N,N-dimetilformamida (30 ml) que se había enfriado en un baño de hielo a 0 °C y se dispuso en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 min, hasta que cesó la evolución de hidrógeno y después se añadió cloruro de bencenosulfonylo (2,148 ml, 16,66 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, dejando que el hielo se fundiera con el transcurso del tiempo.
- 20 La solución se vertió en agua en agitación (10 ml) y se agitó rápidamente durante 15 min. La mezcla se vertió después en agua (70 ml) y se filtró. El sólido naranja obtenido se secó en un horno de vacío durante 18 h para dar el compuesto del título (3,86 g).
- CLEM (Procedimiento D) $T_r = 1,01$ min, $MH^+ = 340$.

Intermedio 121

- 25 **2-[[[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-N-{1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

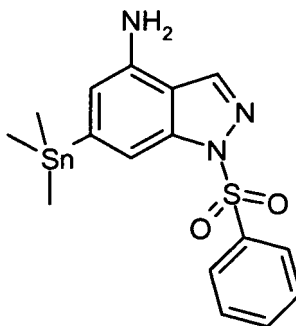


5 Se dispusieron 2-(clorometil)-N-{1-(fenilsulfonil)-6-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida (53 mg, 0,077 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (0,5 ml, 0,077 mmol) en un vial de microondas y se calentaron en un microondas a 90 °C durante 15 min, se dejó enfriar y después se calentó de nuevo en un microondas a 90 °C durante 15 min. Se añadió una porción adicional de (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (0,3 ml) y la mezcla se calentó en el microondas a 90 °C durante 30 min. Los compuestos volátiles se eliminaron con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (99 mg). El material se usó sin purificación adicional.

CLEM (Procedimiento D) $T_r = 1,16$ min, $MH^+ = 769$.

10 **Intermedio 122**

1-(Fenilsulfonil)-6-(trimetilestananil)-1H-indazol-4-amina

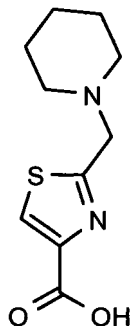


15 Una mezcla de 6-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-amina (1,3 g), hexametildistaño (2,4 g), trietilamina (1 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g) en tolueno (15 ml) se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se aplicó a un cartucho de sílice usando éter de petróleo a 40-60 °C como eluyente. Esto se cargó en éter/éter de petróleo a 40-60 °C. Las fracciones apropiadas se evaporaron para dar el compuesto del título, 1,2 g.

CLEM (Procedimiento C) $T_r = 3,3$ min, $MH^+ = 438$.

Intermedio 123

Ácido 2-[[etil(propil)amino]metil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

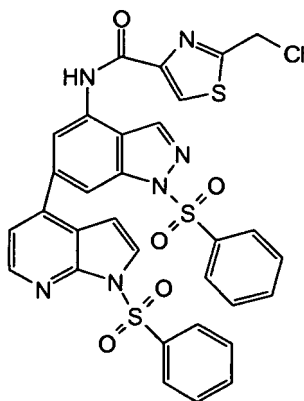


A una solución de 2-(4-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (19 g, 74 mmol) se añadió una solución de hidróxido de sodio (3,6 g, 88,8 mmol) en agua (250 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La fase acuosa se acidificó con H₂SO₄ conc. y se concentró para dar un sólido marrón. El sólido se recristalizó a partir de metanol/acetato de etilo y después de nuevo a partir de DCM/metanol, para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (16 g).

RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 1,3-1,5 (6H, m), 2,5 (4H, m), 3,1 (2H, s), 3,7 (2H, s), 8,3 (1H, s).

Intermedio 124

2-(Clorometil)-N-{1-(fenilsulfonil)-6-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida

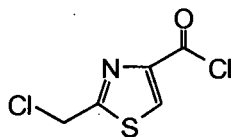


Se agitó 1-(fenilsulfonil)-6-[1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]-1H-indazol-4-amina (663 mg, 1,252 mmol) en cloroformo (10 ml) a 0 °C. Se añadió DIPEA (0,437 ml, 2,504 mmol) a la mezcla de reacción, después se añadió cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (300 mg, 1,530 mmol) en cloroformo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (400 mg, 1,252 mmol) a la reacción y se realizó un seguimiento por CLEM. Cuando fue patente que no había más conversión, se añadió una porción adicional de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo adicional (1,6 g, 1,252 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La solución se trató con DCM (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y después se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de sodio acuoso diluido (25 ml) y después se hizo pasar a través de una frita hidrófoba. El volumen de disolvente residual se redujo y la mezcla se purificó mediante cromatografía de columna en sílice (Flashmaster II, cartucho de 100 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo/ciclohexano en un periodo de 60 min, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (111 mg).

CLEM (Procedimiento D) T_r = 1,34 min, MH⁺ = 690.

Intermedio 125

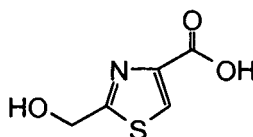
Cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo



5 A una solución de ácido 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (370 mg, 2,33 mmol) en cloroformo (5 ml) y N,N-dimetilformamida (DMF) (0,1 ml) se añadió cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se mezcló azeotrópicamente con cloroformo (5 ml) y se secó en una línea de alto vacío durante 30 min, para dar el compuesto del título. Se llevó a cabo una CLEM como una solución en MeOH (procedimiento D) T_r 0,77 min, MH⁺ 191. El material no era adecuado para un almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente de modo que bien se usó inmediatamente o bien se almacenó a -20 °C durante hasta 2 semanas.

Intermedio 126

10 **Ácido 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**



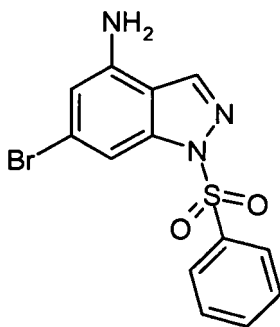
15 Una solución de ácido 2-[[[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (3 g, 12,33 mmol, disponible comercialmente) y carbonato de potasio (2,326 g, 16,83 mmol) en metanol (100 ml) y agua (30 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío hasta ~30 ml. Después se acidificó con HCl 2 M (50 ml) y se concentró al vacío. El sólido resultante se trató con MeOH/EtOAc (2:1) caliente, lavando bien antes de separar por filtración el sólido remanente. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido marrón que se disolvió en MeOH y se añadió a la parte superior de 2 x cartuchos de aminopropilo de 70 g que se habían acondicionado previamente con MeOH. Los cartuchos se eluyeron ambos con MeOH y después con HCl al 10 % en MeOH. Las fracciones ácidas se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite marrón (550 mg).

20

CLEM (Procedimiento D) T_r 0,38 min, MH⁺ 160.

Intermedio 127

6-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-amina



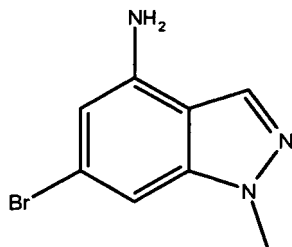
25 A hidruro de sodio (1,886 g, 47,2 mmol) en DMF (10 ml) en agitación a 0 °C se añadió una solución de 6-bromo-1H-indazol-4-amina (10 g, 47,2 mmol, disponible en Sinova) en DMF (30 ml) gota a gota. NOTA: evolución de gas. Después de completar la adición, la mezcla se trató con cloruro de bencenosulfonylo (6,08 ml, 47,2 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después la mezcla se vertió en agua helada (300 ml). Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron después y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se filtraron y se evaporaron, para dar una goma marrón que se trituró usando DCM, para dar el compuesto del título como un sólido color melocotón (8,72 g).

30

CLEM (Procedimiento D) $T_r = 1,14$ min, $MH^+ = 352/354$.

Intermedio 128

Cloruro de 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-carbonilo

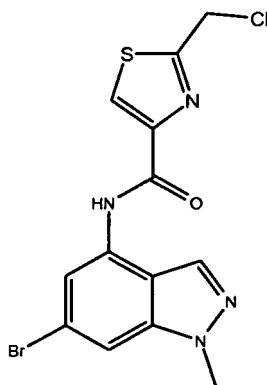


- 5 Se añadió 6-bromo-1H-indazol-4-amina (5 g, 23,58 mmol) a tetrahidrofurano (THF) (100 ml) y la mezcla se agitó en un baño de agua helada. Después se añadió en porciones hidruro de sodio (1,037 g, 25,9 mmol) - (dispersion al 60 % en aceite mineral) a la mezcla. Después de 10 minutos, se añadió yodometano (1,622 ml, 25,9 mmol) al matraz. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. Después se añadió acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice (2 x cartuchos de 100 g) eluyendo con el 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 60 min, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,96 g).

CLEM (Procedimiento B) T_r 0,83 min, MH^+ 226/228.

Intermedio 129

N-(6-Bromo-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida

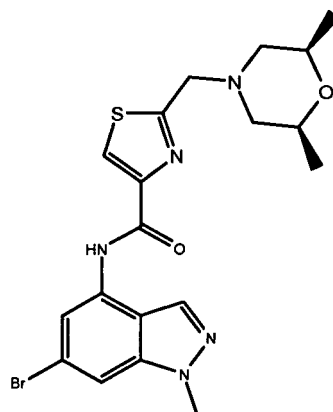


- 20 Se disolvió 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-amina (1 g, 4,42 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) y se añadió piridina (0,429 ml, 5,31 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de agua helada y se añadió gota a gota cloruro de 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-carbonilo (0,867 g, 4,42 mmol) en DCM (10 ml) en un periodo de 5 min. La mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y DCM (50 ml), pero había aún presencia de un precipitado. Este se recogió por filtración, se lavó con DCM y se seco al aire, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo/marrón (860 mg).

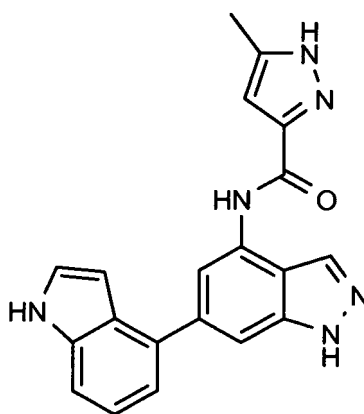
- 25 CLEM (Procedimiento B) T_r 1,11 min, MH^+ 385/387.

La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en DCM (5 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al aire, para dar una porción adicional del compuesto del título (259 mg). Datos analíticos idénticos a los obtenidos anteriormente.

Intermedio 130

***N*-(6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

Se dispuso *N*-(6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (860 mg, 2,230 mmol) en dimetilmorfolina (3 ml, 2,230 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas a 90 °C durante 15 min. El disolvente se retiró por soplado en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml) y la capa orgánica se recogió, se lavó con agua (2x75 ml), se secó usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La RMN mostró dimetilmorfolina residual. El material se disolvió en DCM (20 ml) y metanol (20 ml) y después se dispuso en el aparato Büchi con el baño de agua a 60 °C durante 3 horas, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo/marrón. CLEM (Procedimiento D) T_r 0,88 min, MH⁺ 464/466.

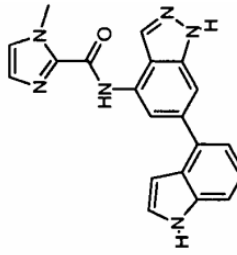
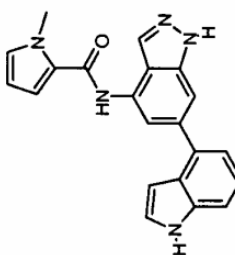
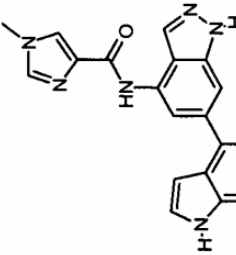
10 **Ejemplo 1*****N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida**

Se trató ácido 5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (10 mg) en DMF (0,2 ml) con hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*[1,2, 3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilideno]-*N*-metilmetanaminio (27 mg) en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,03 ml). La mezcla de reacción se agitó durante cinco min antes del tratamiento con 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (20 mg) en DMF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante cinco min y se dejó en reposo a 22 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se volvió a disolver en metanol (1 ml) antes de la aplicación en un cartucho de SPE SCX (1 g). El producto se eluyó después de 1 h con amoníaco 2 M en metanol (2x3 ml), las fracciones se combinaron y se concentraron en una corriente de nitrógeno usando un aparato de soplado. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento C) proporcionó el compuesto del título.

CL/EM T_r 2,91 min *m/z* 357 [MH⁺]. Procedimiento A

De forma similar se prepararon a partir de 6-(1*H*-Indol-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina los siguientes:

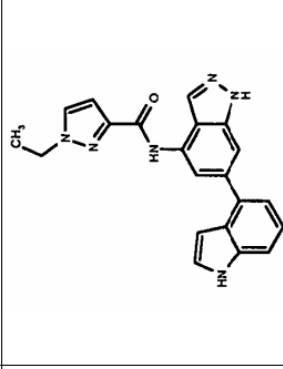
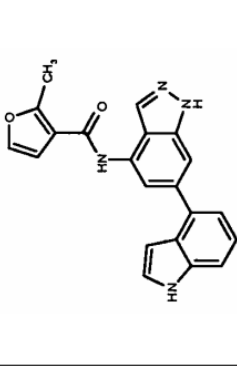
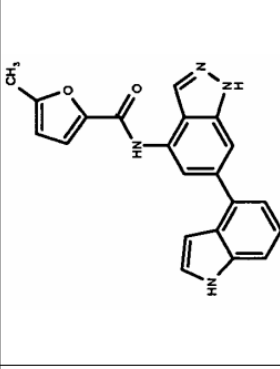
25

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|--|--|--------------------------|-----------------------|
| 2 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxamida |  | Acido 1-m etil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxílico (Toronto ResearchChemical) | 3,03 (a) | 357 (a) |
| 3 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida |  | Acido 1-m etil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxílico | 3,14 (a) | 356 (a) |
| 4 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida |  | Acido 1-m etil-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxílico | 2,76 (a) | 357 (a) |

(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|------------|---|--------------------------|-----------------------|
| 5 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indazol-4- <i>il</i>]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico | 2,90 (a) | 357 (a) |
| 6 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indazol-4- <i>il</i>]-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida | | Acido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico | 0,91 (b) | 371 (b) |
| 7 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indazol-4- <i>il</i>]-2-(fenilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 2-(fenilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico | 1,17 (b) | 450 (b) |

(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|--|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 8 | 1-etil-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida |  | Acido 1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico | 0,94 (b) | 371 (b) |
| 9 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-3-furanocarboxamida |  | Acido 2-metil-3-furanocarboxílico | 0,98 (b) | 357 (b) |
| 10 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-metil-2-furanocarboxamida |  | Acido 5-metil-2-furanocarboxílico | 0,97 (b) | 357 (b) |

(continuación)

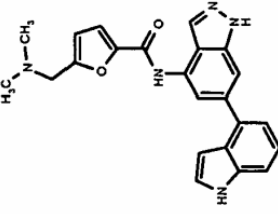
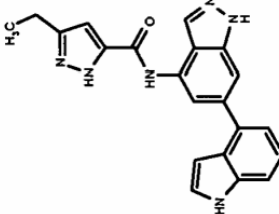
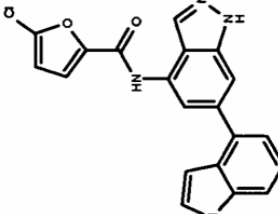
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|------------|---|--------------------------|-----------------------|
| 11 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida | | Acido 1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico | 0,88 (b) | 357 (b) |
| 12 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-3-furanocarboxamida | | Acido 3-furanocarboxílico | 0,91 (b) | 343 (b) |
| 13 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-3-tiofenocarboxamida | | Acido 3-tiofenocarboxílico | 0,96 (b) | 359 (b) |

(continuación)

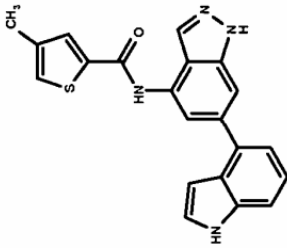
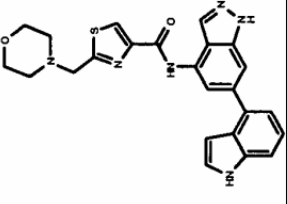
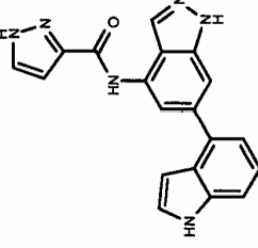
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|------------|---|--------------------------|-----------------------|
| 14 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indazol-4- <i>il</i>]-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanocarboxamida | | Acido 5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanocarboxílico | 0,75 (b) | 426 (b) |
| 15 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indazol-4- <i>il</i>]-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico | 1,19 (b) | 436 (b) |
| 16 | 2-cloro- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indazol-4- <i>il</i>]-3-furanocarboxamida | | Acido 2-cloro-3-furanocarboxílico | 1,01 (b) | 377 (b) |
| 17 | 1-etilil- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -indazol-4- <i>il</i>]-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-etilil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico | 0,96 (b) | 369 (b) |

| (continuación) | | Amina | | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|------------|--|--------------------------|-----------------------|
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
| 18 | 1-etil-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico | 0,95 (b) | 371 (b) |
| 19 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico | 1,09 (b) | 428 (b) |
| 20 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-{1-[fenilcarbonil]amino}etil}-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 2-{1-[fenilcarbonil]amino}etil}-1,3-tiazol-4-carboxílico (por ejemplo preparado como se describe en Journal of the Chemical Society (1963), 2143-50) | 1,04 (b) | 507 (b) |
| 21 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-furanocarboxamida | | Acido 5-(trifluorometil)-2-furanocarboxílico | 1,07 (b) | 411 (b) |

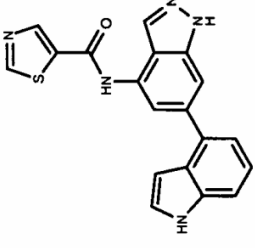
(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T, min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|--|---|--------------|-----------------------|
| 22 | 5-[(dimetilamino)metil]-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida |  | Acido 5-[(dimetilamino)metil]-2-furanocarboxílico | 0,7 (b) | 400 (b) |
| 23 | 3-etil-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Acido 3-etil-1H-pirazol-5-carboxílico | 0,92 (b) | 371 (b) |
| 24 | 5-cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida |  | Acido 5-cloro-2-furanocarboxílico | 1,01 (b) | 377 (b) |

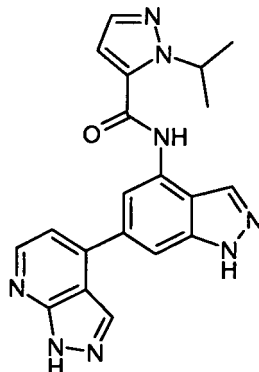
(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|--|---|--------------------------|-----------------------|
| 25 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(4-metil-2-tiofenecarboxamida |  | Ácido 4-metil-2-tiofenocarboxílico | 1,03 (b) | 373 (b) |
| 26 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida |  | Amonio del ácido 2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico | 0,85 (b) | 459 (b) |
| 27 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida |  | Ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico | 2,88 (a) | 343 (a) |

(continuación)

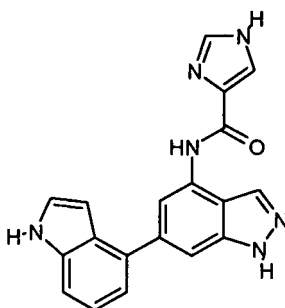
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Amina | CL/EM T, min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|---|--------------------------------|--------------|-----------------------|
| 28 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida |  | Acido 1,3-tiazol-5-carboxílico | 2,95 (a) | 360 (a) |

(a) CL/EM Procedimiento A
(b) CL/EM Procedimiento B

Ejemplo 29**1-(1-Metiletil)-N-[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida**

5 Se añadió 4-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (69 mg) en DMF (0,4 ml) a 1,4-dimetil-N-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (100 mg) en DMF (0,4 ml). Se añadió catalizador de Solvias (4 mg) y el recipiente sellado se calentó en el microondas Anton Paar a 135 °C durante 20 min. Se añadió resina de PS-tiofenol y la reacción se agitó durante la noche antes de filtrarla en un cartucho de C₁₈ de SPE, prelavado con TFA al 0,1 %, con acetonitrilo. El cartucho se lavó con TFA al 0,1 % en acetonitrilo y el disolvente recogido se eliminó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en isopropanol (0,3 ml), se añadió hidróxido de sodio (ac) 2 M (0,3 ml) y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título, 9 mg.

CL/EM T, 0,76 min *m/z* 387 [MH⁺]. Procedimiento D:

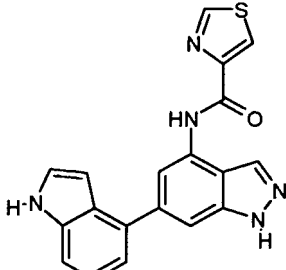
15 Ejemplo 30**N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-imidazol-4-carboxamida**

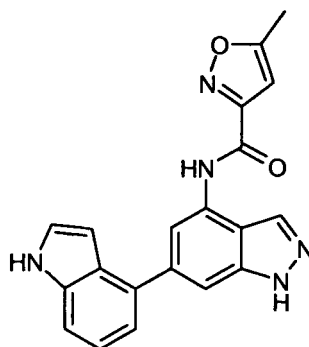
20 Se trató ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (7 mg) en DMF (0,2 ml) con hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilideno]-N-metilmetanaminio (27 mg) en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,03 ml). La mezcla de reacción se agitó durante cinco min antes del tratamiento con 6-(1H-indol-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (20 mg) en DMF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante cinco min y se dejó en reposo a 22 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se volvió a disolver en metanol (0,5 ml) antes de la aplicación en un cartucho de SPE SCX (1g). El producto se eluyó después de 1 h con amoníaco 2 M en metanol (2x3 ml), las fracciones se combinaron y se concentraron en una corriente de nitrógeno usando un aparato de soplado. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento C) dio el compuesto del título.

25

CL/EM T, 0,71 min *m/z* 343 [MH⁺]. Procedimiento B

De forma similar se preparó a partir de 6-(1H-Indol-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina el siguiente:

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Ácido carboxílico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|---|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 31 | N-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida |  | Ácido 1,3-tiazol-4-carboxílico | 0,92(a) | 360 (a) |

Ejemplo 32**N-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*indazol-4-il]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida**

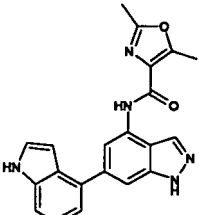
5

Se trató ácido 5-metil-3-isoxazolcarboxílico (21 mg) con THF anhidro (2 ml) y después 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (0,026 ml). La reacción se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después, la reacción se trató con DIPEA anhidra (0,131 ml) y 2 ml de solución de 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (750 mg) en THF (30 ml). La reacción se agitó después a TA en atmósfera de nitrógeno durante 69 h. El disolvente se eliminó por soplado con una corriente de nitrógeno, se disolvió en metanol (3 ml) y después el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se disolvió en metanol (5 ml), se trató con resina de ácido tósico microporosa (102 mg; 4,45 mmol/g), se agitó a TA durante 17 h y después se trató con amoniaco 0,88 (0,5 ml), se agitó durante 30 min y después se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y después se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A), para dar el compuesto del título.

15

CL/EM T_r 0,99 min *m/z* 358 [MH⁺]. Procedimiento B

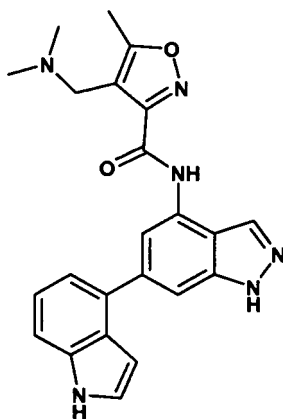
De forma similar se prepararon a partir de 6-(1*H*-Indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina los siguientes:

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Ácido carboxílico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|---|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 33 | N-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida |  | Ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico | 0,94(a) | 361 (a) |

(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Ácido carboxílico | CL/EM T, min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|------------|---|--------------|-----------------------|
| 34 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida | | Ácido 2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxílico | 1,01(a) | 372 (a) |
| 35 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> indazol-4-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida | | Ácido 2-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico | 0,94(a) | 358 (a) |
| 36 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> indazol-4-il]-3-isoxazolcarboxamida | | Ácido 3-isoxazolcarboxílico | 0,93(a) | 344 (a) |
| 37 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> indazol-4-il]-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida | | Ácido 2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxílico | 1,10(a) | 426 (a) |
| 38 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> indazol-4-il]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-isoxazolcarboxamida | | Ácido 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-isoxazolcarboxílico | 1,06(a) | 441 (a) |

(a) CL/EM Procedimiento B

Ejemplo 39**4-[(Dimetilamino)metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida**

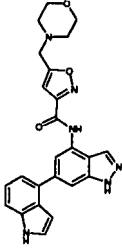
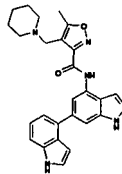
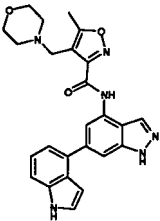
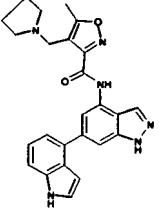
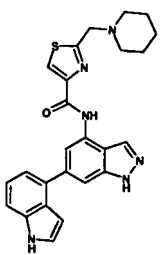
5

Se trató ácido 4-[(dimetilamino)metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxílico (28 mg) (disponible en Chem Div, 6605 Nancy Ridge Drive San Diego, CA 92121, Estados Unidos) con DCM anhidro (5 ml). La mezcla se trató después con

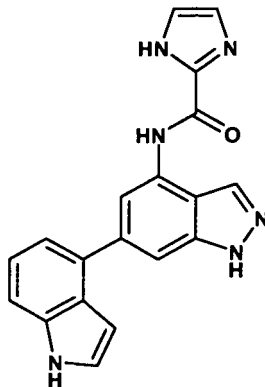
5 cloruro de oxalilo (0,13 ml) y DMF anhidro (~ 0,01 ml). La mezcla se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La reacción se dejó enfriar y después el disolvente se eliminó a presión reducida mezclando azeotrópicamente con tolueno anhidro dos veces. El residuo, asumiendo que era clorhidrato de cloruro de 4-
 10 [(dimetilamino)metil]-5-metil-3-isoxazolcarbonilo, se trató con THF anhidro (2 ml), DIPEA anhidra (0,13 ml) y 2 ml de solución de 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (300 mg) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a TA durante 19 h y después se calentó a 50 °C durante 17 h. La reacción se trató con una parte alícuota adicional de clorhidrato de cloruro de 4-[(dimetilamino)metil]-5-metil-3-isoxazolcarbonilo (36 mg), preparado como anteriormente, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se trató con metanol (3 ml) y después se eliminó el disolvente. Después, el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con resina de ácido tósico microporosa (135 mg; 4,45 mmol/g) y después se agitó a TA durante la noche. La mezcla se trató después con solución de amoniaco 0,88 (0,50 ml) y después DMF (3 ml). Después, las reacciones se filtraron y el disolvente se retiró por soplado con una corriente de nitrógeno. El material bruto, después, se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A), para dar el compuesto del título.

CL/EM T_r 0,79 min *m/z* 415 [MH⁺]. Procedimiento B

15 De forma similar se prepararon a partir de 6-(1*H*-Indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina los siguientes:

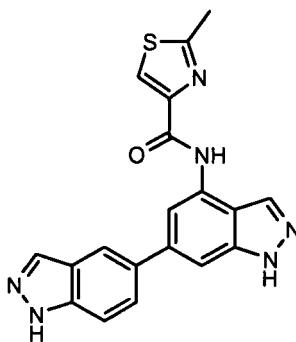
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Denominación del monómero | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|---|---|--------------------------|-----------------------|
| 40 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-5-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida |  | Ácido 5-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxílico (disponible en Chem Div) | 0,84(a) | 443 (a) |
| 41 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-5-metil-4-(1-piperidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida |  | Ácido 5-metil-4-(1-piperidinilmetil)-3-isoxazolcarboxílico (disponible en Chem Div) | 0,85(a) | 455 (a) |
| 42 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-5-metil-4-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida |  | Ácido 5-metil-4-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxílico (disponible en Chem Div) | 0,81(a) | 457 (a) |
| 43 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-5-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida |  | Ácido 5-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)-3-isoxazolcarboxílico | 0,83(a) | 441 (a) |
| 44 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida |  | Ácido 2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (disponible en ZereneX Molecular Building Blocks) | 0,82(a) | 457 (a) |

(a) CL/EM Procedimiento B

Ejemplo 45***N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-imidazol-2-carboxamida**

5 Se disolvieron ácido 1*H*-imidazol-2-carboxílico (17 mg) (disponible en Maybridge), HATU (63 mg) y 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (50 mg) en DMF anhidra (3 ml) y después se trataron con DIPEA (0,052 ml) y se agitó a TA durante 15 h. La mezcla se trató con metanol (3 ml) y después resina de ácido tósico macroporosa (170 mg; 4,4 mmol/g) y después se agitó durante 15 h. Después la mezcla se trató con solución de amoníaco 0,88 (0,600 ml), se agitó durante 10 min, después se filtró y el disolvente se eliminó por soplado con una corriente de nitrógeno. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A), para dar el compuesto del título.

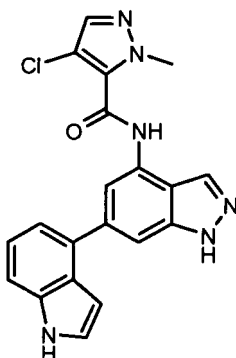
10 CL/EM T_r 0,87 min *m/z* 343 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 46***N*-1*H*,1'*H*-5,6'-Biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

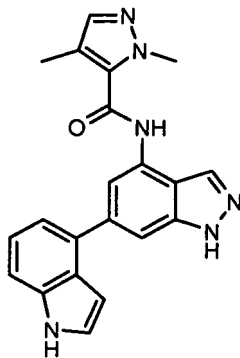
15 Se combinaron en un vial de microondas *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-methyl-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (166 mg), Pd(dppf)Cl₂ (48 mg) y acetato de potasio (175 mg) y se añadió *N,N*-dimetilacetamida (10 ml). La solución se desgasificó con nitrógeno y al vacío y después se calentó con radiación de microondas a 80 °C durante 20 min. Se añadió más Pd(dppf)Cl₂ (48 mg) la solución se desgasificó y se calentó con radiación de microondas a 80 °C durante 20 min. Se añadieron 5-bromo-1*H*-pirazo[3,4-*b*]piridina (disponible en Chemgenex) (235 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (34,3 mg) (disponible en Alfa Aesar) y bicarbonato de sodio (0,890 ml) a la mezcla, que se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante 30 min. Se añadió a la mezcla bicarbonato de sodio saturado (100 ml). La suspensión resultante se lavó con acetato de etilo (3x10 ml). Se añadió una espátula de cloruro de sodio para mejorar la separación de las capas. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se filtraron con una frita hidrófoba y se secaron al vacío. La muestra se absorbió previamente en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 g de sílice) eluyendo con un gradiente del 0-15 % de metanol en DCM en un periodo de 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron al vacío, el producto bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (8,7 mg).

25 CL/EM T_r 0,81 min *m/z* 376 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 47

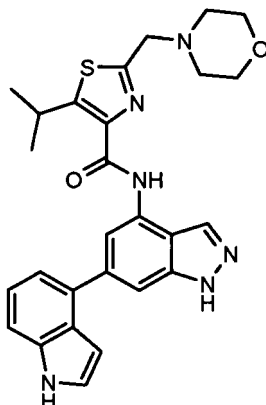
4-Cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

- 5 Una solución de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (disponible en Fluorochem) (50 mg) en DCM seco (10 ml) se trató con 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina (0,041 ml) (disponible en Acros) y se dejó en agitación a 20 °C durante 10 min, momento en que se añadió una solución de 6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (77 mg) y trietilamina (0,043 ml) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en un cartucho de SPE de aminopropilo (1 g) y se dejó en reposo durante 2 h, después la mezcla se eluyó con metanol (5 ml) y se sometió a soplado hasta sequedad con una corriente de nitrógeno. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (15 ml).
- 10 CL/EM T_r 3,25 min *m/z* 391 [MH⁺]. Procedimiento A

Ejemplo 48**N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida**

- 15 Una solución de ácido 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (21 mg) en DCM seco (10 ml) se trató con 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina (0,02 ml) y se dejó en agitación a 20 °C durante 10 min, momento en que se añadió una solución de 6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (25 mg) y trietilamina (0,028 ml) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla se vertió en un cartucho de SPE de aminopropilo (1 g) y se dejó en reposo durante 2 h, después la mezcla se eluyó con metanol (5 ml) y se sometió a soplado hasta sequedad con una corriente de nitrógeno y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (6 mg) como un sólido blanco.
- 20 CL/EM T_r 3,01 min *m/z* 371 [MH⁺]. Procedimiento A

Ejemplo 49**N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida**



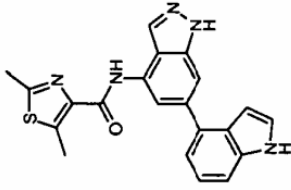
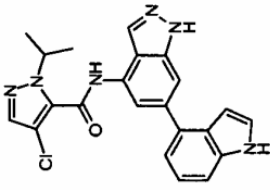
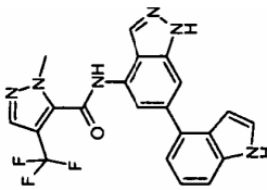
- 5 A una solución de ácido 5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (31 mg) en DMF (3 ml) se añadió HATU (44 mg) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min, después se añadieron 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (13 mg) y DIPEA (0,037 ml) y la mezcla se dejó en reposo durante 18 h. La mezcla se sometió a soplado hasta sequedad con una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (8 mg) como un sólido marrón pálido.

CL/EM T, 3,46 min m/z 501 [MH⁺]. Procedimiento A

De forma similar se prepararon a partir de 6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina los siguientes

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|--|------------|--|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 50 | 4-cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida | | Acido 4-cloro-1H-pirazol-5-carboxílico (disponible de Fluorochem) | 3,16 (a) | 377 (a) | |
| 51 | 4-cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-pirazol-3-carboxamida | | Acido 4-cloro-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-3-carboxílico | 3,46 (a) | 419 (a) | |
| 52 | 2-cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 2-cloro-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (disponible de Bionet-Int.) | 4,01 (a) | 436 (a) | |

(continuación)

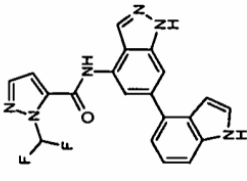
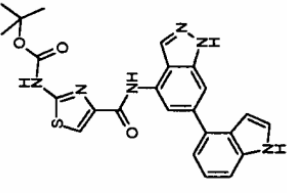
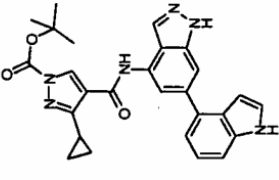
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|--|--|--|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 53 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida |  | Acido 2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxílico (disponible de Aldrich) | 0,92 (b) | 388 (b) | |
| 54 | 4-cloro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Acido 4-cloro-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxílico | 3,49 | 419 | |
| 55 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Acido 1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico | 3,31 (a) | 425 (a) | |

(continuación)

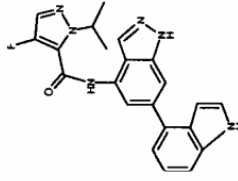
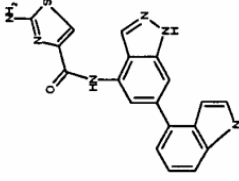
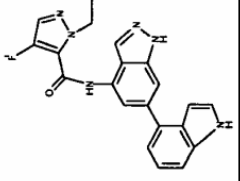
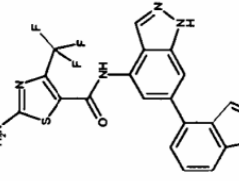
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|--|------------|---|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 56 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida | | 2-Metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxilico | 3,88 (a) | 416 (a) | |
| 57 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinimetil)-1H-pirazol-5-carboxamida | | Ácido 1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinimetil)-1H-pirazol-5-carboxilico | 2,79 (a) | 484 (a) | |
| 58 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-5-(4-morfolinimetil)-1H-pirazol-3-carboxamida | | Ácido 1-(1-metiletil)-5-(4-morfolinimetil)-1H-pirazol-3-carboxilico | 2,93 (a) | 484 (a) | |

(continuación)

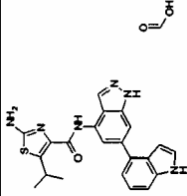
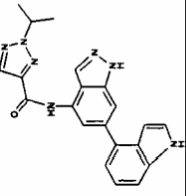
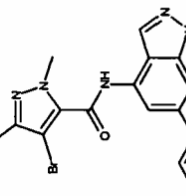
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|--|------------|--|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 59 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-carboxamida | | Acido 1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-carboxílico | 2,99 (a) | 358 (a) | |
| 60 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-carboxamida | | Acido 1-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-carboxílico | 3,31 (a) | 386 (a) | |
| 61 | 1-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico (disponible de Butt Park) | 3,33 (a) | 413 (a) | |
| 62 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico (disponible de N D Zelinsky Institute Building Blocks) | 3,26 (a) | 425 (a) | |

| (continuación) | | | | | | |
|-------------------|---|--|--|--------------|-----------------------|----------------------------------|
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM Tr min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
| 63 | 1-(difluorometil)-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (disponible de Fluorochem) | 3, 19 (a) | 393 (a) | |
| 64 | carbamato de 1,1-dimetiletil [4-({[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]amino}carbonil)-1,3-tiazol-2-ilo] |  | Ácido 2-({[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico (disponible de Fluorochem) | 3, 61 (a) | 475 (a) | |
| 65 | 3-ciclopropil-4-({[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]amino}carbonil)-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo |  | Ácido 3-ciclopropil-1-({[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-1H-pirazol-4-carboxílico | 3, 53 (a) | 483 (a) | |

(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | Cl/EM T _r min | Cl/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|---|---|---|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 66 | 4-fluoro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)pirazol-5-carboxamida |  | Acido 4-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxílico | 3,42 (a) | 403 (a) | |
| 67 | 2-amino-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida |  | Acido 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxílico | 3,05 (a) | 375 (a) | |
| 68 | 1-etil-4-fluoro-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Acido 1-etil-4-fluoro-1H-pirazol-5-carboxílico | 1,03 (b) | 389 (b) | |
| 69 | 2-amino-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida |  | Acido 2-amino-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico (por ejemplo, disponible de Apollo) | 2,27 (c) | 443 (c) | (e) |

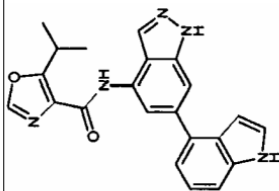
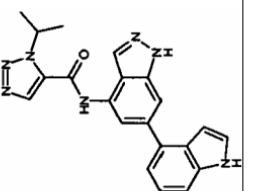
(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|---|--|--|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 70 | ácido fórmico - 2-amino-N-[6-(1H-indol-4-il)-1Hindazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) |  | Ácido 2-amino-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxílico | 2,71 (c) | 417 (c) | (d) |
| 71 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(1-metiletil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida |  | Ácido 2-(1-metiletil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico | 2,52 (c) | 386 (c) | (d) |
| 72 | 4-bromo-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Ácido 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico | 2,60 (c) | 449 (c) | (d) |

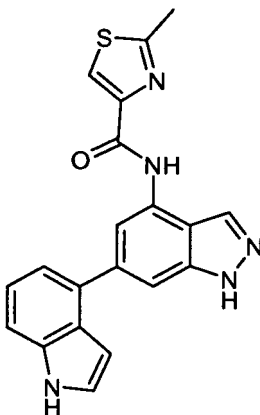
(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|---|------------|--|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 73 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxílico | 2,97 (c) | 402 (c) | (f) |
| 74 | 1-(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-(2-fluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxílico | 2,26 (c) | 389 (c) | (f) |
| 75 | 1-(2-fluoroetil)- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida | | Acido 1-(2-fluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxílico | 2,26 (c) | 389 (c) | (g) |
| 76 | 5-acetil- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 5-acetil-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico | 2,4 (c) | 416 (c) | (f) |

(continuación)

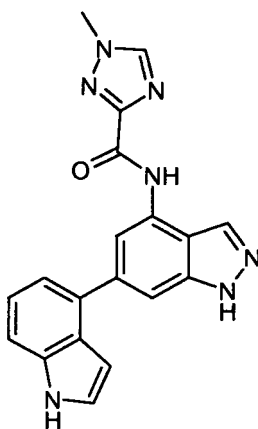
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómeros | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ | Comentario sobre la purificación |
|-------------------|---|---|--|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 77 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxamida |  | Acido 5-(1-metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxílico | 2,77 (c) | 386 (c) | |
| 78 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida |  | Acido 1-(1-metiletil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico | 2,36 (c) | 386 (c) | (f) |

(a) CL/EM Procedimiento A
 (b) CL/EM Procedimiento B
 (c) CL/EM Procedimiento C
 (d) Purificado mediante MDAP Procedimiento D
 (e) Después de MDAP, la muestra se disolvió en metanol (1ml) y se cargó en un cartucho de aminopropilo (0,5 g) y se eluyó con metanol. El disolvente se eliminó bajo corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título.
 (f) Purificado mediante MDAP Procedimiento E
 (g) Purificado mediante MDAP Procedimiento F

Ejemplo 79***N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

5 Se añadió solución de carbonato de sodio 2 M (0,059 ml), Pd(dppf)Cl₂ (5 mg) y agua (1 ml) a una solución de *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (40 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (35 mg) (Frontier Scientific) en 1,4-dioxano (1 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante 15 min. Después de enfriar, se añadió agua (100 ml) y después la mezcla se extrajo en DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol:DMSO (0,5ml, 1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (16 mg).

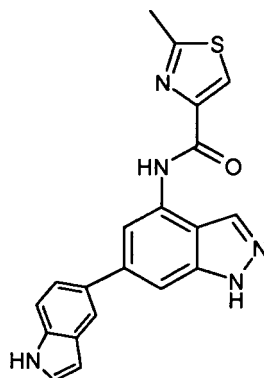
10 CL/EM T, 1,00 min *m/z* 374 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 80***N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida**

15 Se añadieron HATU (248 mg) y DIPEA (0,211 ml) a un matraz que contenía ácido 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico (51 mg) en DMF (1 ml). La reacción se agitó durante 30 min en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de SPE de aminopropilo (5 g) y se dejó durante 3 h. La columna se lavó con metanol al 10 % en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol:DMSO (1ml, 1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (37 mg).

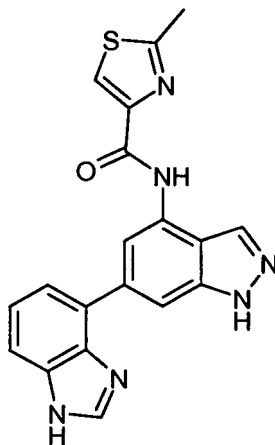
20 CL/EM T, 0,79 min *m/z* 358 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 81

N-[6-(1H-Indol-5-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

5 Se añadieron *N*-(6-bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg), carbonato de sodio 2 M (0,222 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml) a ácido 1H-indol-5-ilborónico (29 mg) en un vial de microondas. El vial se selló y se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2x20 ml) y después se separó, las capas orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en metanol:DMSO (1 ml, 1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (3,7 mg).

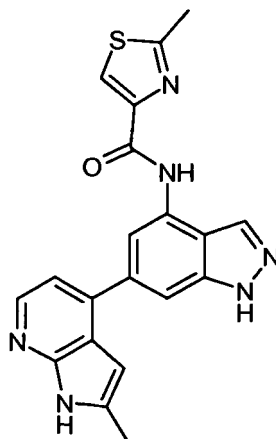
CL/EM T, 0,99 min *m/z* 374 [MH⁺]. Procedimiento B

10 **Ejemplo 82****N-[6-(1H-Bencimidazol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

15 Se cargaron *N*-(6-bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-bencenodiamina (167 mg) (documento WO2006/005915, páginas 90-91), Pd(dppf)Cl₂ (43 mg) y carbonato de sodio 2 M (0,890 ml) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml). El vial de reacción se selló y se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante 15 min. La reacción se extrajo con DCM (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. A una solución de residuo en DMF (3 ml) se añadió ortoformiato de trietilo (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol:DMSO (3ml, 1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A) para dar el compuesto del título (26 mg).

20 CL/EM T, 0,78 min *m/z* 375 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 83**2-Metil-N-[6-(2-metil-1H-pirrololo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

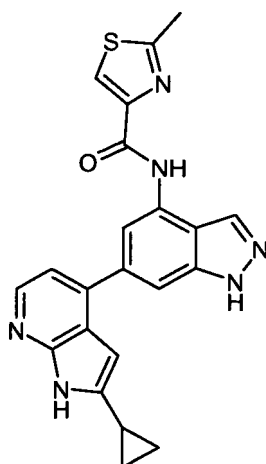


5 Se dispusieron ácido 2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)borónico (150 mg), fosfato de tripotasio (378 mg), *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (86 mg) y cloro(di-2-norbornilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (25 mg) en un vial de microondas y se añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y agua (0,8 ml). La reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante un total de 2 h. Se añadió cloro(di-2-norbornilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (10 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas durante 10 min a 120 °C. Se añadió ácido 2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)borónico (24 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se aplicó a un cartucho de sílice (1 g), acondicionado previamente con metanol y se eluyó con metanol. El disolvente se evaporó y se añadieron DCM (20 ml) y agua (20 ml) al residuo. Se formó un precipitado que se filtró, se disolvió en metanol al 1 % en DCM y se hizo pasar a través de un cartucho de sílice, eluyendo con el 0 - 5 % de metanol en DCM, para dar el compuesto del título (45 mg).

CL/EM T, 0,76 min m/z 389 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 84

15 ***N*-[6-(2-Ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**



20 Se añadieron *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), aducto Pd(dppf)Cl₂-DMC (12 mg), carbonato de sodio 2 M (0,222 ml), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,278 ml) a ácido 2-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)borónico (36 mg) en un vial de microondas Biotage. El vial se selló y se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante un total de 25 min. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice (1 g), acondicionado previamente con metanol, eluyendo con un gradiente de DCM:metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC usando el sistema siguiente:

Columna: 5 µm Supelco ABZ+Plus 100x21,2 mm di

Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo

Caudal: 20 ml/min;

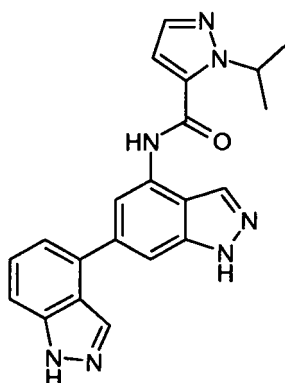
gradiente: 0 - 99 % de B en un periodo de 25 min.

5 Las fracciones apropiadas se secaron con una corriente de nitrógeno, se volvieron a disolver en MeCN, se combinaron y se secaron, para dar el compuesto del título (4,4 mg).

CL/EM T, 0,97 min m/z 415 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 85

***N*-1*H*,1'*H*-4,6'-Biindazol-4'-il-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida**



10 Se añadió 4-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (61 mg) en DMF (0,4 ml) a 1-(1-metiletil)-*N*-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestananil)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (100 mg) en DMF (0,4 ml). Se añadió catalizador de Solvias (4 mg) y el recipiente sellado se calentó en el microondas Anton Paar a 135 °C durante 20 min. Se añadió resina de PS-tiofenol y la reacción se agitó durante la noche antes de filtrarla en un cartucho de C₁₈ de SPE, prelavado con TFA al 0,1 %, con acetonitrilo. El cartucho se lavó con TFA al 0,1 % en acetonitrilo y el disolvente

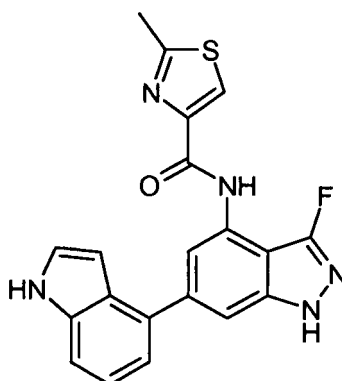
15 recogido se eliminó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en isopropanol (0,3 ml), se añadió hidróxido de sodio (ac) 2 M (0,3 ml) y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío para dar el

20 compuesto del título, 15mg.

CL/EM T, 0,86 min m/z 386 [MH⁺]. Procedimiento D:

Ejemplo 86

***N*-[3-Fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**



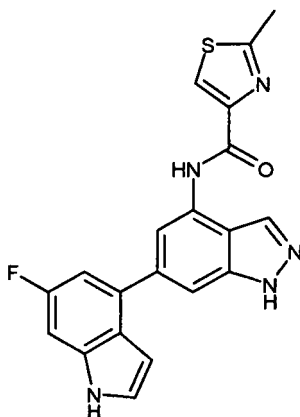
5 A ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (24 mg) en DMF (0,375 ml) se añadió HATU (69 mg) y después DIPEA (0,043 ml) y la solución se agitó durante 10 min a 20 °C. A esto se añadió después una solución de 3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (67 mg) en DMF (0,375 ml) y la parte superior se dispuso en el vial que se había agujereado con una aguja. La solución se agitó a 20 °C durante 73 h, se calentó a 50 °C durante 3 h y después se dejó en
10 reposo durante 3,5 días. Se trató una porción adicional de ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,024g) en DMF (0,375 ml) con HATU (0,069 g) y después con DIPEA (0,043 ml). Esta solución se agitó durante 15 min a 20 °C y después se añadió a la mezcla de reacción original. Esto se agitó después a 20 °C durante 72 h adicionales y después se cargó en un cartucho de SPE de aminopropilo (1 g) que se había acondicionado previamente con cloroformo. El material se dejó en el cartucho durante 2 h, después el cartucho se eluyó con metanol (3 volúmenes de columna) y el disolvente se eliminó por soplado. Esto se purificó directamente mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A). El residuo se mezcló azeotrópicamente con metanol (5 ml) para dar el compuesto del título (7 mg) como un sólido beis.

CL/EM T, 3,68 min m/z 392 [MH⁺]. Procedimiento A

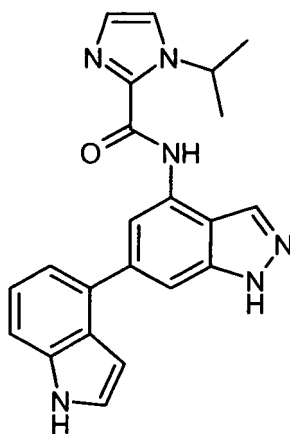
De forma similar se prepararon a partir de 3-fluoro-6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina los siguientes

15

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Acido carboxílico | CL/EM T _r min (Procedimiento C) | CL/EM MH ⁺ (Procedimiento C) |
|-------------------|---|------------|--|--|---|
| 87 | 4-Cloro-1-etil-N-[3-fluoro-6-(1H-indol-4-il)-1Hindazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida | | Acido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico | 2,99 | 423 |
| 88 | N-[3-Fluoro-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxílico | 2,71 | 403 |

Ejemplo 89**N-[6-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

5 Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (15 mg), fosfato de tripotasio (116 mg), 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (disponible en Sinova, 32 mg), 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (66 mg), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó con radiación de microondas durante un total de 25 min a 120 °C. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de sílice acondicionado previamente con metanol, se lavó con metanol y después se secó. El residuo se separó entre DCM y agua y la capa orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se secó. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento H). Las fracciones apropiadas se secaron, se volvieron a disolver en metanol y se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 M (ac). La reacción se dejó en agitación durante 30 min. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de aminopropilo, acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol y después se secó con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título, 11 mg. CL/EM (procedimiento D) 1,00 min m/z 392 [MH⁺].

Ejemplo 90**N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-carboxamida**

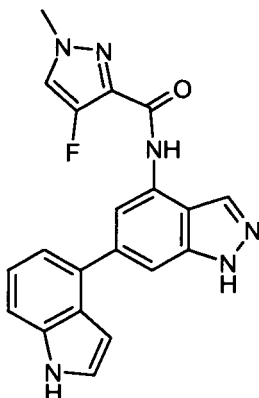
20 Una mezcla de ácido 1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-carboxílico (467 mg, contenía el 50 % de 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo más impurezas inorgánicas) (ahora disponible puro de AKos), HATU (576 mg) y DIPEA (0,793 ml) en DMF (2 ml) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió 6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-amina (188 mg) en DMF (3 ml) y después la mezcla se agitó a TA. Después de 3 h a TA, se añadió una cantidad premezclada de ácido [1-(1-metiletil)-1H-imidazol-2-carboxílico (467 mg), HATU (576 mg) y DIPEA (0,793 ml) en DMF (2 ml)] a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación durante 2 h a TA. Se añadió agua (0,5 ml) a la mezcla de reacción y después se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2x25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron, para dar un residuo oleoso marrón que se disolvió en DCM (15 ml) y se aplicó a un cartucho SPE de 100 g de sílice. El cartucho se eluyó en un aparato Flashmaster (II) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 60 min, para dar un aceite marrón pálido que se disolvió en DCM (5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE de 20 g de sílice. El cartucho se eluyó con un gradiente del 0-100

% de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 40 min y después con el 0-20 % de metanol en acetato de etilo en un periodo de 15 min, para dar el compuesto del título (53 mg) como un sólido de color amarillo claro.

CL/EM T, 1,04 min m/z 385 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 91

5 4-Fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

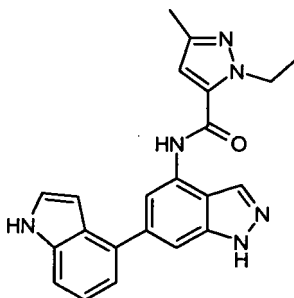


Una mezcla de ácido 4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico y ácido 4-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (45:55) (580 mg, 20 % p/p), HATU (306 mg) y DIPEA (0,422 ml) en DMF (3 ml) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió después 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (100 mg) en DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a un cartucho de SPE de aminopropilo de 20 g que se había acondicionado previamente con metanol. La mezcla de reacción se dejó permanecer en el cartucho durante 3 h antes de eluirla con metanol (4 volúmenes de columna) y después trietilamina al 10 % en metanol (6 volúmenes de columna). Las fracciones apropiadas se evaporaron al vacío para dar un aceite marrón que se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar un aceite marrón. Este se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se adsorbió previamente en sílice (1,2 g) que se añadió después a la parte superior de un cartucho de SPE de 20 g de sílice. El cartucho se eluyó con un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano en un periodo de 60 min para dar el compuesto del título (65 ml) como un sólido de color amarillo claro.

CL/EM T, 0,89 min m/z 375 [MH⁺]. Procedimiento B

20 Ejemplo 92

1-Etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida



Se trató ácido 1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (67,8 mg) con hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilideno]-*N*-metilmetanaminio (168 mg) en DMF (750 μ l) y DIPEA (150 μ l). La mezcla de reacción se agitó durante cinco min antes del tratamiento con 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg) en DMF (350 μ l). La mezcla de reacción se dejó en reposo a 22 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se volvió a disolver en cloroformo (0,3 ml) antes de la aplicación a un cartucho de SPE de aminopropilo acondicionado previamente (metanol y después cloroformo) (1 g). El producto se eluyó después de 2 h con acetato de etilo:metanol (1:1, 3,2 ml) y se concentró con una corriente de nitrógeno usando un aparato de soplado. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento B) dio el compuesto del título.

CL/EM T, 3,08 min m/z 385 [MH⁺]. Procedimiento A

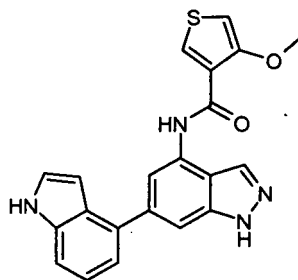
De forma similar se prepararon a partir de 6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina los siguientes

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Ácido carboxílico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|------------|--|--------------------------|-----------------------|
| 93 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida | | Ácido 1,3-dimetil-1 <i>H</i> pirazol-5-carboxílico | 2,96(a) | 371 (a) |
| 94 | 3-(1,1-dimetiletil)-<i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-carboxamida | | Ácido 3-(1,1-Dimetiletil)-1-metil-1 <i>H</i> pirazol-5-carboxílico | 3,36(a) | 413 (a) |
| 95 | 4-cloro-1-etil-<i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-1<i>H</i>pirazol-5-carboxamida | | Ácido 4-cloro-1-etil-1 <i>H</i> pirazol-5-carboxílico | 3,28(a) | 405 (a) |
| 96 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1<i>H</i>pirazol-5-carboxamida | | Ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> pirazol-5-carboxílico | 3,36(a) | 425 (a) |
| 97 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>indazol-4-il]-1-metil-3-(1-metiletil)-1<i>H</i>pirazol-5-carboxamida | | Ácido 1-metil-3-(1-metiletil)-1 <i>H</i> pirazol-5-carboxílico | 3,26(a) | 399 (a) |

(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Ácido carboxílico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|------------|--|--------------------------|-----------------------|
| 98 | 3-ciclopropil-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida | | Ácido 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico | 3,15(a) | 397 (a) |
| 99 | 1-etil-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida | | Ácido 1-etil-3-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxílico | 3,34(a) | 413 (a) |
| 100 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-metil-3-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxamida | | Ácido 1-metil-3-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxílico | 3,34(a) | 413 (a) |

(a) CL/EM Procedimiento A

Ejemplo 101**N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-4-(metiloxi)-3-tiofenocarboxamida**

5

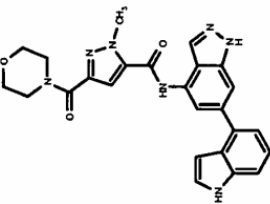
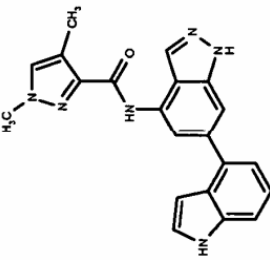
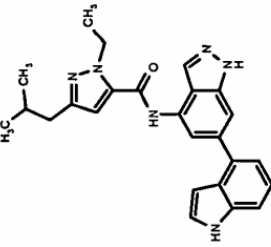
10

Se trató ácido 4-(metiloxi)-3-tiofenocarboxílico (35 mg) con hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilideno]-*N*-metilmetanaminio (84 mg) en DMF (250 μ l) y DIPEA (69 μ l). La mezcla de reacción se agitó durante cinco min antes del tratamiento con 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (25 mg) en DMF (250 μ l). La mezcla de reacción se dejó en reposo a 22 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se volvió a disolver en metanol (0,3 ml) antes de la aplicación en un cartucho de SPE SCX (0,5g) que se había acondicionado previamente con metanol y después cloroformo. El producto se eluyó después de 2 h con acetato de etilo/metanol (1:1, 3 ml) y se concentró con una corriente de nitrógeno usando un aparato de soplado. La purificación mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento C) dio el compuesto del título.

CL/EM T_r 1,08 min *m/z* 389 [MH⁺]. Procedimiento B

15

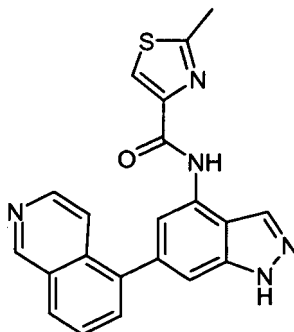
De forma similar se prepararon a partir de 6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina los siguientes

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Acido carboxílico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|--|---|--------------------------|-----------------------|
| 102 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilcarbonyl)-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Acido 1-metil-3-(4-morfolinilcarbonyl)-1H-pirazol-5-carboxílico | 0,87 (a) | 470 (a) |
| 103 | N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida |  | Acido 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico | 0,99 (a) | 371 (a) |
| 104 | 1-etil-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-3-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxamida |  | Acido 1-etil-3-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxílico | 1,19 (a) | 427 (a) |

(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Acido carboxílico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|---------------------------|---|------------|---|--------------------------|-----------------------|
| 105 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-metil-5-(4-morfolinilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida | | Acido 1-metil-5-(4-morfolinilmetil)-1Hpirazol-3-carboxílico | 0,68 | 456 (a) |
| 106 | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida | | Acido 1-metil-3-(4-morfolinilmetil)-1Hpirazol-5-carboxílico | 0,68 (a) | 456 (a) |
| 107 | 2-acetil- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Acido 2-acetil-1,3-tiazol-4-carboxílico | 1,02 (a) | 402 (a) |
| (a) CL/EM Procedimiento B | | | | | |

Ejemplo 108

***N*-[6-(5-isoquinolinil)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

5 Se trataron ácido 5-isoquinolinilborónico (21 mg), solución de carbonato de potasio 0,6 M (200 μ l) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg) en 1,4-dioxano (1 ml) con una solución de *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (40 mg) en 1,4-dioxano (1 ml). El recipiente de reacción se selló y se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar, el disolvente se eliminó al vacío. La muestra se volvió a disolver en metanol y se cargó en un aparato de SPE de C18 de fase inversa (0,5 g). El producto se eluyó con acetonitrilo/TFA (0,1 %) (3x3 ml) y se concentró con una corriente de nitrógeno usando un aparato de soplado. La purificación mediante HPLC preparativa
10 dirigida por masa (procedimiento C) dio el compuesto del título.

CL/EM T_r 0,67 min *m/z* 386 [MH⁺]. Procedimiento B

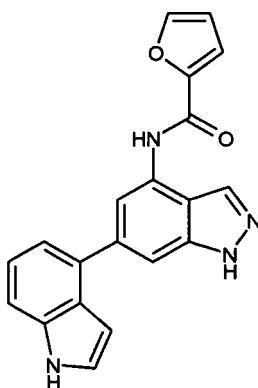
De forma similar, se prepararon a partir de *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida los siguientes

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Éster borónico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|------------|--|--------------------------|-----------------------|
| 109 | 2-metil-<i>N</i>-[6-(1-metil-1<i>H</i>-indol-4-il)-1<i>H</i>-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | | 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> indol | 1,03(a) | 388 (a) |
| 110 | <i>N</i>-[6-(4-isoquinolinil)-1<i>H</i>-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Ácido 4-isoquinolinilborónico | 0,7 (a) | 386 (a) |
| 111 | <i>N</i>-[6-(1<i>H</i>-indol-3-il)-1<i>H</i>-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Ácido (1-[[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-1 <i>H</i> -indol-3-il])borónico | 0,96(a) | 374 (a) |

(continuación)

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Éster borónico | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|------------|---|--------------------------|-----------------------|
| 112 | N-[6-(1<i>H</i>-indol-6-il)-1<i>H</i>-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida | | Ácido 1 <i>H</i> -indol-6-ilborónico | 0,99(a) | 374 (a) |
| 113 | 2-metil-N-[6-(1-metil-1<i>H</i>-indol-6-il)-1<i>H</i>-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | | 1-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> indol | 1,07(a) | 388 (a) |

(a) CL/EM Procedimiento B

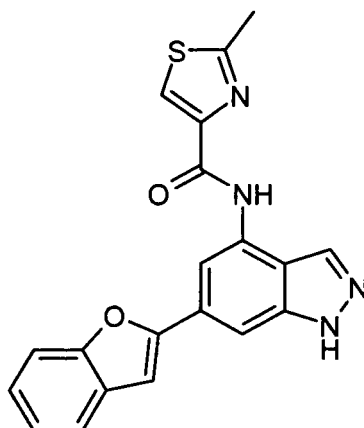
Ejemplo 114**N-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida**

5

A una solución de 6-(1*H*-indol-4-il)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-4-amina (50 mg) en DCM (1 ml) se añadió DIPEA (131 μ l), después cloruro de 2-furanocarbonilo (39 mg) (disponible en ABCR) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, después el disolvente se eliminó. A la mezcla del residuo en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A), seguida por liofilización dio el compuesto del título como un sólido blancuzco (13 mg).

10

CL/EM T_r 2,92 min *m/z* 343 [MH⁺]. Procedimiento A**Ejemplo 115****N-[6-(1-Benzofuran-2-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

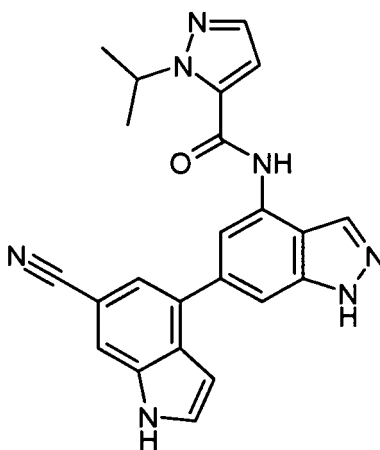


5 A una solución de ácido 1-benzofuran-2-ilborónico (24 mg, disponible en Lancaster Synthesis) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió una solución de *N*-(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (34 mg) en 1,4-dioxano (1 ml). Después se añadió una solución de carbonato de potasio (17 mg) en agua (0,2 ml) y después Pd(dppf)Cl₂ (10 mg). El recipiente de reacción se selló y se calentó con radiación de microondas en un aparato CEM Discover a 150 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó al vacío usando el aparato Genevac, para dar los productos brutos. La muestra se cargó en metanol y se aplicó a un cartucho de fase inversa (C18) (500 mg) y se eluyó usando MeCN/0,1 % de TFA (3 x 3 ml). Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron con una corriente de nitrógeno y después el residuo se disolvió en (DMSO : MeOH 3:1, 0,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento C) para dar el compuesto del título.

10 CL/EM T_r 1,11 min *m/z* 375 [MH⁺]. Procedimiento B

Ejemplo 116

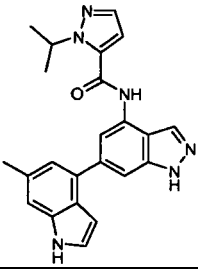
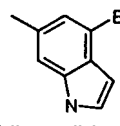
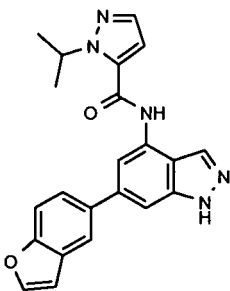
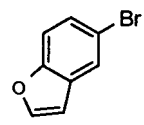
***N*-[6-(6-Ciano-1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida**

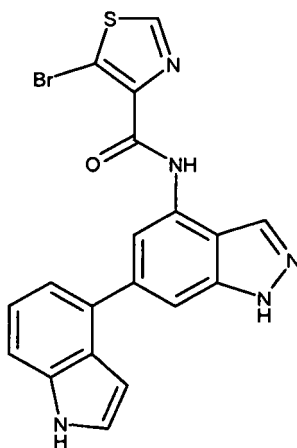


15 Se disolvió 1-(1-metiletil)-*N*-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (49 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml) y se añadió 4-bromo-1*H*-indol-6-carbonitrilo (22 mg, 0,1 mmol, disponible en Sinova) en un recipiente de microondas. Se añadió 1,4-dioxano (0,4 ml) y después cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio/(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (1:1) (catalizador de Solvias, 2 mg, 0,004 mmol, (microespátula llena) disponible en ABCR) y una solución de trifosfato de potasio (0,2 g, 0,1 mmol) en agua (0,2 ml). El recipiente se selló y se calentó en un aparato CEM Discover usando 150 W iniciales a 110 °C durante 20 min. Después de enfriar, la solución se cargó en un cartucho de C18 de SPE (acondicionado previamente con MeCN/0,1 % de TFA) y se purgó con 3 ml adicionales de MeCN/0,1 % de TFA. El disolvente se retiró por soplado con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se cargó en un cartucho de SPE SCX-2 (1 g) acondicionado previamente con MeOH. El material se dejó en la columna durante 1 h y después se eluyó con amoníaco 2 M /MeOH y se evaporó a sequedad. La muestra se purificó mediante operación autopreparativa dirigida por masa (procedimiento C), para dar el compuesto del título (6,4 mg).

25 CL/EM T_r 0,95 min *m/z* 410 [MH⁺]. Procedimiento C

Se prepararon de forma similar:

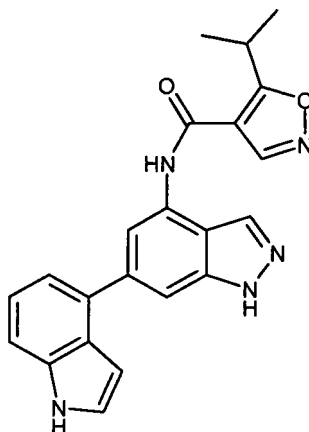
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Monómero de bromuro de arilo | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|---|--|--------------------------|-----------------------|
| 117 | 1-(1-metiletil)-N-[6-(6-metil-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1Hpirazol-5-carboxamida |  |  (disponible en Sinova) | 1,00 | 399 |
| 118 | N-[6-(1-benzofuran-5-il)-1Hindazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1Hpirazol-5-carboxamida |  |  (disponible en ABCR) | 1,11 | 386 |

Ejemplo 119**5-Bromo-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

- 5 A una solución de ácido 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico (46 mg) (por ejemplo, disponible en Synchem Inc.) en DMF (1 ml) se añadió DIPEA (0,065 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, momento en el que se añadieron ácido 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico (46 mg) y HATU (85 mg) y la mezcla se dejó en reposo durante 18 h a 20 °C. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno y el residuo purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento A), para dar el compuesto del título (11 mg) como un sólido marrón.

10

CL/EM T_r 2,56 min *m/z* 400 [MH⁺]. Procedimiento A**Ejemplo 120****N-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-4-isoxazolcarboxamida**

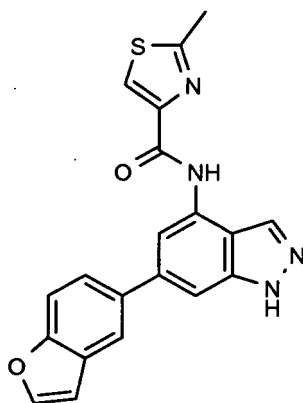


5 A una solución de ácido 5-(1-metiletil)-4-isoxazolcarboxílico (19 mg) (por ejemplo, disponible en Aldrich) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (10,5 μ l) y después DMF (1 gota) y la mezcla se agitó durante 30 min; después el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en piridina (1 ml). Se preparó 6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-amina (30 mg) y la mezcla se dejó en reposo durante 18 h a 20 °C y después se evaporó y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida por masa (procedimiento E), para dar el compuesto del título (5 mg) como un sólido blanco.

CL/EM T, 2,65 min m/z 386 [MH⁺]. Procedimiento C

Ejemplo 121

10 **N-[6-(1-Benzofuran-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**



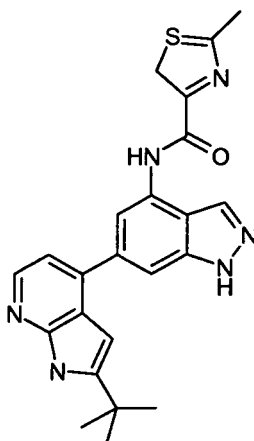
15 Se disolvió 2-metil-*N*-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-1-carboxamida (53 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml) y se añadió 5-bromo-1-benzofurano (20 mg, 0,1 mmol, disponible en ABCR) en un recipiente de microondas. Se añadió 1,4-dioxano (0,4 ml) y después cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio/(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il][(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (1:1) (catalizador de Solvias, 2 mg, 0,004 mmol, (microespátula llena) disponible en ABCR) y una solución de trifosfato de potasio (0,2 g, 0,1 mmol) en agua (0,2 ml). El recipiente se selló y se calentó en un aparato CEM Discover usando 150 W iniciales a 110 °C durante 20 min. Después de enfriar, la solución se cargó en un cartucho de C18 SPE (acondicionado previamente con MeCN/0,1 % de TFA) y se purgó con 3 ml adicionales de MeCN/0,1 % de TFA. El disolvente se retiró por soplado en una corriente de nitrógeno.

20 El residuo se disolvió en MeOH (0,51) y se cargó en un cartucho de SPE SCX-2 (1 g) acondicionado previamente con MeOH. El material se dejó en la columna durante 1 h y después se eluyó con amoníaco 2 M /MeOH y se evaporó a sequedad. La muestra se purificó mediante operación autopreparativa dirigida por masa (procedimiento C), para dar el compuesto del título (4 mg).

25 CL/EM T, 1,07 min m/z 375 [MH⁺]. Procedimiento D:

Ejemplo 122

N-[6-[2-(1,1-Dimetiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida



5 Se añadieron *N*-(6-bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), aducto Pd(dppf)Cl₂-DMC (12 mg), carbonato de sodio 2 M (0,22 ml), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,278 ml) a ácido [2-(1,1-metiletilil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]borónico (39 mg). La reacción se calentó con radiación de microondas a 150°C durante un total de 25 min. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice, acondicionado previamente con MeOH, lavando con MeOH. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó usando el sistema siguiente:

Columna: 5 µm Waters Atlantis dC18 100x19mm d.i.

Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % (ac)

Disolvente B: Ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo

10 Caudal: 20 ml/min;

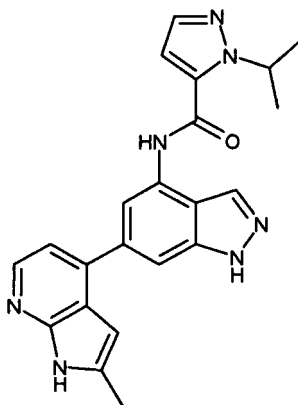
gradiente: 0 - 99 % de B en un periodo de 25 min.

Las fracciones puras se secaron, se volvieron a disolver en acetonitrilo, se combinaron y se secaron, para dar el compuesto del título, 5 mg.

CL/EM (procedimiento B) 1,07 min *m/z* 431 [MH⁺].

15 Ejemplo 123

1-(1-Metiletil)-*N*-[6-(2-metil-1H-pirrol-2-yl)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



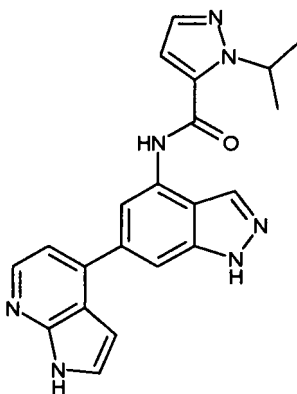
20 Un vial de microondas se cargó con *N*-[6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida (70 mg), ácido (2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]borónico (29 mg), fosfato de tripotasio (103 mg) y catalizador de Solvias (9 mg), 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,24 ml). La reacción se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 30 min, dos veces. Se añadieron ácido (2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]borónico (10 mg) y catalizador de Solvias (9 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 30 min. Se añadieron de nuevo más ácido (2-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il]borónico (11 mg), fosfato de tripotasio (30 mg) y catalizador de Solvias (9 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 30 min. La

reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice, acondicionado previamente con MeOH, lavando con metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO:metanol (1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se evaporaron a sequedad, se disolvieron en metanol (2 ml) y HCl 2 M (ac) (0,5 ml) y se dejaron a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en DMSO:metanol (1:10, v/v) y se hizo pasar a través de un cartucho de aminopropilo acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante MDAP (procedimiento A). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, se disolvieron en metanol, se hicieron pasar a través de un cartucho de aminopropilo, acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol, y después se evaporaron a sequedad, para dar el compuesto del título, 19 mg.

10 CL/EM (procedimiento B) 0,99 min m/z 400 $[MH^+]$.

Ejemplo 124

1-(1-Metiletil)-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

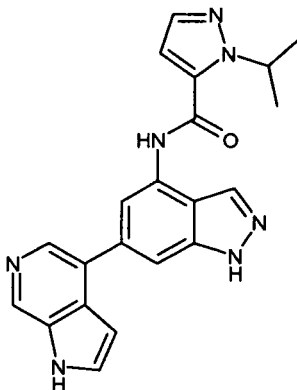


15 Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (7 mg), fosfato de tripotasio (84 mg) y 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (producto comercial de Sinova, 29 mg). Se añadió 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (65 mg) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y después agua (0,1 ml) y la reacción se calentó con radiación de microondas durante 10 min a 120 °C. La reacción se lavó a través de un cartucho de sílice, acondicionado previamente con metanol, con metanol. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno, después se lavó con DCM y agua. El solución resultante se evaporó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se secaron con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol, se añadió HCl 2 M (ac) (3 gotas) y la solución se dejó en reposo durante 30 min. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol, se lavó con metanol a través de un cartucho de aminopropilo acondicionado previamente con metanol y se secó bajo una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título, 20 mg.

25 CL/EM (procedimiento B) 0,88 min m/z 386 $[MH^+]$.

Ejemplo 125

1-(1-Metiletil)-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

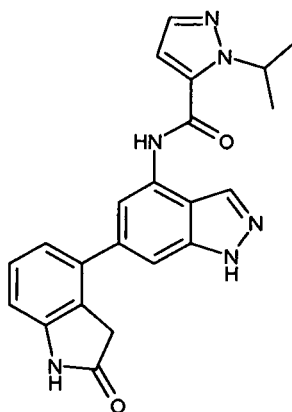


Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (7 mg), fosfato de tripotasio (84 mg) y 4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina (a partir de una preparación tal como en el documento US2005/0090529, 29 mg). Se añadió 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (65 mg) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y después agua (0,1 ml) y la reacción se calentó con radiación de microondas durante 30 min a 120 °C. La reacción se lavó a través de un cartucho de sílice, acondicionado previamente con metanol, con metanol. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno, después se lavó con DCM y agua. El solución resultante se evaporó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se secaron con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol, se añadió HCl 2 M (ac) (3 gotas) y la solución se dejó en reposo durante 60 min. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol, se lavó con metanol a través de un cartucho de aminopropilo acondicionado previamente con metanol y se secó con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título, 5 mg.

CL/EM (procedimiento B) 0,77 min m/z 386 [MH⁺].

Ejemplo 126

15 **1-(1-Metiletil)-N-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida**



Un vial de microondas se cargó con 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (70 mg), catalizador de Solvias (8 mg), fosfato de tripotasio (90 mg), 4-bromo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (disponible en Apollo, 33 mg), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml). La reacción se calentó con radiación de microondas durante un total de 30 min a 120 °C. Se añadieron más fosfato de tripotasio (60 mg) y catalizador de Solvias (8 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas durante 10 min a 120 °C. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice, se secó, después se extrajo con DCM y agua antes de secar el DCM con una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó como sigue:

Columna: Supelco ABZ+ Plus, 5 µm, 100x21,2 mm d.i.

25 Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 1 % en agua:acetonitrilo (5:95, v/v)

Caudal: 20 ml/min.

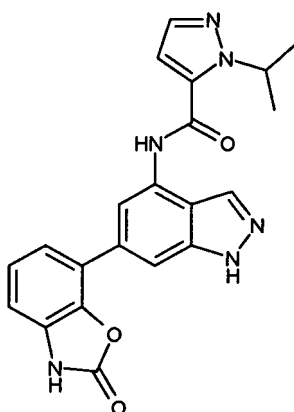
Gradiente: 30 - 65 % de B en un periodo de 12 min.

Las fracciones apropiadas se secaron. El residuo se disolvió en metanol y se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 M (ac). La solución se secó, se disolvió en metanol y se hizo pasar a través de un cartucho de aminopropilo acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol. El disolvente se secó, para dar el compuesto del título, 10 mg.

CL/EM (procedimiento B) 0,77 min m/z 386 [MH⁺].

Ejemplo 127

35 **1-(1-Metiletil)-N-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida**

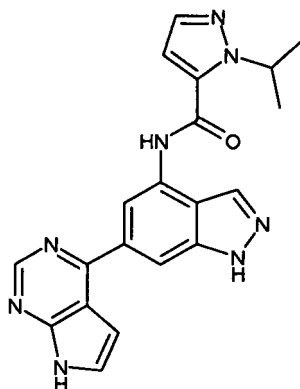


Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (8 mg), fosfato de tripotasio (90 mg) y 7-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (a partir de una preparación tal como en el documento US2006/0122189A1, 33 mg). Se añadió 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (70 mg) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y después agua (0,1 ml). La reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 10 min. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol y después se secó con una corriente de nitrógeno. El residuo se sometió a lavado con DCM/agua y después se secó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se evaporaron con una corriente de nitrógeno. Los residuos se disolvieron en una cantidad mínima de metanol y se combinaron. Se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 M (ac) y la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente. La reacción se evaporó después con una corriente de nitrógeno, se hizo pasar a través de un cartucho de aminopropilo y se secó, para dar el compuesto del título, 10 mg.

CL/EM (procedimiento B) 0,92 min m/z 403 [MH⁺].

15 Ejemplo 128

1-(1-Metiletil)-N-[6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida



Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (8 mg), fosfato de tripotasio (90 mg) y 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-d]piridina (disponible en ABCR, 24 mg). Se añadió 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (70 mg) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y después agua (0,1 ml). La reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 10 min. Se añadió catalizador de Solvias (8 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 10 min. Se añadieron más catalizador de Solvias (8 mg) y fosfato de tripotasio (30 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Se añadieron de nuevo más catalizador de Solvias (8 mg) y fosfato de tripotasio (90 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Se añadió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12 mg) y la reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Se repitió la adición de catalizador y base y la reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol y después se secó con una corriente de nitrógeno. El residuo se sometió a lavado con DCM/agua y después se secó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). La fracción apropiada se evaporó con una corriente de nitrógeno. El residuo se

disolvió en metanol, se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 M (ac) y la mezcla se dejó en reposo brevemente a temperatura ambiente y después se evaporó con una corriente de nitrógeno. La purificación secuencial se llevó a cabo usando el sistema siguiente y los dos gradientes mostrados:

Columna: Supelco ABZ+ Plus, 5 μ m, 100x21,2 mm d.i.

5 Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 1 % en agua:acetonitrilo (5:95, v/v)

Caudal: 20 ml/min. Gradiente 1: 25 - 45 % de B en un periodo de 12 min.

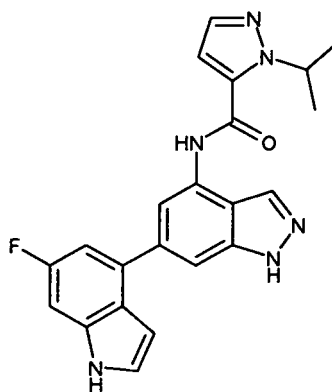
Gradiente 2: 25 - 35 % de B en un periodo de 12 min.

Las fracciones apropiadas se evaporaron con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título, 5 mg.

10 CL/EM (procedimiento B) 0,92 min m/z 403 [MH⁺].

Ejemplo 129

***N*-[6-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida**



15 Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (8 mg), fosfato de tripotasio (90 mg) y 4-bromo-6-fluoro-1*H*-indol (disponible en Sinova, 33 mg). Se añadió 1-(1-metiletil)-*N*-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (70 mg) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y después agua (0,1 ml). La mezcla se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 10 min. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice acondicionado previamente con metanol, se lavó con metanol y después se secó con una corriente de nitrógeno. El residuo se sometió a lavado con DCM/agua y después se secó con una corriente de nitrógeno.

20 El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se evaporaron con una corriente de nitrógeno. Los residuos se disolvieron en una cantidad mínima de metanol, se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 m (ac) y las reacciones se dejaron en reposo brevemente a temperatura ambiente. Las reacciones se combinaron, después se hicieron pasar a través de un cartucho de aminopropilo acondicionado previamente con metanol y se secaron. La purificación se llevó a cabo usando el sistema siguiente:

25 Columna: Supelco ABZ+ Plus, 5 μ m, 100x21,2 mm d.i.

Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 1 % en agua:acetonitrilo (5:95, v/v)

Caudal: 20 ml/min.

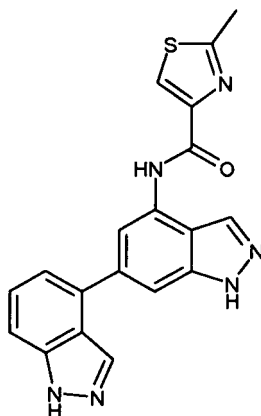
30 Gradiente: 35 - 70 % de B en un periodo de 12 min.

Las fracciones apropiadas se secaron con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título, 7 mg.

CL/EM (procedimiento B) 1,00 min m/z 404 [MH⁺].

Ejemplo 130

***N*-1*H*,1'*H*-4,6'-Biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

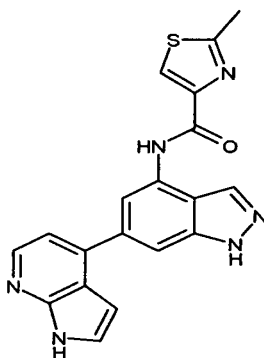


Un vial de microondas se cargó con N-[6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), catalizador de Solvias (7 mg), fosfato de tripotasio (101 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborotan-2-il)-1H-indazol (disponible en J&W Pharmed, 29 mg), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml). La reacción se calentó con radiación de microondas durante un total de 60 min a 80 °C y después 30 min a 120 °C. La reacción se hizo pasar a través de un cartucho de sílice acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol, y después se secaron al vacío. El residuo se sometió a lavado con DCM/agua, se secó a través de una frita hidrófoba y se secó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento D). Las fracciones apropiadas se evaporaron con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol y se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 M (ac) y al reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con metanol y se hizo pasar a través de un cartucho de aminopropilo, acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol, y después se secó, para dar el compuesto del título, 11 mg.

CL/EM (procedimiento D) 0,87 min m/z 375 [MH⁺].

Ejemplo 131

15 **2-Metil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

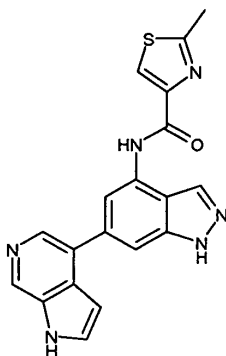


Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (15 mg), fosfato de tripotasio (116 mg), 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (disponible en Sinova, 30 mg), 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (66 mg), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó con radiación de microondas durante 15 minutos a 120 °C. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de sílice acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol y después se secó. El residuo se separó entre DCM y agua y la capa orgánica se secó. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento D). Se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 M (ac) y las fracciones apropiadas se secaron con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol y se hizo pasar a través de un cartucho de aminopropilo, acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol y después se secó con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título, 16 mg.

CL/EM (procedimiento D) 0,76 min m/z 375 [MH⁺].

Ejemplo 132

2-Metil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida

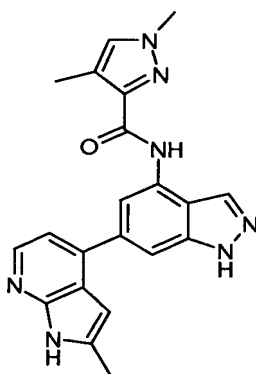


Un vial de microondas se cargó con catalizador de Solvias (15 mg), fosfato de tripotasio (116 mg), 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (preparada, por ejemplo, como se describe en la patente US2005/0090529, 30 mg), 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (66 mg), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó con radiación de microondas durante un total de 35 min a 120 °C. La mezcla se hizo pasar a través de un cartucho de sílice acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol, y después se secó. El residuo se separó entre DCM y agua y la capa orgánica se hizo pasar a través de una fritada hidrófoba y se secó. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento G). Se añadieron unas pocas gotas de HCl 2 M (ac) y las fracciones apropiadas se secaron con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol y se hizo pasar a través de un cartucho de aminopropilo, acondicionado previamente con metanol, lavando con metanol y después se secó con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título, 10 mg.

CL/EM (procedimiento D) 0,68 min m/z 375 [MH⁺].

Ejemplo 133

15 **1,4-Dimetil-N-[6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida**



Se añadió 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (63 mg) en DMF (0,4 ml) a 1,4-dimetil-N-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestananil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (100 mg) en DMF (0,4 ml). Se añadió catalizador de Solvias (4 mg) y el recipiente sellado se calentó en el microondas Anton Paar a 135 °C durante 20 min. Se añadió resina de PS-tiofenol y la reacción se agitó durante la noche antes de filtrarla en un cartucho de C₁₈ de SPE, prelavado con TFA al 0,1 %, con acetonitrilo. El cartucho se lavó con TFA al 0,1 % en acetonitrilo y el disolvente recogido se eliminó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en isopropanol (0,3 ml), se añadió hidróxido de sodio (ac) 2 M (0,3 ml) y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título, 8 mg.

CL/EM T, 0,67 min m/z 386 [MH⁺]. Procedimiento D:

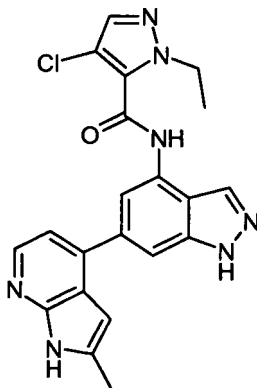
30 De forma similar se prepararon a partir de 1,4-dimetil-N-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestananil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida los siguientes

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Haluro | CL/EM T _r min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|------------|--|--------------------------|-----------------------|
| 134 ^a | 1,4-dimetil-N-[5-(1H-pirrol-2,3-c)piridin-4-il]-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida | | 4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1Hpirrolo[2,3-c]piridina | 0,59 | 372 |
| 135 ^b | 1,4-dimetil-N-[5-(1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1Hindazol-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida | | 4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1Hpirrolo[2,3-b]piridina | 0,67 | 372 |
| 136 ^c | N-1H,1'H-4,6'-biindazol-4'-il-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida | | 4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1Hindazol | 2,09 ^d | 372 |

(a) La reacción solo requiere 1 h de calentamiento en isopropanol/hidróxido de sodio 2 M (b) La reacción no requiere calentamiento en isopropanol/hidróxido de sodio 2 M (c) Se requirió repurificación usando MDAP(d) CL-EM procedimiento C.

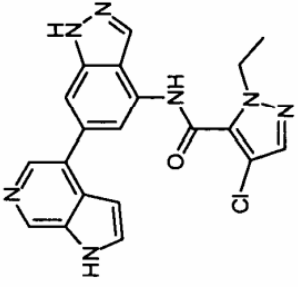
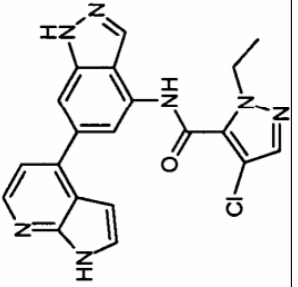
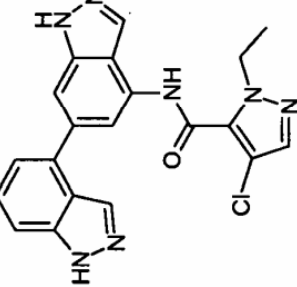
Ejemplo 137

4-Cloro-1-etil-N-[6-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

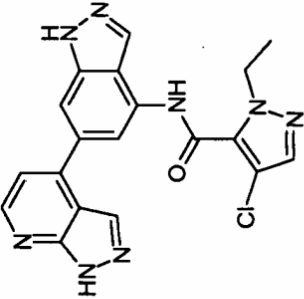


- 5 Se añadió 4-bromo-2-metil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (63 mg) en DMF (0,4 ml) a 4-cloro-1-etil-N-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (100 mg) en DMF (0,4 ml). Se añadió catalizador de Solvias (4 mg) y el recipiente sellado se calentó en el microondas Anton Paar a 135 °C durante 20 min. Se añadió resina de PStiofenol y la reacción se agitó durante la noche antes de filtrarla en un cartucho de C₁₈ de SPE, prelavado con TFA al 0,1 %, con acetonitrilo. El cartucho se lavó con TFA al 0,1 % en acetonitrilo y el disolvente recogido se eliminó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en isopropanol (0,3 ml), se añadió hidróxido de sodio (ac) 2 M (0,3 ml) y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante la noche y después se calentó a 60 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó mediante MDAP (procedimiento C). El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título, 6 mg.
- 10
- 15 CL/EM T_r 0,76 min *m/z* 420 [MH⁺]. Procedimiento D:

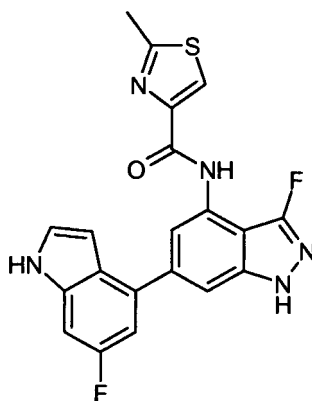
De forma similar se prepararon a partir de 4-cloro-1-etil-N-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestanil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida, pero sin calentamiento en isopropanol/hidróxido de sodio 2 M, los siguientes:

| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Haluro | CL/EMT _r , min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|---|--|--|---------------------------|-----------------------|
| 138 | 4-cloro-1-etil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida |  | 4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-c]piridina | 0,65 | 406 |
| 139 | 4-cloro-1-etil-N-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida |  | 4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina | 0,76 | 406 |
| 140 | N-1H,1'H-4,6'-biindazol-4'-il-4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida |  | 4-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol | 0,91 | 406 |

(continuación)

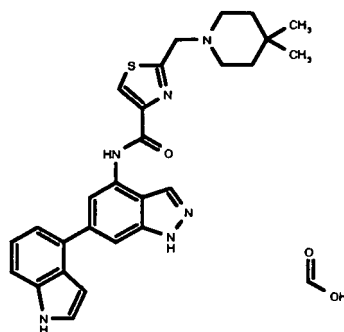
| Número de ejemplo | Denominación del compuesto | Estructura | Haluro | CL/EMT _T min | CL/EM MH ⁺ |
|-------------------|--|---|--|-------------------------|-----------------------|
| 141 | 4-cloro-1-etil-N-[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ii)-1H-indazol-4-ii]-1H-pirazol-5-carboxamida |  | 4-Yodo-1-(fenilsulfoni)-1 Hpirazolo[3,4-b]piridina | 0,82 | 407 |

Ejemplo 142

N-[3-Fluoro-6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

- 5 Se disolvió ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico en THF (0,2 ml) y se añadió (1-cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,013 ml, 0,1 mmol). La mezcla se agitó y después se dejó en reposo durante 30 min. Se disolvió 3-fluoro-6-[6-fluoro-1-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-1*H*-indol-4-il]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-amina (0,1 mmol) en THF (0,4 ml) y se añadió a la mezcla de reacción, seguido por piridina (0,016 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó y después se dejó en reposo durante 1 hora. Se disolvió una porción adicional de ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico en THF (0,2 ml) y se añadió (1-cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,013 ml, 0,1 mmol). La mezcla se agitó, después se dejó en reposo durante 20 min antes de añadirle a la mezcla de reacción en proceso anterior, junto con más piridina (0,097 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó y se dejó en reposo durante 30 min. Se disolvió una porción adicional de ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico en THF (0,2 ml) y se añadió (1-cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,013 ml, 0,1 mmol). La mezcla se agitó, después se dejó en reposo durante 20 min antes de añadirle a la mezcla de reacción en proceso anterior, junto con más piridina (0,097 ml, 1,2 mmol). La mezcla se agitó y se dejó en reposo durante 30 min y después se evaporó mediante soplado con una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se disolvió en isopropanol (0,3 ml) y se añadió NaOH (2 M acuoso, 0,3 ml). La mezcla se dejó en reposo durante 60 h a temperatura ambiente. Se añadió más NaOH (2 M acuoso, 0,3 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (2 M, ac) y se sometió a soplado con una corriente de nitrógeno. El material bruto se disolvió en DMSO (0,5 ml), se filtró y se purificó mediante operación autopreparativa dirigida por masa en una columna Xbridge usando acetonitrilo/agua con un modificador de ácido fórmico (procedimiento F). El disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó adicionalmente mediante MDAP con ácido fórmico (como anteriormente), durante un periodo de procesamiento prolongado. Las fracciones que contenían producto se soplaron con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título (11 mg).
- 15
- 20
- 25 CLEM (Procedimiento D) $T_r = 1,16$ min, $MH^+ = 410$.

Ejemplo 143

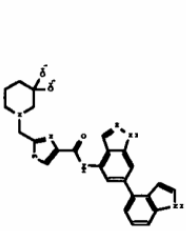
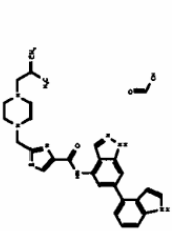
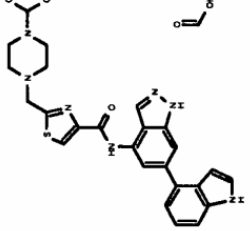
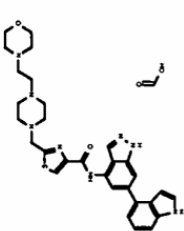
Ácido fórmico - 2-[(4,4-dimetil-1-piperidinil)metil]-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)

- 30 Una solución de 2-(clorometil)-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (55 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió a clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (0,11 mmol, disponible en

5 Microchemistry Ltd). Después se añadió DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) y a continuación yoduro de sodio (13 mg). El vial se tapó y la solución agitada se calentó a 70 °C durante 18 h. Se disolvió trimetilsilanolato de potasio (26 mg) en THF (0,3 ml) y se añadió al recipiente, que se agitó después a temperatura ambiente durante 21 h, después se calentó a 50 °C durante 3 h. Se añadió otro equivalente de trimetilsilanolato de potasio como solución en THF (150 ul) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h adicionales. La solución se inactivó con acetonitrilo acuoso (500 ul, 50:50) y se neutralizó. El disolvente se eliminó por soplado. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC autopreparativa dirigida por masa (procedimiento F). El disolventes se eliminó mediante centrifugación al vacío para dar el compuesto del título (7 mg). CLEM (Procedimiento C) $T_r = 1,69$ min, $MH^+ = 485$.

De forma similar se prepararon los siguientes:

10

| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Amina precursora | MH ⁺ | CL-EM T _r (min) |
|-------------------|---|---|--|-----------------|----------------------------|
| 144 |  | ácido fórmico - 2-[(3,3-dimetil-1-piperidinil)metil]-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | clorhidrato de 3,3-dimetilpiperidina (disponible de Manchester Organics) | 485 | 1,78 |
| 145 |  | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(4-(2-metilpropil)-1-piperazinil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 1-(2-metilpropil)piperazina (disponible de Fluorochem) | 514 | 1,64 |
| 146 |  | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 4-(1-metiletil)piperazina (disponible de Aldrich) | 500 | 1,58 |
| 147 |  | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-[(4-[2-(4-morfolinil)etil]piperazinil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 4-[2-(1-piperazinil)etil]morfolina (disponible de Emka-Cemie) | 571 | 1,28 |

| (continuación) | | | | | |
|-------------------|------------|--|--|-----------------|----------------------------|
| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Amina precursora | MH ⁺ | CL-EM T _r (min) |
| 148 | | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | octahidro-2H-1,4-benzoxazina (disponible de Chemical Block Ltd) | 513 | 2 |
| 149 | | ácido fórmico - 2-[[2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinilmetil]-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (disponible de Lancaster Synthesis) | 487 | 1,86 |
| 150 | | ácido fórmico - 2-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinilmetil]-N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)piperazina (disponible de Aldrich) | 552 | 2,21 |
| 151 | | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina (disponible de Apollo Scientific) | 512 | 1,6 |

(continuación)

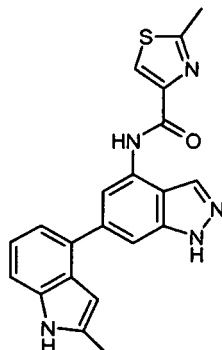
| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Amina precursora | MH ⁺ | CL-EM T _r (min) |
|-------------------|------------|---|---|-----------------|----------------------------|
| 152 | | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-2-[[2-(1-pirrolidinimetil)-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 2-(1-pirrolidinimetil)morfolina (disponible de AB Chemicals Inc.) | 542 | 1,58 |
| 153 | | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-2-[[2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida(1:1) | 2-(2-metilpropil)morfolina (disponible de Chembridge) | 515 | 2,26 |
| 154 | | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-2-[[3-(3-piridinil)-1-pirrolidinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 3-(3-pirrolidinil)piridina (disponible de Apollo Scientific) | 520 | 1,34 |
| 155 | | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-2-[[3-metil-4-(1-metil)1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 2-metil-1-(1-metil)pirerazina (disponible de Fluorochem) | 514 | 1,64 |

(continuación)

| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Amina precursora | MH ⁺ | CL-EM T _r (min) |
|-------------------|------------|--|--|-----------------|----------------------------|
| 156 | | ácido fórmico - N-[6-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-2-((3-((fenilmetil)oxi)-1-piperidinil)methyl)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 3-((fenilmetil)oxi)piperidina (disponible de ASDI International) | 563 | 1,91 |
| 157 | | ácido fórmico - 2-((4-(1-ethylpropil)-1-piperazinil)methyl)-N-[6-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 1-(1-etilpropil)piperazina (disponible de Fluorochem) | 528 | 1,7 |
| 158 | | ácido fórmico - 2-((4-ciclopentil)-1-piperazinil)methyl)-N-[6-(1H-indol-4-yl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1) | 1-ciclopentilpiperazina (disponible de Fluorochem) | 526 | 1,66 |

Ejemplo 159

2-Metil-N-[6-(2-metil-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 Se añadieron 2-metil-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,104 mmol), 4-bromo-2-metil-1H-indol (22 mg, 0,104 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (44 mg, 0,415 mmol) a un vial de microondas de 0,5 - 2 ml y se suspendieron en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se calentó en el microondas a 140 °C durante 20 min, después se enfrió y se hizo pasar a través de un cartucho de sílice de 1 g que se lavó con DCM:metanol. El disolvente se evaporó por
- 10 soplado. El residuo se disolvió en 1,6 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v), se hizo pasar a través de un cartucho de 1 g de C18 lavando con acetonitrilo y se evaporó mediante soplado. El residuo se disolvió en 1,6 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v) y se purificó mediante HPLC autopreparativa dirigida por masa (procedimiento G). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad, el residuo se suspendió en 3 ml de dioxano:agua (1:1, v/v) y se liofilizaron para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (17 mg).

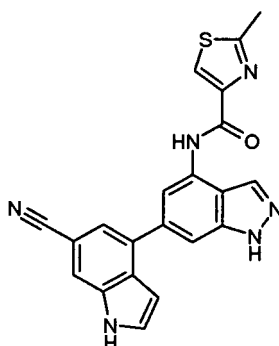
CLEM (Procedimiento D) T_r = 1,01 min, MH⁺ = 388.

- 15 De un modo similar se prepararon

| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Monómero de biarilo | MH ⁺ | CL-EM T _r (min) |
|-------------------|------------|---|-------------------------------|-----------------|----------------------------|
| 160 | | N-[6-(6-cloro-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida | 4-bromo-6-cloro-1H-indol | 408 | 1,01 |
| 161 | | 2-metil-N-[6-(6-(metiloxi)-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | 4-bromo-6-(metiloxi)-1H-indol | 404 | 0,97 |

Ejemplo 162

N-[6-(6-Ciano-1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

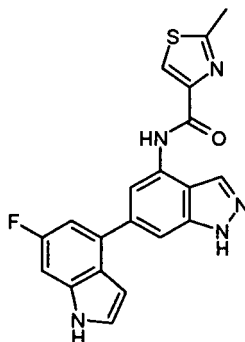


Se añadieron 2-metil-*N*-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,104 mmol), 4-bromo-1*H*-indol-6-carbonitrilo (252 mg, 0,114 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (44 mg, 0,415 mmol) a un vial de microondas de 0,5 - 2 ml y se suspendieron en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se calentó en el microondas a 140 °C durante 20 min, después se enfrió y se hizo pasar a través de un cartucho de sílice de 1 g que se lavó con metanol. El disolvente se evaporó por soplado. El residuo se disolvió en 1,6 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v) y se purificó mediante HPLC autopreparativa dirigida por masa (procedimiento F). A las fracciones que contenían muestra se añadió HCl 2 M (ac) (aproximadamente 1 ml) y las fracciones se sometieron a soplado. El residuo se disolvió en DCM:metanol (aproximadamente 50:50, v/v) y se hizo pasar a través de un cartucho de 1 g de PS-NH₂, lavando con DCM:metanol. El disolvente se eliminó mediante soplado y después el residuo se suspendió en 2 ml de dioxano:agua (1:1, v/v) y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg).

CLEM (Procedimiento D) T_r = 0,96 min, MH⁺ = 399.

Ejemplo 163

***N*-[6-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

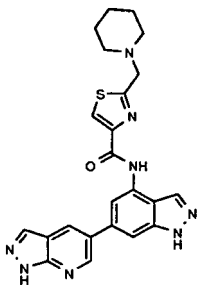


Se disolvió HATU (0,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,2 ml) y se añadió a ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,1 mmol) también en DMF (0,2 ml). Se añadió DIPEA (0,05 ml 0,3 mmol) y la mezcla se dejó en reposo durante 5 min. Se disolvió 3-fluoro-6-(6-fluoro-1-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-amina (0,1 mmol) en THF (0,2 ml) y a esto se añadió la mezcla que contenía el ácido. La solución se agitó durante 5 minutos y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se disolvió una porción adicional de HATU (0,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,2 ml) y se añadió a más ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (0,1 mmol) también en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (0,2 ml). Se añadió DIPEA (0,3 mmol) y la mezcla se dejó en reposo durante 5 min, después la solución resultante se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción. Las soluciones se agitaron durante 5 minutos y después se dispuso en el horno a 40 °C durante 1 hora. Se retiró la DMF mediante centrifugación al vacío (no a sequedad) y el residuo se disolvió en cloroformo (0,3 ml). La solución se cargó en un cartucho de SPE de aminopropilo (500 mg) que se había acondicionado previamente con MeOH y después con cloroformo (2 ml cada uno). La columna se eluyó con MeOH al 10 % en EtOAc (5 ml) y las fracciones obtenidas se soplaron con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó mediante operación autopreparativa dirigida por masa en una columna Xbridge usando acetonitrilo/agua como eluyente con un modificador de carbonato de amonio. El disolvente se evaporó al vacío usando el aparato Genevac. El residuo se disolvió en isopropanol (0,3 ml) y se añadió NaOH (2 M acuoso, 0,3 ml). La solución se dejó durante 32 horas a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó usando

HCl 2 M acuoso y después se sometió a soplado con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó mediante operación autopreparativa dirigida por masa en una columna Xbridge usando acetonitrilo/agua como eluyente con un modificador de ácido fórmico. El disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío para dar el compuesto del título (4 mg).

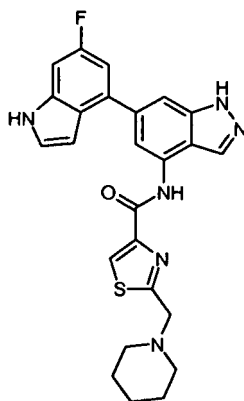
5 CLEM (Procedimiento D) $T_r = 0,97$ min, $MH^+ = 392$.

De un modo similar se preparó

| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Monómero | MH^+ | CL-EM T_r (min) |
|-------------------|---|--|---|--------|-------------------|
| 164 |  | 2-(1-piperidinilmetil)- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> pirazo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il)-1 <i>H</i> indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | Ácido 2-{{etil(propil)amino}metil}-1,3-tiazol-4-carboxílico | 459 | 0,52 min |

Ejemplo 165

N-[6-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida

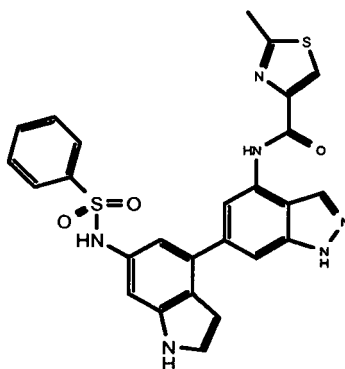


10 A una suspensión de 2-(clorometil)-*N*-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,088 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió a piperidina (0,02 ml, 0,18 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió más piperidina (0,02 ml, 0,18 mmol) y se continuó con el calentamiento a 80 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en MeOH y NaOH 2 M acuoso (5 ml, 1:1, v/v) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se neutralizó con HCl 2 M acuoso a pH = ~5 y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos se combinaron y el disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno. El residuo se recogió de nuevo en MeOH y se añadió NaOH 2 M acuoso (5 ml, 1:1, v/v) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se neutralizó con HCl 2 M acuoso a pH = ~7 y el MeOH se sometió a soplado con una corriente de nitrógeno. Se observó un precipitado que se recogió por filtración, después se disolvió en 1 ml de DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante MDAP (procedimiento B). Las fracciones que contenían producto se sometieron a soplado con una corriente de nitrógeno, para dar un aceite transparente que se disolvió en dioxano/agua (2 ml, 1:1, v/v) y se liofilizó, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg).

CLEM (Procedimiento D) $T_r = 0,76$ min, $MH^+ = 475$.

25 Ejemplo 166

2-Metil-*N*-(6-{6-[[fenilsulfonyl]amino]-1*H*-indol-4-il]-1*H*-indazol-4-yl})-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 Se disolvió 2-metil-*N*-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-1-carboxamida (50 mg, 0,104 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió (66,0 mg, 0,311 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15,17 mg, 0,021 mmol) y (4-bromo-1*H*-indol-6-yl)benzenosulfonamida (30,0 mg, 0,104 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 10 min. El disolvente se eliminó por soplado y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol y DCM. Se añadió HCl 2 M acuoso (5 gotas) y la mezcla se agitó durante 5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante MDAP, para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (15 mg).

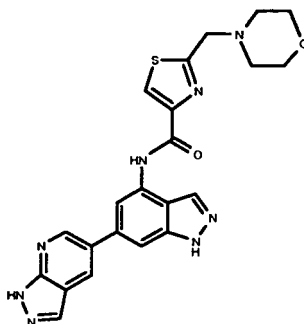
CLEM (Procedimiento D) T_r = 0,89 min, MH⁺ = 467.

- 10 Se prepararon de forma similar

| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Monómero | MH ⁺ | CL-EM T _r (min) |
|-------------------|------------|---|---|-----------------|----------------------------|
| 167 | | 2-metil- <i>N</i> -[6-((metilsulfonil)amino)-1 <i>H</i> -indol-4-il]-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | <i>N</i> -(4-bromo-1 <i>H</i> -indol-6-il)metanosulfonamida | 529 | 1,02 |
| 168 | | 2-metil- <i>N</i> -[6-(7-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida | 4-bromo-7-metil-1 <i>H</i> -indol (disponible en Sinova Laboratories) | 388 | 1,04 |

Ejemplo 169

2-(4-Morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida

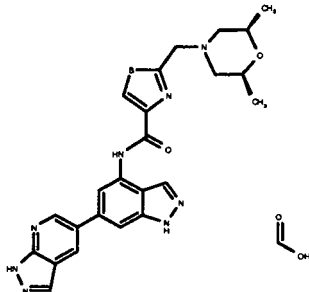


5 Se suspendió 2-(4-morfolinilmetil)-N-[[1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (124 mg, 0,167 mmol) en Isopropanol (1 ml) y se añadió hidróxido de sodio (1 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se neutralizó con HCl 2 M (ac) y el disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) (la sal insoluble se eliminó por filtración a través de un tubo de filtro) y las muestras (2 inyecciones de 1 ml) se purificó mediante HPLC autopreparativa dirigida por masa (procedimiento F). Las fracciones que contenían producto se concentraron con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título como un sólido color crema (23 mg).

CLEM (Procedimiento D) $T_r = 0,53$ min, $MH^+ = 461$.

10 Ejemplo 170

Ácido fórmico 2-[[2-(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida

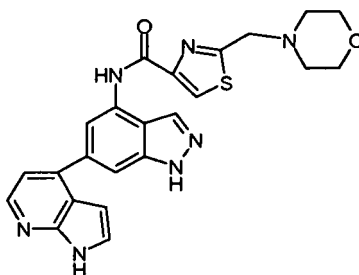


15 Se suspendió 2-[[2-(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[[1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (99 mg, 0,129 mmol) en isopropanol (1 ml) y se añadió hidróxido de sodio (1 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se neutralizó con HCl 2 M (ac) y el disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) (la sal insoluble se eliminó por filtración a través de un tubo de filtro) y las muestras (2 inyecciones de 1 ml) se purificaron mediante HPLC autopreparativa dirigida por masa (procedimiento F). Las fracciones que contenían producto se concentraron con una corriente de nitrógeno, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg).

CLEM (Procedimiento D) $T_r = 0,62$ min, $MH^+ = 489$.

Ejemplo 171

2-(4-Morfolinilmetil)-N-[6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida

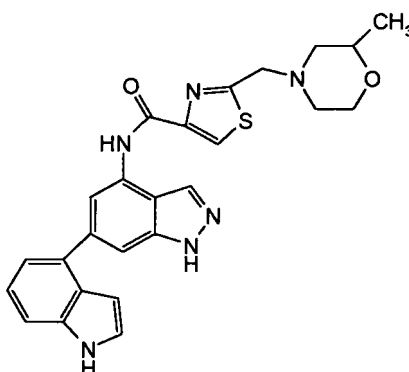


5 Se mezclaron 2-(clorometil)-*N*-{1-(fenilsulfonyl)-6-[1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il]-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (30 mg, 0,044 mmol) y morfolina (0,5 ml, 5,74 mmol) y después se calentaron en el microondas durante 15 min a 90 °C. El disolvente se eliminó por soplado en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron isopropanol (1,5 ml) y NaOH 2 M (1.500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadieron más isopropanol (1,5 ml) y NaOH 2 M (1,5 ml) a la mezcla, que se agitó durante 26 horas. El disolvente se eliminó por soplado en atmósfera de nitrógeno. El sólido resultante se disolvió en DMSO (2 ml). Las sales se eliminaron por filtración y la mezcla se purificó mediante MDAP, para dar el compuesto del título (4 mg).

CLEM (Procedimiento D) $T_r = 0,54$ min, $MH^+ = 460$.

10 Ejemplo 172

***N*-[6-(1*H*-Indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

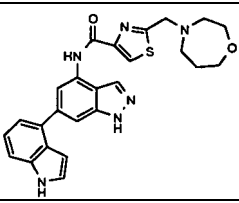
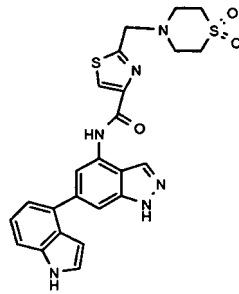
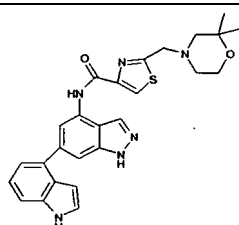


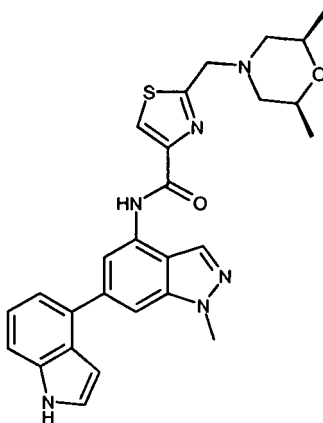
15 Se dispusieron 2-(clorometil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,091 mmol) y 2-metilmorfolina (0,5 ml, 0,091 mmol) en un vial de 0,5-2 ml y después se calentó en un microondas a 90 °C durante 15 min. El disolvente se eliminó por soplado en atmósfera de nitrógeno. Se añadió isopropanol (2 ml) y NaOH 2 M (2,000 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C, después se neutralizó con solución acuosa de HCl 2 M hasta pH=7 (comprobando con papel de pH). El disolvente se eliminó en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se disolvió en 2 ml de DMSO y se hizo pasar a través de una frita hidrófoba. La purificación se llevó a cabo mediante MDAP, para dar el compuesto del título (10 mg). CLEM (Procedimiento D) $T_r 0,74$ min, $MH^+ = 473$.

20 Se prepararon de forma similar

| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Monómero | MH^+ | CL-EM T_r (min) |
|-------------------|------------|---|-----------------------------|--------|-------------------|
| 173 | | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-[(6-oxa-9-azaspiro[4,5]dec-9-il)metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida | 6-oxa-9-azaspiro[4,5]decano | 653 | 1,25 |

(continuación)

| Número de ejemplo | Estructura | Denominación | Monómero | MH ⁺ | CL-EM T _r (min) |
|-------------------|--|--|-----------------------------|-----------------|----------------------------|
| 174 |  | <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-((tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5 <i>H</i>)-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida | hexahidro-1,4-oxazepina | 473 | 0,56 |
| 175 |  | 2-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)metil]- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida | 1,1-dióxido de tiomorfolina | 507 | 0,81 |
| 176 |  | 2-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]- <i>N</i> -[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida | 2,2-dimetilmorfolina | 487 | 0,82 |

Ejemplo 177**2-[[2*R*,6*S*)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

5

Se dispusieron *N*-(6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-[[2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (100 mg, 0,215 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (38,1 mg, 0,237 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15,76 mg, 0,022 mmol) y fosfato de tripotasio (137 mg, 0,646 mmol) en un vial de microondas con agua (0,300 ml) y 1,4-dioxano (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C en un microondas durante 10 min. El disolvente se eliminó por soplado y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La capa orgánica se recogió usando una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó por soplado. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con el 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano y después el 0-25 % de metanol, para dar el compuesto del título. CLEM (Procedimiento D) T_r 0,89 min, MH⁺ 501.

10

Datos biológicos**15 Determinación de la fosforilación de AKT en linfocitos T expandidos usando citometría de flujo**Principio del ensayo

El ensayo mide la fosforilación de célula única de AKT en respuesta a la coestimulación de CD3/CD28 en linfocitos T expandidos con anti-CD3 y anti-CD28. La fosforilación de proteínas intracelulares se analiza usando un citómetro de flujo de carga en microplato (MPL) Beckman Coulter FC500, después de marcar con anticuerpos específicos de fosfoproteína conjugados con fluorocromo. En este caso, la AKT fosforilada intracelular se marcó con anticuerpos monoclonales a fosfo-AKT S473 conjugados directamente a Alexa 488. Se realizan los gráficos de dispersión de la luz frente a dispersión de fluorescencia y se detecta la fosforilación de AKT como un aumento del % de las células activadas (pAKT).

Protocolo del ensayo

Plaqueo de células

Se retiran linfocitos T expandidos de matraces (véase el apéndice más adelante). Se centrifugan y se elimina el sobrenadante. Se resuspenden aglomerados en tampón de estimulación caliente (37 °C) (RPMI que contiene pen/strep/glutamina y el 5 % de FCS) y se centrifuga de nuevo. Se resuspenden aglomerados en 10-20 ml de tampón de estimulación en caliente y se realiza el recuento. Se ajusta la concentración de células a 1×10^6 células/ml. Se añaden 45 ul de suspensión de células a pocillos de placas de poliestireno con fondo en forma de v y se incuban a 37 °C durante 90 minutos.

Se prepara la placa estimulante que contiene anti-CD3 (BDBiosciences N° de referencia 555329) y anti CD28 (BD Biosciences N° de referencia 555725). Se requieren 1-0,7 ug de cada anticuerpo por pocillo. Las soluciones madre de anticuerpos tiene una concentración de 1000 ug/ml. Se añade un volumen apropiado de solución de anticuerpo diluida a cada pocillo. La adición de 5 ul de cada solución madre a células da como resultado una concentración final de 1- 0,7 ug de cada anticuerpo por pocillo.

Preparación de la placa de compuesto y adición de estimulante

Se añaden compuestos diluidos en serie (1/3) a los pocillos A1-H10 (las columnas 11 y 12 contenían células estimuladas y no estimuladas, respectivamente). La concentración máxima es 10 uM y la concentración de DMSO final resultante es el 0,15 % de DMSO. Estas etapas se automatizan generalmente usando un Beckman Coulter Biomek FX. El control positivo también está incluido en series de platos (como un paquete). El control positivo usando en este ensayo es GW450853X (LY294002). Se preparan soluciones madre de compuestos a una concentración 6,66 M y se diluyen de forma seriada 1 a 3 con DMSO al 100 % (Biomek FX 8-span). Se realizan replicados en placas (control) en el número requerido de placas. Cada pocillo contiene 0,75 ul de compuesto a una concentración 6,666 M en DMSO al 100 % (Se usa el protocolo de automatización Biomek). Se diluyen compuestos de solución madre diluida serialmente a 100 uM añadiendo 49,25 ul de tampón de estimulación.

Una dilución 1/10 adicional dará como resultado una concentración máxima de 10 uM que contiene el 0,15 % de DMSO. En este caso, se añaden 5 ul de cada compuesto diluido a placas que contienen 50 ul de suspensión celular en reposo. Las columnas 11 y 12 contienen únicamente tampón de estimulación y DMSO.

Tratamientos de células

Se ajusta la cubierta del Biomek con placas de compuesto y cajas de puntas según se requiera. Se disponen las placas de células en ubicaciones de cubierta apropiadas en el Biomek FX. Se comienza la transferencia mediante el programa de Biomek de 5 ul de cada compuesto a placas de células. Después de la adición de compuestos, cada placa se agita suavemente (600 rpm) durante 5 segundos. Una vez finalizado esto, se disponen las tapas en placas y se transfieren a una incubadora de dióxido de carbono. Se incuban en presencia de compuesto durante 30 min.

Estimulación celular

Se ajusta Biomek FX como para el protocolo de automatización. Se dispone la placa de estimulación en la cubierta.

Se disponen las placas con células en posición y se añade estimulante. Se retiran las placas y se disponen de nuevo en la incubadora durante 19,25 minutos (el tiempo de estimulación total es de 20 min)

Fijación celular

Se ajusta la cubierta de Biomek como para el protocolo de fijación celular. Se vierte el fijativo precalentado (solución de paraformaldehído tamponada al 4 % o reactivo BD Cytifix) en el depósito y se dispone sobre la cubierta calentada (la temperatura se mantiene a 37 °C). Se centrifugan las placas durante 5 min a 1000 g. Se elimina el sobrenadante fijativo pipeteando, usando Biomek FX. Se rompen los aglomerados agitando los pocillos. Esto se realiza barriendo de forma sencilla la parte inferior de las placas con un mezclador de rotación. Se dispone una bandeja grande de hielo (capaz de soportar varias placas). Se disponen placas en el hielo y se añaden 200 ul de metanol al 90 % enfriado con hielo a cada pocillo. Se cubre y se deja en hielo durante 30 minutos. Se centrifugan las placas a 1000 g durante 5 minutos y se retira la solución de metanol. Se agitan formando un remolino las placas y se lavan con 100 ul de PBS. Se centrifugan de nuevo durante 5 min a 1000 g. Se elimina el sobrenadante y se agita el aglomerado. Se añaden 50 ul de solución de anticuerpo monoclonal de conejo fosfoespecífico Alexa fluor-488 fosfo-Akt (Ser 473) (CST N° de referencia 2336) (dilución 1/100 de solución madre de anticuerpos en solución de tinción).

Se cubren las placas y se incuban en la oscuridad durante 60 minutos. Se centrifugan las placas (1000 g durante 5 min), se retira el sobrenadante y se lava una vez usando tampón de tinción. Se resuspenden aglomerados en 180 ul de tampón de tinción (PBS, 2,5 % de FCS, 0,02 % de NaN3). Se analizan las placas usando citometría de flujo FC500 MPL.

5 Apéndice:

Expansión de linfocitos T

Recubrimiento de placas de cultivos de tejidos para la estimulación

10 Se añaden 1,5 ml de PBS que contenía MgCl₂ 1mM, CaCl₂ 1mM, 5 ug/ml de anti-CD3 y 5 ug/ml de anti-CD28 a cada pocillo de la placa de cultivo de tejidos Costar de 6 pocillos y se incuban durante la noche a 37 °C en una incubadora de CO₂. Esto cubrirá la placa con los anticuerpos monoclonales (mAb). Se lavan los pocillos de las placas Costar una vez con 3 ml/pocillo de PBS.

15 Se resuspenden las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a una concentración de 2x10⁶ células/ml en el medio de crecimiento con IL-2 (10 ng/ml, R&D Systems N° de referencia 202-IL) y PHA (2 ug/ml, Sigma N° de referencia L2769). Se añaden 3 ml de suspensión celular a cada pocillo de una placa de cultivo de seis pocillos (Costar). Se incuban la placa a 37 °C en una incubadora de CO₂ hasta que sean confluentes, es decir, que el medio se torne amarillo. Después de cuatro días, se lavan los linfocitos estimulados de los pocillos de cultivo usando medio de crecimiento. Se cultivan los linfocitos en medio de crecimiento (RPMI GIBCO CT 5615 10 % de FCS inactivado con calor, Hyclone, glutamina 2 mM GIBCO, Pen/Strep al 1 % GIBCO, 1 % de aminoácidos no esenciales, GIBCO, 1 % de piruvato de sodio, GIBCO, Hepes 20 uM GIBCO, 1,75 ul/500 ml de 2-mercaptoetanol, Sigma) en un matraz de tamaño medio (T75) a una concentración de 10⁶/ml con IL-2 (10 ng/ml) e IL-7 (1 ng/ml, R&D Systems N° de referencia 207-IL). Se deja que las células se expandan en fase de reposo a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 4-7 días. Durante este periodo de expansión, se controla el crecimiento de las células cada día y se potencia con 10 a 15 ml de medio de reposo con IL-2 (10 ng/ml) e IL-7 (1 ng/ml) dependiendo de cómo sea de confluente el crecimiento. Si se requiere, se transfieren las células a un matraz más grande (T175). Las células a una concentración 1x10⁶/ml se tiñen con yoduro de propidio y se analizan mediante citometría de flujo. Las células apoptóticas se excluyen de los recuentos de células viables para los experimentos subsiguientes. Las células deberían ser > 80 % viables para su uso.

Ensayos con PI3K alfa, beta, delta y gamma

Principio del ensayo

30 La lectura del ensayo aprovecha la elevada afinidad específica de unión de PIP3 por un dominio aislado de homología con pleckstrina (PH) en la generación de una señal. Brevemente, el producto de PIP3 se detecta mediante desplazamiento de PIP3 biotinilado desde un complejo de transferencia de energía que consiste en anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio (Eu), un dominio de PH marcado con GST, PIP3-biotina y estreptavidina-APC. La excitación del Eu provoca una transferencia de energía a APC y una emisión de fluorescencia sensibilizada a 665 nm. El PIP3 formado mediante la actividad PI3quinasa compite por el sitio de unión en el dominio de PH, lo que tiene como resultado una pérdida de transferencia de energía y una disminución de la señal.

Protocolo del ensayo

40 Normalmente, los compuestos sólidos se siembran en placas con 0,1 µl de 100 % de DMSO en todos los pocillos (a excepción de las columnas 6 y 18) de una placa Greiner de fondo en V y de 384 pocillos, de bajo volumen. Los compuestos se diluyen en serie (4 veces en 100 % de DMSO) a lo largo de la placa desde la columna 1 a la columna 12 y la columna 13 a la columna 24, dejando que las columnas 6 y 18 solo contengan DMSO, para proporcionar 11 concentraciones para cada compuesto de ensayo.

45 Los ensayos se realizan usando kit específicos de PI3-quinasa de Millipore (N° de catálogo 33-001) El kit de ensayo consta de lo siguiente:

- 4x tampón de reacción PI3K (contiene Hepes 200 mM a pH 7, NaCl 600 mM, MgCl₂ 40 mM, < 1 % de colato (p/v), <1 % de Chaps (p/v), 0,05 % de azida de sodio (p/v))

- PIP2 (1 mM)

- 3x Biotina PIP3 (50 µM)

50 - Mezcla de detección C (contiene KF 267 mM)

- Mezcla de detección A (contiene 60 µg/ml de estreptavidina-APC)

- Mezcla de detección B (contiene 36 µg/ml de anti-GST-europio (anti-GST-K) y 90 µg/ml de GST-GRP1-dominio PH y DTT 1mM)

ES 2 445 199 T3

- Solución de detención (contiene 150 mM de EDTA)

Manualmente se añaden 3 µl del tampón de reacción (contiene 1 mM de DTT) solo a la columna 18 para el control de la inhibición al 100 % (sin actividad)

Manualmente se añaden 3 µl de 2X solución de enzima a todos los pocillos, a excepción de la columna 18.

5 Se preincuba con el compuesto durante 15 minutos.

Manualmente se añaden 3 µl de 2X solución de sustrato a todos los pocillos (la columna 6 representa el 0 % de control de la inhibición).

La placa se deja durante 1 hora (a cubierto de luz) (únicamente en el caso de la gamma se requiere una incubación de 50 min)

10 A todos los pocillos se añaden manualmente 3 µl de solución de detención/detección.

La placa se deja durante 1 hora (a cubierto de luz)

El ensayo se lee en BMG Rubystar y los datos de proporciones se utilizan para calcular 11 curvas de puntos.

NB: La solución de sustrato (concentraciones) difieren con cada isoforma (véase más adelante)

Alfa

15 2x solución de sustrato que contiene ATP 500 µM, PIP2 16 µM y 3X biotina-PIP3 0,030 µM.

Beta

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

Delta

2x solución de sustrato que contiene ATP 160 µM, PIP2 10 µM y 3X biotina-PIP3 0,030 µM.

20 **Gamma**

2x solución de sustrato que contiene ATP 30 µM, PIP2 16 µM y 3X biotina-PIP3 0,030 µM.

Procedimiento de análisis

Los datos se procesaron mediante algoritmo de ajuste de curva logística de 4 parámetros XC50 en base a la actividad.

25 Se normalizan al % de inhibición entre los controles de alto y bajo porcentaje (0 % y 100 % de inhibición respectivamente)

Ajuste del módulo primario: Las asíntotas de pendiente, mínimo y máximo varían

Ajustes del módulo secundario: (1) se fija la asíntota mínima, (2) se fija la asíntota máxima, (3) se fijan las asíntotas mínima y máxima

30 Ajuste de curva QC: pXC50 95 % de relación CL >10

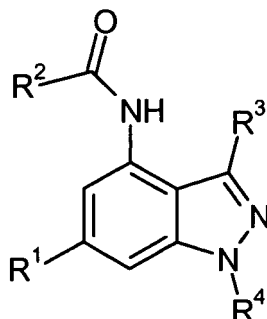
-20 < asíntota mínima < 20

80 < asíntota máxima < 120

35 Los compuestos de los ejemplos 1 a 177 se analizaron en uno o más de los ensayos de PI3K alfa, beta, delta y/o gamma anteriores o ensayos similares y se encontró que tenían un pCl₅₀ medio de 5 o superior. Determinados compuestos se analizaron también en el ensayo de linfocitos T anterior o un ensayo similar y se encontró que tenían un pCl₅₀ de 6 o superior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



(I)

en la que

- 5 R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CN, -OR¹³ o -NHSO₂R¹⁴; o fenilo fusionado a un heterociclilo de 5 miembros, en el que el heterociclilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está sustituido con oxo;
- 10 R² es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor; alqueno C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; -OR⁵; halo; -COR⁶; -CO₂R⁷; -CONR⁸R⁹; -(CH₂)_mNR¹⁰R¹¹; -CH(CH₃)NHCOfenilo; -NHCO₂R¹²; -(CH₂)_nfenilo; y heteroarilo de 5 miembros, en el que el segundo heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆;
- 15 R³ es hidrógeno o flúor;
- R⁴ es hidrógeno o metilo;
- R⁵, R⁷, R¹² y R¹³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 20 R⁶, R¹⁸ y R¹⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆;
- R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R⁸ y R⁹, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno;
- 25 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁰ y R¹¹, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico en el que el heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; halo; oxo; fenilo opcionalmente sustituido con halo; piridilo; -(CH₂)_pOR¹⁵; -(CH₂)_qNR¹⁶R¹⁷; -COR¹⁸ y -SO₂R¹⁹;
- 30 R¹⁴ es alquilo C₁₋₆ o fenilo;
- R¹⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o (CH₂)_rfenilo;
- R¹⁶ y R¹⁷, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, están unidos formando un heterociclilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno; y
- m, n, p, q, r son cada uno independientemente 0, 1 o 2;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo o -CN.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 miembros contiene de uno o dos átomos de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R² es heteroarilo de 5 miembros, en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_mNR¹⁰R¹¹.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R³ es hidrógeno.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R³ es flúor.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R⁴ es hidrógeno.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es:
- 15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(fenilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-3-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-2-furanocarboxamida;
- 25 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-tiofenecarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-pirrolidinilmetil)-2-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 30 2-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-furanocarboxamida;
1-etenil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-{1-[(fenilcarbonil)amino]etil}-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 35 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(trifluorometil)-2-furanocarboxamida;
5-[(dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
3-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
5-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-metil-2-tiofenecarboxamida;
- 40 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-imidazol-4-carboxamida;
- 5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-isoxazolcarboxamida;
 4-[(dimetilamino)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
- 15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(1-piperidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(4-morfolinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-metil-4-(1-pirrolidinilmetil)-3-isoxazolcarboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
- 20 *N*-1*H*,1'*H*-5,6'-biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 25 4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 2-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2,5-dimetil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 4-cloro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- 35 1-(1,1-dimetiletil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-(difluorometil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

- [4-({[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]amino}carbonil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 3-ciclopropil-4-({[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]amino}carbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo;
 4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5 1-etil-4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 2-amino-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-metiletil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 4-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 1-(2-fluoroetil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-(2-fluoroetil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 5-acetil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-bencimidazol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 20 2-metil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(2-ciclopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-*N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 25 *N*-[3-fluoro-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida;
 4-fluoro-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 30 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 3-(1,1-dimetiletil)-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 35 3-ciclopropil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-4-(metiloxi)-3-tiofenecarboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 1-etil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 5 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-5-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-metil-3-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 2-acetil-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(5-isoquinolinil)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 10 *N*-[6-(4-isoquinolinil)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-3-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-*N*-[6-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-furanocarboxamida;
- 15 *N*-[6-(1-benzofuran-2-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(6-ciano-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(6-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(1-benzofuran-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 5-bromo-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 20 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-5-(1-metiletil)-4-isoxazolcarboxamida;
- N*-[6-(1-benzofuran-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[6-(2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 25 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-*N*-[6-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 30 *N*-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 1,4-dimetil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 1,4-dimetil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 35 1,4-dimetil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- N*-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
- 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

- 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
N-1*H*,1'*H*-4,6'-biindazol-4'-il-4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
 4-cloro-1-etil-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3, 4-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;
- 5 *N*-[3-fluoro-6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(4,4-dimetil-1-piperidinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(3,3-dimetil-1-piperidinil)metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 10 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(octahidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 15 *N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[3-(3-piridinil)-1-pirrolidinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[3-[(fenilmetil)oxi]-1-piperidinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 20 2-[[4-(1-etilpropil)-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[4-ciclopentil-1-piperazinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(2-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-cloro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(6-(metiloxi)-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 25 *N*-[6-(6-ciano-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-(1-piperidinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(6-[(fenilsulfonil)amino]-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 30 2-metil-*N*-[6-(6-[(metilsulfonil)amino]-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-*N*-[6-(7-metil-1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[6-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 35 2-(4-morfolinilmetil)-*N*-[6-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-[[2-metil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-2-(6-oxa-9-azaespiro[4.5]dec-9-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

N-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-2-(tetrahydro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

2-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)metil]-N-[6-(1 H-indol-4-il)-1 H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

2-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]-N-[6-(1 H-indol-4-il)-1 H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

2-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **10.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

15 **12.** Un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de PI3-quinasa.

13. Uso de un compuesto tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inapropiada de PI3-quinasa.

20 **14.** Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el trastorno mediado por la actividad inapropiada de PI3-quinasa es asma.

15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el trastorno mediado por la actividad inapropiada de PI3-quinasa es EPOC.