

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 551**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 19/02 (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: **05.03.2010 E 10706663 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2406255**

54 Título: **4-Oxadiazol-2-il-indazoles como inhibidores de PI3 cinasas**

30 Prioridad:

09.03.2009 US 158428 P
03.12.2009 US 266355 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HAMBLIN, JULIE, NICOLE;
HARRISON, ZOE, ALICIA;
JONES, PAUL, SPENCER;
KEELING, SUZANNE, ELAINE;
LE, JOELLE;
LUNNISS, CHRISTOPHER, JAMES y
PARR, NIGEL, JAMES

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 551 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

4-Oxadiazol-2-il-indazoles como inhibidores de PI3 cinasas

Campo de la invención

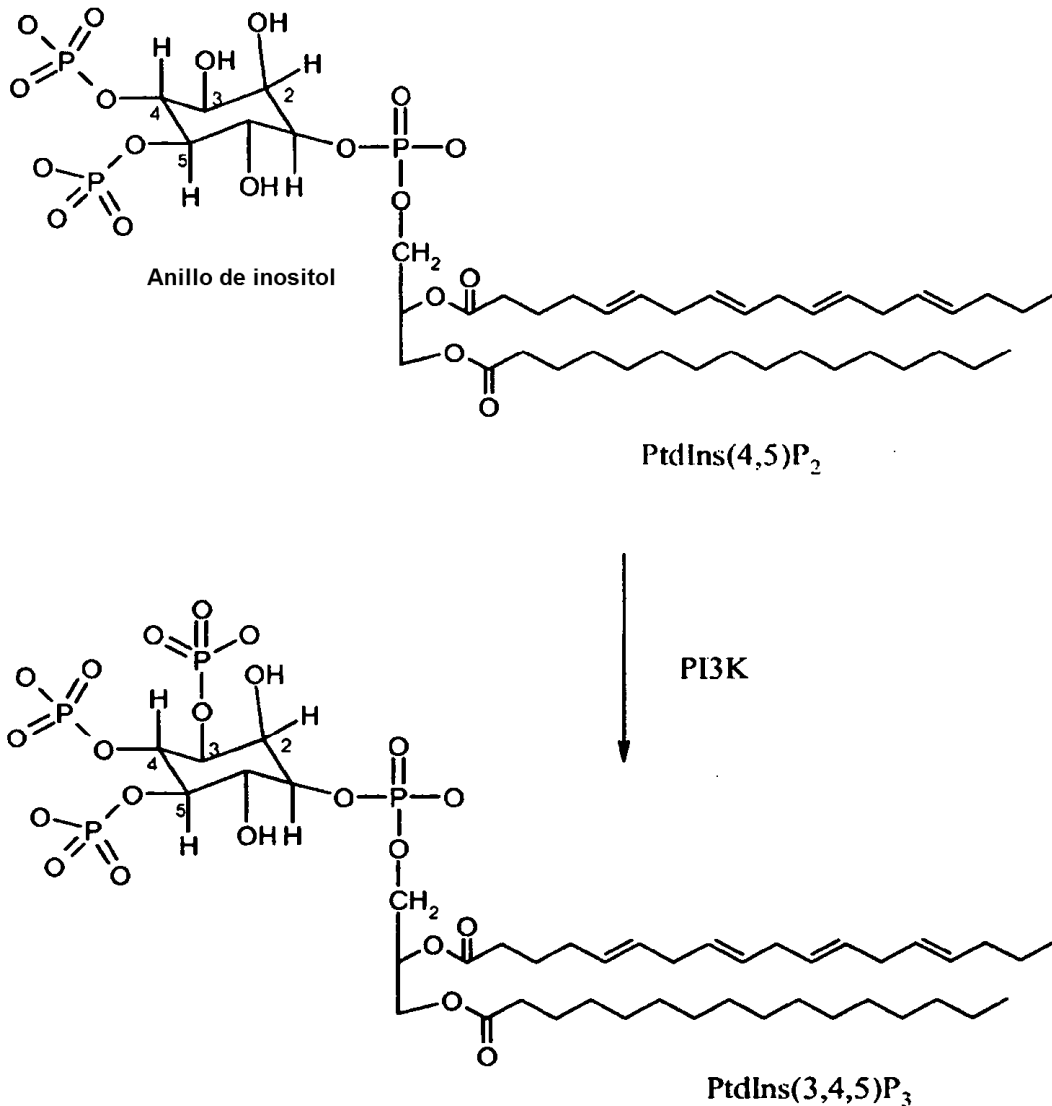
5 La presente invención se dirige a determinados nuevos compuestos que son inhibidores de la actividad o función de la familia de fosfoinositida 3'OH cinasa (en lo sucesivo, PI3 cinasas), a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y al uso de los compuestos o las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Más específicamente, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o función de, por ejemplo, PI3K6, PI3K α , PI3K β y/o PI3K γ . Los compuestos que son inhibidores de la actividad o función de las PI3-cinasas pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos, tales como enfermedades respiratorias, incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple; enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares, incluyendo trombosis y aterosclerosis; neoplasias hematológicas; fibrosis cística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades de riñón; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo dolor asociado con la artritis reumatoide o la artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia de trigémino y dolor central.

Antecedentes de la invención

20 Las membranas celulares representan un gran depósito de segundos mensajeros que pueden agruparse en una diversidad de rutas de transducción de señales. En relación a la función y regulación de las enzimas efectoras en las rutas de señalización de los fosfolípidos, las PI3-cinasas de clase I (por ejemplo, PI3Kdelta) generan segundos mensajeros a partir de los depósitos de fosfolípidos de la membrana. Las PI3K de clase I convierten al fosfolípido PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃, que funciona como un segundo mensajero. PI y PI(4)P también son sustratos de PI3K y pueden fosforilarse y convertirse en PI3P y PI(3,4)P₂, respectivamente. Además, estas fosfoinositidas pueden convertirse en otras fosfoinositidas mediante fosfatasa específicas de 5' y específicas de 3'. Por lo tanto, la actividad enzimática de PI3K da como resultado directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinositida que funcionan como segundos mensajeros en las rutas de transducción de señales intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) p. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck y col.; Chem. Rev. 101(8) p. 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) p. 761-79 (2002) por Toker). Hasta la fecha, se han identificado ocho PI3K de mamífero, divididas en tres clases principales (I, II, y III) basándose en la homología de secuencia, estructura, compañeros de unión, modo de activación, y preferencia de sustrato. *In vitro*, las PI3K de clase I pueden fosforilar al fosfatidilinositol (PI), al fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P), y al fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PI(3,4)P₂), y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), respectivamente. Las PI3K de clase II pueden fosforilar a PI y a PI4P. Las PI3K de clase III pueden fosforilar únicamente a PI (Vanhaesebroeck y col. (1997), anteriormente citado; Vanhaesebroeck y col., Exp. Cell Res. 253(1) p. 239-54 (1999); y Leslie y col. (2001), anteriormente citado).

40 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 clase Ib basándose en los compañeros reguladores y en los mecanismos de regulación. Las enzimas de clase Ia constan de tres subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β , y p110 δ) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β , y p55 γ), siendo capaces todas las subunidades catalíticas de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una diversidad de heterodímeros. Las PI3K de clase Ia se activan generalmente en respuesta a estimulación con factor de crecimiento de tirosina cinasas receptoras, mediante interacción de los dominios SH2 de la subunidad reguladora con restos de fosfo-tirosina específicos de las proteínas activadas del receptor o adaptador, tales como IRS-1. Las GTPasas pequeñas (por ejemplo, ras) también están implicadas en la activación de PI3K conjuntamente con la activación de tirosinas cinasas receptoras. Tanto p110 α como p110 β se expresan de manera constitutiva en todos los tipos celulares, mientras que la expresión de p110 δ está más restringida a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la única enzima 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

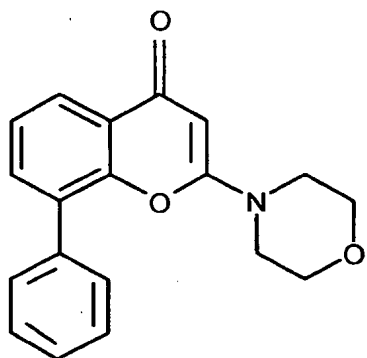


Tal como se ilustra en el Esquema A anterior, las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) fosforilan al hidroxilo del tercer carbono del anillo de inositol. La fosforilación de fosfoinositidas para generar PtdIns(3,4,5)P₃, PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P, produce segundos mensajeros para una diversidad de rutas de transducción de señales, incluyendo aquellas 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, la reorganización del citoesqueleto, los cambios en la forma de la célula, el tráfico de vesículas y las rutas metabólicas (Katso y col., (2001), anteriormente citado; y Mol. Med. Today 6(9) p. 347-57 (2000) por Stein y col.).

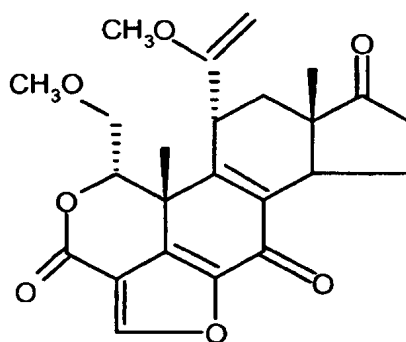
La actividad de las PI3-cinasas responsables de generar estos productos de señalización fosforilados se identificó originalmente como asociada con oncoproteínas virales y tirosinas cinasas receptoras de factor de crecimiento que fosforilan al fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y col., Trends Cell Biol. 2 p. 358-60 (1992)). Sin embargo, estudios bioquímicos más recientes han revelado que las PI3-cinasas de clase I (por ejemplo, isoforma de PI3K δ de clase IA) son enzimas cinasas de especificidad dual, lo que significa que muestran actividad tanto de cinasa de lípidos (fosforilación de fosfoinositidas) como de proteína cinasa, y son capaces de fosforilación de otras proteínas como sustratos, incluyendo autofosforilación como un mecanismo regulador intramolecular (EMBO J. 18(5) p. 1292-302 (1999) por Vanhaesebroeck y col.). Los procesos celulares en los que las PI3K juegan un papel esencial incluyen la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de los miocitos cardíacos, la estimulación de glucógeno sintasa por insulina, el cebado de neutrófilos y generación de superóxido mediado por TNF α , y la migración de leucocitos y adhesión a células endoteliales.

Se cree que la activación de PI3-cinasa está implicada en una amplia variedad de respuestas celulares, incluyendo

- crecimiento celular, diferenciación, y apoptosis (Parker, *Current Biology*, 5(6) p. 577-99 (1995); y Yao y col. *Science* 267(5206) p. 2003-05 (1995)). La PI3-cinasa parece estar implicada en una serie de aspectos de la activación de leucocitos. Se ha demostrado que una PI3-cinasa asociada a p85 se asocia físicamente con el dominio citoplásmico de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de linfocitos T en respuesta a antígeno (Pages y col., *Nature* 369 p. 327-29 (1994); y Rudd, *Immunity* 4 p. 527-34 (1996)). La activación de linfocitos T mediante CD28 disminuye el umbral para la activación por antígeno y disminuye la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están vinculados a aumentos en la transcripción de una serie de genes, incluyendo de interleucina-2 (IL-2), un factor de crecimiento importante para linfocitos T (Fraser y col., *Science* 251(4991) p. 313-16 (1991)).
- Se ha identificado a PI3K γ como un mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad de JNK, y G beta-gamma son subunidades de proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca y col., *J. Biol. Chem.* 273(5) p. 2505-8 (1998)). Recientemente, (Laffargue y col. *Immunity* 16(3) p. 441-51 (2002)) se ha descrito que PI3K γ retransmite señales inflamatorias a través de varios receptores acoplados a G(i) y es crucial para la función de mastocitos, estímulos en el contexto de leucocitos, y en inmunología, incluyendo citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas, por ejemplo (J. Cell Sci. 114 (Pt 16) p. 2903-10 (2001) por Lawlor y col.; Laffargue y col. (2002), anteriormente citado; y *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) p. 203-13 (2002) por Stephens y col.). Los inhibidores específicos contra miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas valiosas para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (en lo sucesivo), se han usado ampliamente como inhibidores de PI3-cinasas. Estos compuestos son inhibidores de PI3K no específicos, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-cinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de CI_{50} de la wortmanina contra cada una de las PI3-cinasas de clase I se encuentran en el intervalo de 1-10 nM. De igual forma, los valores de CI_{50} para LY294002 contra cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 15-20 μ M (Fruman y col. *Ann. Rev. Biochem.* 67 p. 481-507 (1998)), también de 5-10 μ M en proteína cinasa CK2 y tienen cierta actividad inhibitoria en fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe irreversiblemente la actividad de PI3K uniéndose covalentemente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad de PI3K por la wortmanina elimina la respuesta celular posterior al factor extracelular. Por ejemplo, los neutrófilos responden a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) estimulando PI3K y sintetizando PtdIns (3, 4, 5) P_3 . Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de microorganismos invasores de neutrófilos. El tratamiento de los neutrófilos con wortmanina previene la respuesta de estallido respiratorio inducido por fMLP (Thelen y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 p. 4960-64 (1994)). De hecho, estos experimentos con wortmanina, así como otras pruebas experimentales, demuestran que la actividad de PI3K en células de linaje hematopoyético, particularmente en neutrófilos, monocitos, y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias no de memoria asociadas con la inflamación aguda y crónica.



LY294002



WORTMANINA

- Basándose en estudios usando wortmanina, hay pruebas de que la función de PI3-cinasa también es necesaria para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteína G (Thelen y col., (1994), anteriormente citado). Además, se ha demostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.
- Actualmente se entiende bien que la desregulación de oncogenes y de genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo, mediante crecimiento y proliferación celular aumentada o supervivencia celular aumentada. También se sabe actualmente que las rutas de señalización mediadas por la familia de PI3K tienen un papel crucial en una serie de procesos celulares, incluyendo la proliferación y la supervivencia, y que la desregulación de estas rutas es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades (Katso y col., *Annual Rev. Cell Dev. Biol.* (2001) 17 p. 615-617 y Foster y col. *J. Cell Science* (2003) 116(15) p. 3037-3040). Las proteínas efectoras de PI3K inician rutas y redes de señalización trasladándose a la membrana plasmática a través de un dominio de homología con pleckstrina (PH) conservado, que

interactúa específicamente con PtdIns(3,4,5)P3 (Vanhaesebroeck y col. Annu. Rev. Biochem. (2001) 70 p. 535-602). Las proteínas efectoras que señalizan a través de PtdIns(3,4,5)P3 y dominios de PH incluyen serina/treonina (Ser/Thr) cinasas, tirosina cinasas, Rac o Arf GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina) y Arf GAP (proteínas activadoras de GTPasa).

- 5 En linfocitos B y T, las PI3K tienen un papel importante mediante la activación de la familia Tec de proteínas tirosina cinasas que incluyen la tirosina cinasa de Bruton (BTK) en linfocitos B y la cinasa de linfocitos T inducible por interleucina 2 (ITK) en linfocitos T. Tras la activación de PI3K, BTK o ITK se traslocan a la membrana plasmática, donde se fosforilan posteriormente mediante Src cinasas. Una de las dianas principales de ITK activada es la fosfolipasa C-gamma (PLC γ 1), que hidroliza a PtdIns(4,5)P2 en Ins(3,4,5)P3 e inicia un aumento intracelular en los niveles de calcio y de diacilglicerol (DAG) que pueden activar a proteínas cinasas C en linfocitos T activados.

10 A diferencia de p110 α y p110 β de clase IA, p110 δ se expresa de manera restringida a tejido. Su alto nivel de expresión en linfocitos y tejidos linfoides sugiere un papel en la señalización mediada por PI3K en el sistema inmunitario. Los ratones *knock-in* de p110 δ cinasa desactivada también son viables y su fenotipo está restringido a defectos en la señalización inmune (Okkenhaug y col., Science (2002) 297 p. 1031-4). Estos ratones transgénicos han ofrecido información sobre el funcionamiento de PI3K δ en la señalización de linfocitos B y linfocitos T. En particular, p110 δ es necesaria para la formación de PtdIns(3,4,5)P3 aguas abajo de la señalización de CD28 y/o del receptor de linfocitos T (TCR). Un efecto clave de la señalización de PI3K aguas abajo del TCR es la activación de Akt, que fosforila factores antiapoptóticos así como varios factores de transcripción para la producción de citocinas. En consecuencia, los linfocitos T con p110 δ inactiva tienen defectos en la proliferación y secreción de citocinas Th1 y Th2. La activación de linfocitos T mediante CD28 disminuye el umbral para la activación de TCR por antígeno y disminuye la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están mediados por el aumento dependiente de PI3K δ de la transcripción de una serie de genes, incluyendo IL2, un factor de crecimiento importante para linfocitos T.

25 Por lo tanto, se anticipa que los inhibidores de PI3K proporcionan un beneficio terapéutico a través de su papel en la modulación de las respuestas inflamatorias mediadas por linfocitos T asociadas a enfermedades respiratorias, tales como asma, EPOC y fibrosis quística. Además, hay indicaciones de que las terapias dirigidas a linfocitos T pueden proporcionar un ahorro de corticoesteroides (Alexander y col., Lancet (1992) 339 p. 324-8) lo que sugiere que puede proporcionar una terapia útil bien como agente único o en combinación con glucocorticoesteroides inhalados u orales en enfermedades respiratorias. Puede usarse un inhibidor de PI3K junto con otras terapias convencionales, tales como beta-agonistas de larga duración (LABA) en el asma.

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

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

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

60 Además, también hay pruebas sólidas de que las enzimas PI3K de clase IA también contribuyen a la tumorigénesis en una amplia variedad de cánceres humanos, ya sea directamente o indirectamente (Vivanco y Sawyers, Nature Reviews Cancer (2002) 2(7) p. 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) p. 6648-59). Además, se han asociado mutaciones activantes en p110 α (gen PIK3CA) con varios otros

tumores, tales como aquellos del colon, y de la mama y el pulmón (Samuels y col. Science (2004) 304(5670) p. 554).

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

5 Se han realizado intentos para preparar compuestos que inhiban la actividad de PI3 cinasa y se ha desvelado una serie de dichos compuestos en la técnica. Sin embargo, a la vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por las PI3 cinasas, sigue habiendo una necesidad de inhibidores de PI3-cinasa que puedan usarse en el tratamiento de una diversidad de afecciones.

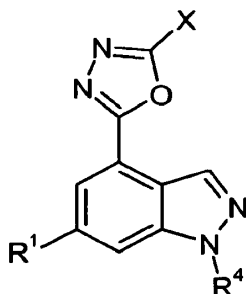
10 Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos que son inhibidores de la actividad de cinasa, en particular, la actividad de PI3 cinasa. Los compuestos que son inhibidores de PI3 cinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad inadecuada de cinasas, en particular, la actividad inadecuada de PI3 cinasa, por ejemplo, en el tratamiento y prevención de trastornos mediados por los mecanismos de PI3-cinasa. Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple; enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares, incluyendo trombosis y aterosclerosis; neoplasias hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiórgánico; enfermedades de riñón; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo dolor asociado con la artritis reumatoide o la artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia de trigémino y dolor central.

20 En una realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por las PI3 cinasas frente a otras cinasas.

En una realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3K δ frente a otras PI3 cinasas.

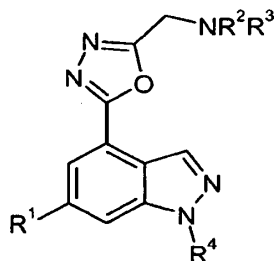
25 Sumario de la invención

La invención se refiere a ciertos compuestos novedosos. Específicamente, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que R¹, X y R⁴ son como se definen a continuación para los compuestos de fórmula (I), y sales de los mismos.

30 En una realización más, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IB)



(IB)

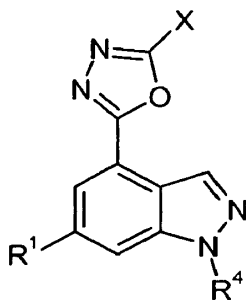
en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen a continuación para los compuestos de fórmula (IB), y sales de los mismos.

35 Los compuestos son inhibidores de la actividad de cinasa, en particular, la actividad de PI3 cinasa. Los compuestos que son inhibidores de PI3 cinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad

5 inadecuada de PI3 cinasa, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por consiguiente, la invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se dirige a procedimientos para inhibir la actividad de PI3 cinasa y para el tratamiento de trastornos asociados con esta usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención se dirige además a procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

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



- 10 (I)
- en la 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 entre oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C_{3-6s}, halo, -CN o -NHSO₂R⁵, o
- 15 piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷;
- X es -CH₂NR₂R₃, alquilo C₁₋₆, -CH₂fenilo, -(CH₂)_nOR¹⁰, -CH₂SO₂R¹¹ o -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆;
- 20 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros en los que el heterociclilo de 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo adicional de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mNR⁸R⁹, fenilo opcionalmente sustituido con halo, y 6 miembros heteroarilo en la que el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno,
- 25 un heterociclilo puenteado de 7 miembros en la que el heterociclilo puenteado de 7 miembros contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, o
- un heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros en la que el heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, o
- 30 R² es hidrógeno y R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR¹² y -NR¹³R¹⁴;
- R⁴ es hidrógeno o metilo;
- cada uno de R⁶, R¹² y R¹⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- cada uno de R⁵ y R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -OR¹⁵;
- 35 R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qfenilo o cicloalquilo C₃₋₆ en el que el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;
- R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o fenilo;

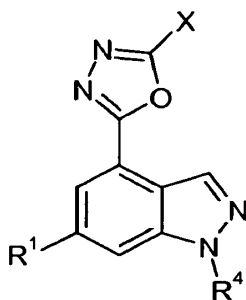
R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

cada uno de m, p y q es independientemente 0, 1 o 2; y

n es 1 o 2;

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

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



(IA)

en la que

10 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 entre oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CN o -NHSO₂R⁵, o

piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷;

X es -CH₂NR²R³, alquilo C₁₋₆, -CH₂fenilo, -(CH₂)_nOR¹⁰, -CH₂SO₂R¹¹ o -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆;

15 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros en los que el heterociclilo de 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo adicional de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mNR⁸R⁹, fenilo opcionalmente sustituido con halo, y 6
20 miembros heteroarilo en la que el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno,

un heterociclilo puenteado de 7 miembros en el que el heterociclilo puenteado de 7 miembros contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, o

25 un heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros en el que el heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, o

R² es hidrógeno y R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR¹² y -NR¹³R¹⁴;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

cada uno de R⁶, R¹² y R¹⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

30 cada uno de R⁵ y R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -OR¹⁵;

R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

35 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qfenilo o cicloalquilo C₃₋₆ en el que el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C₁₋₆;

Rⁿ es alquilo C₁₋₆ o fenilo;

R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6

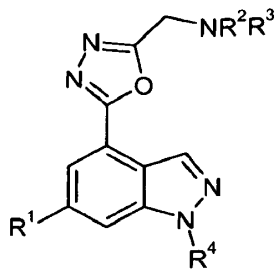
miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

cada uno de m, p y q es independientemente 0, 1 o 2; y

n es 1 o 2;

y sales de los mismos.

- 5 En una realización más, la invención se refiere a compuestos de fórmula (IB)



(IB)

en la que

- 10 R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en la que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CN o -NHSO₂R⁵, o

piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷;

- 15 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros en los que el heterociclilo de 6 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mNR⁸R⁹, fenilo opcionalmente sustituido con halo, y 6 miembros heteroarilo en los que el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o

- 20 un heterociclilo puenteado de 7 miembros en el que el heterociclilo puenteado de 7 miembros contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 25 cada uno de R⁵ y R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₆, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo;

R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno; y

m es 1 o 2;

y sales de los mismos.

- 30 En una realización, R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷. En otra realización, R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo.

- 35 En otra realización, R¹ es indolilo. En otra realización, R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R. En otra realización, R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷. En otra realización, R¹ es piridinilo sustituido por dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -NHSO₂R⁷. En una realización más, R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR⁶ y -NHSO₂R⁷.

En una realización, X es $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$ o alquilo C_{1-6} . En una realización más, X es $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^3$.

En una realización, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros en los que el heterociclilo de 6 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$, fenilo opcionalmente sustituido con halo, y 6 miembros heteroarilo en la que el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un heterociclilo puenteado de 7 miembros en la que el heterociclilo puenteado de 7 miembros contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} . En otra realización, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros en los que el heterociclilo de 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo adicional de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$, fenilo opcionalmente sustituido con halo, y 6 miembros heteroarilo en la que el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros en la que el heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, o R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $-\text{OR}^{12}$ y $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$. En otra realización, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en los 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 entre alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^8\text{R}^9$ y fenilo opcionalmente sustituido con halo. En otra realización, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en los 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 entre alquilo C_{1-4} . En una realización más, R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en los que el heterociclilo de 6 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^4 es hidrógeno. En una realización más, R^4 es metilo.

En una realización, R^5 es alquilo C_{1-6} , o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo. En una realización más, R^5 es alquilo C_{1-4} , tal como metilo.

En una realización, R^6 es alquilo C_{1-4} , tal como metilo.

En una realización, R^7 es alquilo C_{1-6} , o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo. En otra realización, R^7 es alquilo C_{1-4} , tal como metilo. En una realización más, R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo.

En una realización, R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar pirrolidinilo o morfolinilo. En otra realización, R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar pirrolidinilo. En una realización más, R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar morfolinilo.

En una realización, R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_q$ fenilo o cicloalquilo C_{3-6} en el que el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C_{1-6} . En una realización más, R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_q$ fenilo o cicloalquilo C_{3-6} en el que el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^{11} es alquilo C_{1-4} , tal como metilo o fenilo.

En una realización, R^{12} es hidrógeno.

En una realización, R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar 4-morfolinilo.

En una realización, R^{15} es alquilo C_{1-4} , tal como metilo.

En una realización, m es 1 o 2. En otra realización, m es 1. En una realización más, m es 2.

En una realización, n es 1. En una realización más, n es 2.

En una realización, p es 0 o 1. En otra realización, p es 0. En una realización más, p es 1.

En una realización, q es 1.

Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos de sustituyentes que se han descrito anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 62 y sales de los mismos.

En una realización, el compuesto de la invención es:

- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol; *N*-(2-cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
- 5 4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 4-[5-[[4,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 10 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 4-(5-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[1*R*,4*R*)-1,4,5-trimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[[4-(2-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
- 15 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-1-piperidinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- 4-(5-[[1*S*,4*S*)-1,4-dimetil-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- 4-(5-[[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)octahidro-2*H*-1,4-benzoxazina;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 20 *N*-(2-cloro-5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
- N*-(2-cloro-5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
- N*-(2-cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
- 25 *N*-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- N*-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- 4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol;
- 30 6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- N*-[5-[1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- N*-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- 35 *N*-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
- N*-[5-[4-(5-[[2,2-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
- 40 4-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- 4-[5-(ciclohexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[[2-(metiloxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol];
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[fenilmetil]oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- 45 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[[1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
- {5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metanol};
- 6-(1*H*-Indol-4-il)-4-[5-[[metiloxi]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
- N*-(2-cloro-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
- 50 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[[metilsulfonil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[[fenilsulfonil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
- N*-(2-(metiloxi)-5-[4-[5-(6-oxa-9-azaespiro[4,5]dec-9-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
- 2-[[5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]amino]etanol;
- 55 1-[[5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]amino]-3-(4-morfolinil)-2-propanol;
- N*-[5-[4-(5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- N*-[5-[4-(5-[[1,1-dióxido-4-tiomorfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- 60 *N*-[5-[4-(5-[[2-etil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
- 9-[[5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano;
- 4-[5-[[2,2-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
- N*-[5-[4-(5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-

- 3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 N-[5-(4-{5-[(2-metil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 6-(1H-indol-4-il)-4-{5-[(2-metil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
 N-({5-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)-3-(4-morfolinil)-1-propanamina;
 N-(2-(metiloxi)-5-{4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida;
 6-(1H-indol-4-il)-4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
 N-[5-[4-[5-({[2-hidroxi-3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[5-[4-[5-({[2-hidroxi-3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 N-[5-(4-{5-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[5-(4-{5-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida; o una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- 6-(1H-indol-4-il)-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol; N-(2-cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida;
 4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 4-[5-[[4,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 4-(5-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[1R,4R)-1,4,5-trimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-[5-[(4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol;
 4-(5-[[1S,4S)-1,4-dimetil-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol;
 4-({5-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)octahidro-2H-1,4-benzoxazina;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 N-[2-cloro-5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida;
 N-[2-cloro-5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida;
 N-(2-cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1-metil-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 N-[5-[1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida; N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida; N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida; N-[5-(4-[5-[(2,2-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida; o una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- 4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol;
 N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;

N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida; o una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- 5 *N*-(2-cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
4-{5-[(4,4-dimetil-1-piperidinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
10 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-((4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol];
6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
4-((5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)octahidro-2*H*-1,4-benzoxazina;
N-(2-cloro-5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-
15 piridinil]metanosulfonamida;
N-(2-cloro-5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-
piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
20 *N*-[5-[1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-
25 difluorobencenosulfonamida;
N-[5-(4-{5-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1*H*-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
N-(2-cloro-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida;
N-(2-(metiloxi)-5-[4-[5-(6-oxa-9-azaespiro[4,5]dec-9-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-
30 piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-
3-piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-(4-{5-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1*H*-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
35 *N*-[5-(4-{5-[(2-etil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1*H*-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
9-((5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano;
4-{5-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
N-[5-[4-(5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-
40 3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
2,4-difluoro-*N*-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]bencenosulfonamida;
N-[5-(4-{5-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1*H*-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
45 *N*-(2-(metiloxi)-5-[4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5*H*)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-
piridinil]metanosulfonamida;
2,4-difluoro-*N*-[5-[4-[5-[[2-hidroxi-3-(4-morfolinil)propil]amino]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-
(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
N-[5-(4-{5-[(8*aS*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
50 piridinil]metanosulfonamida;
2,4-difluoro-*N*-[5-(4-{5-[(8*aS*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-
(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida; o una sal del mismo.

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

- 55 4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
60 *N*-[5-[1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-
piridinil]metanosulfonamida; o una sal del mismo.

Términos y definiciones

- 5 **"Alquilo"** se refiere a una cadena hidrocarburo saturada 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, por ejemplo de 1 a 4 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen uno, dos o tres ramas. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo), y hexilo.
- 10 **"Cicloalquilo"** se refiere a un anillo hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas anulares 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 más, los grupos cicloalquilo tienen 5 o 6 átomos miembros. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 15 **"Enantioméricamente enriquecido"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor de cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor del 50 % de e.e., mayor del 75 % de e.e., y mayor del 90 % de e.e.
- 20 **"Exceso enantiomérico"** o **"ee"** es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como un porcentaje. Como resultado, ya que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0 % de e.e.). Sin embargo, si un enantiómero se enriqueció de tal forma que constituya el 95 % del producto, entonces el exceso enantiomérico será del 90 % de e.e. (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).
- 25 **"Enantioméricamente puro"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es del 99 % de e.e. o más.
- "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.
- 30 **"Heteroarilo"**, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos, por ejemplo 1 o 2 heteroátomos, como átomos miembro en el anillo o anillos. 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 como se definen en el presente documento. Los grupos heteroarilo en el presente documento son sistemas anulares monocíclicos o son sistemas anulares bicíclicos condensados. Los anillos heteroarilo monocíclicos tienen 6 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos tienen 9 o 10 átomos miembros. El heteroarilo monocíclico incluye piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. En una realización, el heteroarilo monocíclico es piridinilo. El heteroarilo bicíclico incluye indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, quinolilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, benzopirano, benzoxazolilo, furopiridinilo y naftiridinilo.
- 35 **"Heteroátomo"** se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.
- 40 **"Heterociclilo"**, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene 1 o 2 heteroátomos como átomos miembro en el anillo. Sin embargo, los anillos heterociclilo no son aromáticos. En ciertas realizaciones, el heterociclilo está saturado. En otras realizaciones, el heterociclilo es insaturado pero no aromático. Los grupos heterociclilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento. Los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas anulares monocíclicos que tienen 6 o 7 átomos miembros, sistemas anulares bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos miembros, sistemas anulares puenteados que tienen 7 átomos miembros, o sistemas anulares espiro bicíclicos que tienen 10 átomos miembros. Heterociclilo monocíclico incluye piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y hexahidro-1,4-oxazepinilo. Heterociclilo bicíclico incluye octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo y octahidro-2H-1,4-benzoxazinilo. Heterociclilo puentado incluye 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo. Los sistemas espiro bicíclicos incluyen 6-oxa-9-azaespiro[4,5]decilo.
- 45 **"Átomos miembro"** se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando está presente más de un átomo miembro en una cadena o dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o el anillo. Los átomos que constituyen un grupo de sustituyentes en una cadena o anillo no son átomos miembro en la cadena o el anillo.
- 50 **"Opcionalmente sustituido"** indica que un grupo, tal como heteroarilo, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.
- 55 **"Sustituido"** en referencia a un grupo indica que se reemplaza un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. De apreciarse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que tal sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución dé como resultado un

compuesto estable (es decir uno que no experimente espontáneamente una transformación tal como transposición, ciclación o eliminación). En ciertas realizaciones, un único átomo puede sustituir con más de un sustituyente siempre que tal sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en el presente documento para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

- 5 **"Farmacéuticamente aceptable"** se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 10 Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usadas en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Se usan generalmente abreviaturas de una o tres letras convencionales para designar residuos aminoacídicos, que se asume que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva:

DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
h	Hora(s)
HCl	Cloruro ácido
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
CLEM	Cromatografía líquida-espectroscopía de masas
M	Molar
MDAP	HPLC preparativa automatizada dirigida a masa
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
mmol	Milimoles
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II)
Tr	Tiempo de retención
SCX	Intercambio catiónico fuerte
SPE	Extracción en fase sólida
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UPLC	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento
UV	Ultravioleta

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

- 20 Se incluyen dentro del alcance de los "compuestos de la invención" todos los solvatos (incluyendo 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 el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o en forma de una mezcla de los mismos. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina se denominan típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

30 El experto apreciará adicionalmente que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de ocurrir en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el

empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como propiedades de forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y disolución. Los polimorfos típicamente muestran diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvos de rayos X, que pueden usarse para su identificación. El experto apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones.

La invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado con más frecuencia en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse 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 .

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como un centro quiral) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individual, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente, tal 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, la estructura pretende incluir cualquier estereoisómero y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que contiene uno o más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución puede realizarse (1) mediante la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquida o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, en 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 por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden 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 el presente documento, no se especifica, la estructura pretende incluir el isómero geométrico trans, el isómero geométrico cis, y todas las mezclas de los mismos. De forma análoga, todas las formas tautoméricas también se incluyen en la fórmula (I) si dichos tautómeros existen en equilibrio o predominantemente en una forma.

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

El experto apreciará que pueden prepararse las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, pueden preferirse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) sobre la base libre respectiva o el ácido libre ya que dichas sales imparten mayor estabilidad o solubilidad a la molécula facilitando así la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la invención se dirige adicionalmente a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

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

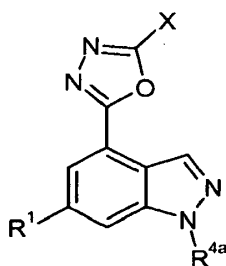
5 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de dichos grupos funcionales ácidos. Las sales representativas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables, tales 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 que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas e hidroxilaminas, tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, TEA, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y, por lo tanto, son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales 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, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, benzenosulfonato (besilato), *p*-aminobenzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato.

Preparación de Compuestos

25 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable que se haya definido previamente continuará teniendo el significado que se ha definido previamente a menos que se indique otra cosa. A continuación, se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en la sección de Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^1 y X son como se han definido anteriormente y R^4 es hidrógeno, o sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II)

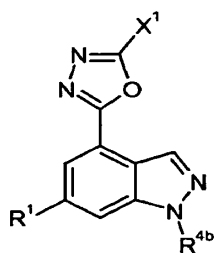


(II)

30 en la que R^1 y X son como se han definido anteriormente y R^{4a} es un grupo protector adecuado, por ejemplo benzenosulfonilo, por tratamiento con una base inorgánica acuosa adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como isopropanol o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

Proceso 1

35 Los compuestos de fórmula (II), en la que R^1 y R^{4a} son como se han definido anteriormente y X es $-CH_2NR^2R^3$, y los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, X es $-CH_2NR^2R^3$ y R^4 es metilo, o sales de los mismos, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (III)



(III)

en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, R^{4b} es metilo o R^{4a} como se ha definido anteriormente, y X^1 es CH_2X^2 , en la que X^2 es un grupo saliente adecuado por ejemplo Cl, por tratamiento con una amina adecuada de fórmula HNR^2R^3 como se ha definido anteriormente tal como morfolina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, y a una temperatura adecuada, tal como de 20 °C a 50 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

5 Como alternativa, este proceso puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de una amina adecuada, tal como 1-(1-metiletil) piperazina, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en presencia de un yoduro adecuado, tal como yoduro sódico, y a una temperatura adecuada, tal como de 20 °C a 100 °C, por ejemplo aproximadamente 70 °C. Como alternativa, este proceso puede realizarse en presencia de una amina adecuada, tal como morfolina, con o sin la presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en irradiación de microondas a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 120 °C, por ejemplo aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de fórmula (III), en la que R^1 , X^1 y R^{4b} son como se han definido anteriormente, y los compuestos de fórmula (II), en la que R^1 y R^{4a} se definen como anteriormente y X es alquilo C_{1-6} , $-CH_2$ fenilo, $-(CH_2)_nOR^{10}$ o $-(CH_2)_p$ cicloalquilo C_{3-6} , pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV)

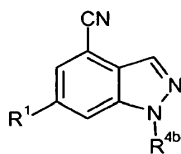


(IV)

15 en la que R^1 y R^{4b} son como se han definido anteriormente, por tratamiento con un agente de acilación adecuado, tal como cloruro de cloroacetilo o cloruro de 2-metilpropanoilo, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, en irradiación de microondas a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 120 °C, por ejemplo aproximadamente 100 °C. Como alternativa, este proceso puede realizarse térmicamente o en irradiación de microondas, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y a una temperatura adecuada, tal como de 60 °C a 200 °C, por ejemplo aproximadamente 100 °C.

20 Para los compuestos en los que R^1 contiene un grupo protector, tal como cuando R^1 es 1*H*-indolo-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, se requiere una etapa de desprotección adicional, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido acético, a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 130 °C, por ejemplo aproximadamente 100 °C. Los ejemplos de grupos de protección adecuados y los medios de su retirada pueden encontrarse en T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª Ed., J. Wiley and Sons, 1999).

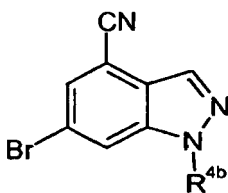
25 Los compuestos de fórmula (IV), en la que R^1 y R^{4b} son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (V)



(V)

30 en la que R^1 y R^{4b} son como se han definido anteriormente, por tratamiento con una azida adecuada, tal como trimetilsilil azida, en presencia de un catalizador adecuado, tal como dibutil(oxo)estannano, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 120 °C, por ejemplo aproximadamente 110 °C.

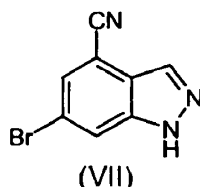
35 Los compuestos de fórmula (V), en la que R^1 y R^{4b} son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VI)



(VI)

- 5 en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un ácido borónico adecuado o un éster boronato, tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (disponible en el mercado), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato tripotásico, y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 60 °C. Como alternativa, este proceso puede realizarse en irradiación de microondas, a una temperatura adecuada, tal como de 60 °C a 200 °C, por ejemplo aproximadamente 100 °C.

El compuesto de fórmula (VI), en la que R^{4b} es metilo, puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (VII)



- 10 por metilación usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura adecuada, tal como aproximadamente 0 °C, seguido de la adición de un agente de alquilación, tal como yodometano y agitación a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (VII) está disponible en el mercado.
- 15 Los compuestos de fórmula (VI), en la que R^{4b} es un grupo protector adecuado, por ejemplo bencenosulfonilo, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (VII) como se ha definido anteriormente por tratamiento con un agente de sulfonilación adecuado, tal como cloruro de bencenosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, y a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a 50 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

20 Proceso 1b

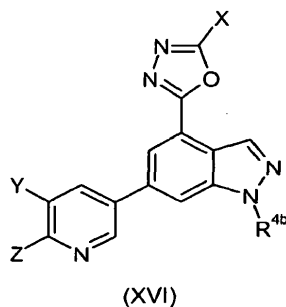
- Los compuestos de fórmula (II), en la que R¹ y R^{4a} son como se han definido anteriormente y X es -CH₂SO₂R¹¹, y los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es como se ha definido anteriormente, X es -CH₂SO₂R¹¹ y R⁴ es metilo, o sales de los mismos, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, por tratamiento con una sal sulfinato adecuada, tal como metanosulfonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como etanol, y en irradiación de microondas a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 200 °C, por ejemplo aproximadamente 100 °C.

30 Proceso 1c

- Los compuestos de fórmula (II), en la que R¹ y R^{4a} son como se han definido anteriormente y X es -(CH₂)_nOR¹⁰, y los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ se define anteriormente, X es -(CH₂)_nOR¹⁰ y R⁴ es metilo, o sales de los mismos, también pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un alcohol adecuado, tal como metanol, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, en irradiación de microondas a una temperatura adecuada, tal como de 80 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 110 °C.

35 Proceso 2

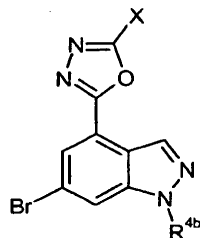
- Para los compuestos de fórmula (II), en la que X y R^{4a} son como se han definido anteriormente y R¹ es piridinilo sustituido por -NHSO₂R⁷ como se ha definido anteriormente, y los compuestos de fórmula (I), en la que X es como se ha definido anteriormente, R⁴ es metilo y R¹ es piridinilo sustituido por -NHSO₂R⁷ como se ha definido anteriormente, o sales de los mismos, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XVI)



- 40 en la que X y R^{4b} son como se han definido anteriormente, Y es NH₂ y Z es alquilo C₁₋₆, -OR⁶ o halo, por tratamiento con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R⁷SO₂Cl, tal como cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo en un

disolvente adecuado, tal como cloroformo, con una base adecuada, tal como piridina a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

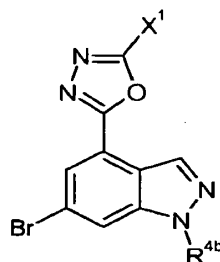
- 5 Los compuestos de fórmula (XVI), en la que X, R^{4b} e Y son como se han definido anteriormente, compuestos de fórmula (II), en la que R¹, X y R^{4a} son como se han definido anteriormente, y los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ y X son como se han definido anteriormente y R⁴ es metilo, o sales de los mismos, también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII)



(VIII)

- 10 en la que X y R^{4b} son como se han definido anteriormente, por tratamiento con un ácido borónico adecuado o un éster boronato, tal como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (disponible en el mercado), 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 fosfato tripotásico o una solución 2 M de carbonato sódico, en irradiación de microondas, y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 200 °C, por ejemplo aproximadamente 85 °C.

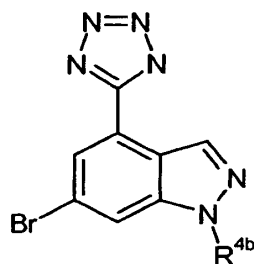
- 15 Los compuestos de fórmula (VIII), en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente y X es -CH₂NR²R³, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IX)



(IX)

- 20 en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente y X¹ es CH₂X², donde X² es un grupo saliente adecuado por ejemplo Cl, por tratamiento con una amina de fórmula HNR²R³ como se ha definido anteriormente, tal como morfolina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada, tal como de 20 °C a 50 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C. Como alternativa, este proceso puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en presencia de una amina adecuada, tal como 1-(1-metiletil)piperazina, en presencia de una base adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina, en presencia de un yoduro adecuado, tal como yoduro sódico, y a una temperatura adecuada, tal como de 20 °C a 100 °C, por ejemplo aproximadamente 80 °C.

- 25 Los compuestos de fórmula (IX), en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente y X¹ es -CH₂Cl o CH₂Br, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (X)



(X)

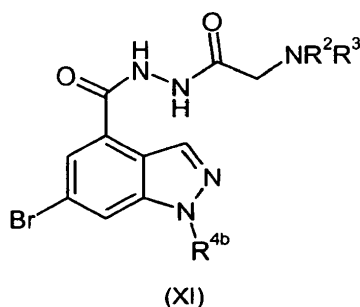
en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un agente de acilación adecuado, tal como cloruro de cloroacetilo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como tolueno, en irradiación de microondas, y a una temperatura adecuada, tal como de 60 °C a 200 °C, por ejemplo aproximadamente 115 °C.

5 Los compuestos de fórmula (VIII) en la que R^{4b} se ha definido como anteriormente y X es alquilo C_{1-6} , pueden prepararse directamente a partir de los compuestos de fórmula (X) en la que R^{4b} se ha definido como anteriormente por tratamiento con un agente de acilación adecuado, tal como cloruro de acetilo, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en irradiación de microondas a una temperatura adecuada, tal como de 80 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 130 °C.

10 Los compuestos de fórmula (X), en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VI), como se ha definido anteriormente, por tratamiento con una azida adecuada, tal como trimetilsilil azida, en presencia de un catalizador adecuado, tal como dibutil(oxo)estannano, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en irradiación de microondas, y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 120 °C, por ejemplo aproximadamente 110 °C.

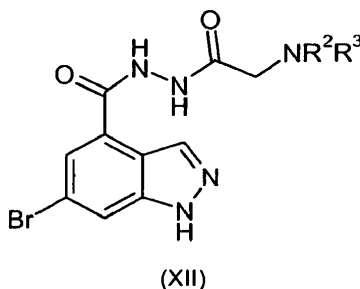
Proceso 3

Los compuestos de fórmula (VIII), en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente y X es $-CH_2NR^2R^3$ como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XI)



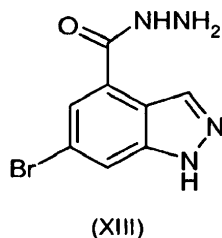
15 en la que R^2 , R^3 y R^{4b} son como se han definido anteriormente, por tratamiento con un agente deshidratante adecuado, tal como hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, una sal interna (reactivo de Burgess), en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en irradiación de microondas, y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 100 °C.

20 Los compuestos de fórmula (XI), en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^{4b} es 2-tetrahidro-2H-pirano, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XII)



en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, por tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano, en presencia de un catalizador ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, y a una temperatura adecuada, tal como de 20 °C a 100 °C, por ejemplo aproximadamente 50 °C.

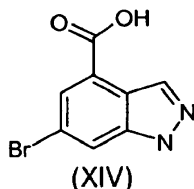
25 Los compuestos de fórmula (XII), en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (XIII)



30 por tratamiento con un R^2R^3N -ácido acético adecuado, tal como ácido 4-morfolinilacético, en presencia de un reactivo de acoplamiento amida adecuado, tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado,

tal como *N,N*-dimetilformamida, y a una temperatura adecuada, tal como de 20 °C a 50 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

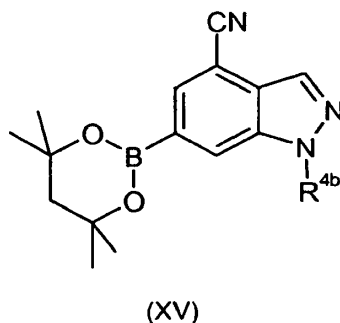
El compuesto de fórmula (XIII) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XIV)



5 por tratamiento con una hidrazida adecuada, tal como carbazato de *t*-butilo en presencia de un reactivo de acoplamiento amida adecuado, tal como *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo 20 °C. Seguido de desprotección, por
10 tratamiento con un ácido adecuado, tal como cloruro ácido, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo 20 °C. El compuesto de fórmula (XIV) está disponible en el mercado.

Proceso 4

15 Los compuestos de fórmula (V), en la que R^1 y R^{4b} son como se han definido anteriormente pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XV)

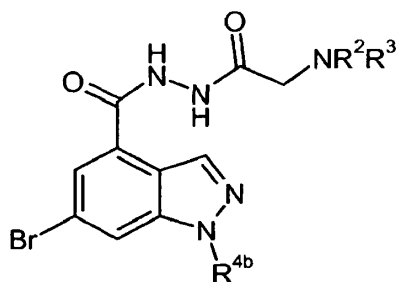


20 en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un haluro adecuado, tal como *N*-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida (disponible en el mercado), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como cloro(di-2-norbonilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II), en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato tripotásico, en irradiación de microondas, y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 200 °C, por ejemplo aproximadamente 100 °C.

25 Los compuestos de fórmula (XV), en la que R^{4b} es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VI), como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un borinano adecuado, tal como 4,4,4',4',6,6,6'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (disponible en el mercado), 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 adecuada, tal como acetato potásico, en irradiación de microondas, y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 80 °C.

Proceso 5

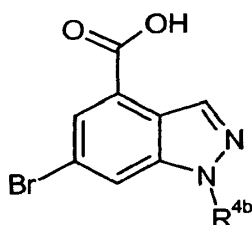
30 Los compuestos de fórmula (VIII), en la que R^{4b} se ha definido como anteriormente y X es $CH_2NR^2R^3$ como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XVII)



(XVII)

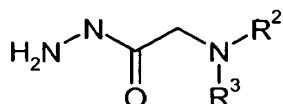
en la que R², R³ y R^{4b} son como se han definido anteriormente, por tratamiento con un agente deshidratante adecuado, tal como hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 150 °C, por ejemplo 75 °C.

- 5 Los compuestos de fórmula (XVII), en la que R², R³ y R^{4b} se definen como anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XVIII)



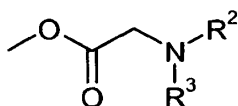
(XVIII)

- 10 en la que R^{4b} se ha definido como anteriormente, por tratamiento con un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de tionilo a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 150 °C, por ejemplo 100 °C, seguido de tratamiento con una hidrazida adecuada, tal como 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]acetohidrazida y una base adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano a una temperatura adecuada, tal como de 20 °C a 100 °C, por ejemplo 20 °C.



(XIX)

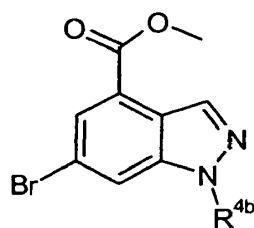
- 15 Las hidrazidas de fórmula (XIX), en la que R² y R³ se definen como anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XX)



(XX)

- 20 en la que R² y R³ son como se han definido anteriormente, por tratamiento con una hidrazina adecuada, tal como hidrazina hidrato, en un disolvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 70 °C. Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse como se describe en la bibliografía. Para el compuesto y NR²R³ es (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina, véase Journal of Fluorine Chemistry, 1998, 193-201).

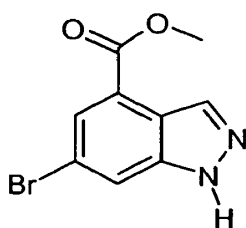
Los compuestos de fórmula (XVIII), en la que R^{4b} se ha definido como anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXI)



(XXI)

en la que R^{4b} se ha definido como anteriormente, por tratamiento con una base adecuada, tal como hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano y agua, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

- 5 Los compuestos de fórmula (XXI), en la que R^{4b} es metilo, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (XXII)

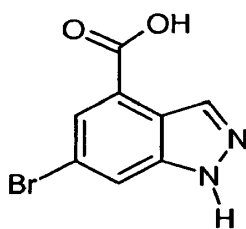


(XXII)

- 10 mediante metilación usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura adecuada, tal como aproximadamente 0 °C, seguido de la adición de un agente de alquilación, tal como yodometano y agitación a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a temperatura ambiente.

- 15 Los compuestos de fórmula (XXI), en la que R^{4b} es un grupo protector adecuado, por ejemplo bencenosulfonilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXII) por tratamiento con un agente de sulfonilación adecuado, tal como cloruro de bencenosulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, y a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a 50 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

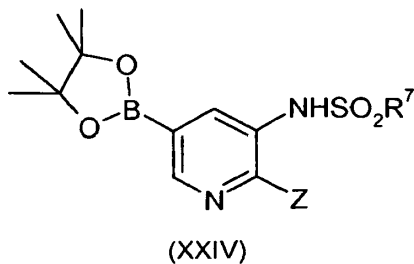
El compuesto de fórmula (XXII) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XXIII)



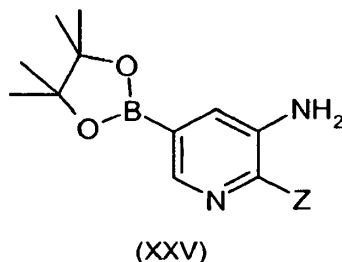
(XXIII)

- 20 por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico concentrado y un alcohol adecuado, tal como metanol, a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 150 °C, por ejemplo aproximadamente 70 °C. El compuesto de fórmula (XXIII) está disponible en el mercado.

Proceso 6

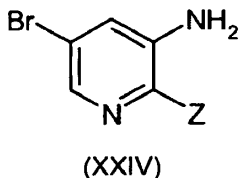


Los ésteres borónicos de fórmula (XXIV), en la que R^7 es como se ha definido anteriormente y Z es OR^6 como se ha definido anteriormente o halo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXV)



5 en la que Z es OR^6 como se ha definido anteriormente o halo, por tratamiento con un cloruro de sulfonilo adecuado, tal como cloruro de metano sulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como piridina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

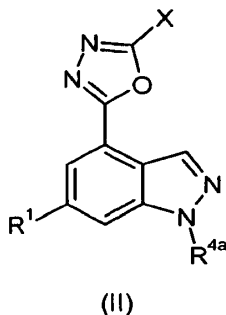
10 Los compuestos de fórmula (XXV), en la que Z es OR^6 como se ha definido anteriormente o halo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XXVI)



15 en la que Z es OR^6 como se ha definido anteriormente, o halo, por tratamiento con un borolano adecuado, tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y a una temperatura adecuada, tal como de 50 °C a 120 °C, por ejemplo aproximadamente 80 °C. Los compuestos de fórmula (XXIV) están disponibles en el mercado.

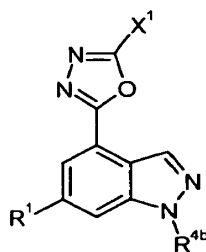
Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la invención que comprende:

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



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^{4a} es un grupo protector adecuado, con una base inorgánica acuosa adecuada;

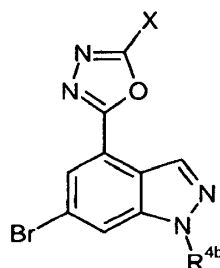
b) para un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^4 es metilo, o una sal del mismo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

5 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, R^{4b} es metilo y X^1 es $-CH_2X^2$ en la que X^2 es un grupo saliente, con una amina de fórmula HNR^2R^3 , en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente; o

c) para un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 y X son como se han definido anteriormente y R^4 es metilo, o una sal del mismo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

10 en la que X es como se ha definido anteriormente y R^{4b} es metilo, con un ácido borónico o éster boronato adecuados.

Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de cinasa, en particular, la actividad de PI3 cinasa. Los compuestos que son inhibidores de PI3 cinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a una actividad inadecuada de PI3 cinasa, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La "actividad inadecuada de PI3 cinasa" se refiere a cualquier actividad de PI3 cinasa que se desvía de la actividad de PI3 cinasa que se espera en un paciente particular. La PI3 cinasa inadecuada puede adoptar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad, o una aberración en la sincronía o el control de la actividad de PI3 cinasa. Dicha actividad inadecuada puede por lo tanto ser el resultado, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína cinasa que da lugar a una activación inadecuada o no controlada. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a procedimientos para tratar dichos trastornos.

Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias, incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas, incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple; enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares, incluyendo trombosis y aterosclerosis; neoplasias hematológicas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades de riñón; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo dolor asociado con la artritis reumatoide o la artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia de trigémino y dolor central.

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 que lo necesite. Las realizaciones individuales de la invención incluyen procedimientos para tratar cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados administrando una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

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

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

Tal como se indica anteriormente, el "tratamiento" de un trastorno incluye la prevención del trastorno. El experto en la materia apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que la "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 la aparición de dicho trastorno o manifestación biológica del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de 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 (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del buen criterio médico. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará dependiendo del compuesto particular elegido (por ejemplo, teniendo en consideración la potencia, eficacia, y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno que se va a tratar; la gravedad del trastorno que se va a tratar; la edad, tamaño, peso, y estado físico del paciente que se vaya a tratar; el historial médico del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero no obstante puede determinarse de manera rutinaria por el experto en la materia.

Tal como se usa en el presente documento, un "paciente" se refiere a un ser humano (incluyendo adultos y niños) u otro animal. En una realización, "paciente" se refiere a un ser humano.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse mediante cualquier ruta de administración adecuada, incluyendo tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica y administración rectal. La administración parenteral se refiere a rutas de administración distintas a enteral o transdérmica, y es típicamente mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular, y subcutánea. La administración tópica incluye aplicación sobre la piel así como administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente ya sea inhalada por la boca o a través de las fosas nasales. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por inhalación. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía intranasal.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse una vez o de acuerdo con una pauta de dosificación en la que se administran una serie de dosis a distintos intervalos 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, se administra una dosis una vez al día. En una realización adicional, se administra una dosis dos veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se logra el efecto terapéutico deseado o de manera indefinida para mantener el efecto terapéutico deseado. Las pautas de dosificación adecuadas para un compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución, y semivida, que pueden determinarse por el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de dichos regímenes se administran, para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependen del trastorno que se esté tratando, de la gravedad del trastorno que se va a tratar, de la edad y estado físico del paciente que se vaya a tratar, del historial médico del paciente que se va a tratar, de la naturaleza de la terapia concurrente, del efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la materia. Dichos expertos en la materia entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden necesitar ajustes dada la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que cambian las necesidades del paciente.

Las dosificaciones diarias variarán dependiendo de la ruta de administración particular elegida. Las dosificaciones diarias típicas para administración oral se encuentran en el intervalo 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.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como 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 su administración a un paciente, acaba liberando finalmente el compuesto de fórmula (I) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (I) en forma de profármaco puede permitir al experto en la materia hacer uno o más de los siguientes: (a) modificar la aparición 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 encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son químicamente o enzimáticamente escindibles *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas,

ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, se conocen bien por los expertos en la materia.

La invención proporciona por lo tanto un procedimiento para tratar un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

- 5 En una realización, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias (incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)); enfermedades alérgicas (incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple); enfermedades inflamatorias (incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino); enfermedades cardiovasculares (incluyendo trombosis y aterosclerosis); neoplasias hematológicas;
- 10 fibrosis cística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; fallo multiorgánico; enfermedades de riñón; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor (incluyendo dolor asociado con la artritis reumatoide o la artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia de trigémino y dolor central).
- 15 En una realización, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa es una enfermedad respiratoria. En otra realización, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa es asma. En una realización adicional, el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

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

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

Composiciones

- Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto
- 30 de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto adicional, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de donde puede extraerse una cantidad segura y efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y después administrarse al paciente, tal como en polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosis unitaria en donde cada unidad físicamente discreta contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Cuando se preparan en forma de dosis unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contendrán típicamente, 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 de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- Tal como se usa en el presente documento, un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente tiene que ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando están mezclados de tal forma que se evitan las interacciones que podrían reducir sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administra a un
- 45 paciente e interacciones que podrán dar como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente tiene que ser, por supuesto, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de una pureza lo suficientemente alta.

- El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente a través de la ruta de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos en forma de cápsula, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, bolsitas, y obleas; (2) administración parenteral, tales como soluciones, suspensiones, y polvos estériles para reconstitución; (3)
- 55

administración transdérmica, tales como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como aerosoles, disoluciones, y polvos secos; y (6) administración tópica, tales como cremas, pomadas, lociones, disoluciones, pastas, pulverizadores, espumas, y geles.

5 los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden seleccionarse para una función particular que puedan cumplir en la composición. Por ejemplo, pueden seleccionarse determinados excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Pueden seleccionarse determinados excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Pueden seleccionarse determinados excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar portar o trasladar el compuesto o compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos una vez se administran al paciente desde un órgano, o parte del organismo, a otro órgano, o parte del organismo. Pueden seleccionarse determinados excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para potenciar el cumplimiento por parte del paciente.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes suspensores, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes tamponadores. El experto en la materia apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas, dependiendo de cuánta cantidad de excipiente esté presente en la formulación y qué otros excipientes estén presentes en la formulación.

25 El experto en la materia posee el conocimiento y la habilidad de la técnica para permitirle seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades adecuadas para su uso en la invención. Además, hay una serie de recursos disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos empleados de manera común en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

35 Por consiguiente, otro aspecto de la invención se dirige a procedimientos 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, mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica.

40 En una realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formularán para administración oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formularán para administración inhalada. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formularán para administración intranasal.

45 En un aspecto, la invención se dirige 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 de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o una carga. Los diluyentes y cargas adecuados 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 oral sólida puede comprender además 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, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetil celulosa de sodio. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

55 En los casos en donde sea adecuado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La composición también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden acoplarse

con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtimidafenol, o polioxido de etileno-pollisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden acoplarse a un tipo de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de polepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, poliacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos reticulados o hidrogeles.

En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosis unitaria de tal forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución acuosa aromatizada de manera adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno y 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 administración a un paciente por inhalación. Por ejemplo, en forma de una composición en polvo seco, un aerosol, una suspensión, o una solución.

Las composiciones en polvo seco para su administración al pulmón por inhalación comprenderán típicamente 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 excipientes farmacéuticamente aceptables particularmente adecuados para su uso en polvos secos se conocen por los expertos en la materia e incluyen lactosa, almidón, manitol, y mono-, di- y polisacáridos. El polvo finamente dividido puede prepararse mediante, por ejemplo, micronización y molienda. En general, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) puede definirse mediante un valor de D_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción láser).

El polvo seco puede administrarse al paciente a través de un inhalador de polvo seco de depósito (RDPI) que tiene un depósito adecuado para almacenar múltiples dosis (no medidas) de medicamento en forma de polvo seco. Los RDPI incluyen típicamente un medio para medir cada dosis de medicamento del depósito en una posición de administración. Por ejemplo, los medios de medida pueden comprender un vaso medidor, que es movable desde una primera posición donde el vaso puede llenarse con medicamento del depósito hasta una segunda posición donde la dosis de medicamento medida se hace disponible al paciente para inhalación.

Como alternativa, el polvo seco puede presentarse en cápsulas (por ejemplo, de gelatina o plástico), cartuchos, o envases de tipo blíster para su uso en un inhalador de polvo seco multidosis (MDPI). Los MDPI son inhaladores en los que el medicamento está comprendido en un envase multidosis que contiene (o porta de otro modo) múltiples dosis definidas (o partes de las mismas) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como un envase de tipo blíster, comprende múltiples blísteres para contener el medicamento en forma de polvo seco. Los blísteres están ordenados típicamente de forma regular para facilitar la liberación del medicamento de los mismos. Por ejemplo, los blísteres pueden disponerse en una forma generalmente circular en un envase de tipo blíster en forma de disco, o puede elongarse la forma de los blísteres, por ejemplo, comprendiendo una tira o cinta. Cada cápsula, cartucho o blíster puede, por ejemplo, contener entre 20 μg -10 mg del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Pueden formularse aerosoles suspendiendo o disolviendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos, y otros gases licuados. Los propulsores representativos incluyen: triclorofluorometano (propulsor 11), diclorofluorometano (propulsor 12), diclorotetrafluoroetano (propulsor 114), tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32), pentafluoroetano (HFA-12), heptafluoropropano (HFA-227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano y pentano. Los aerosoles que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se administrarán típicamente a un paciente a través de un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos se conocen por los expertos en la materia.

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

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

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

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

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

10 La proporción del principio activo de fórmula (I) o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo exacto de formulación que se va a preparar, pero generalmente estará dentro del intervalo de un 0,001 a un 10 % en peso. En general, para la mayoría de tipos de preparaciones, la proporción usada estará en el intervalo de un 0,005 a un 1 %, por ejemplo, de un 0,01 a un 0,5 %. Sin embargo, en los polvos para inhalación o insuflación, la proporción usada estará normalmente en el
15 intervalo de un 0,1 a un 5 %.

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

20 En el caso de formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partículas del fármaco particulado (por ejemplo, micronizado) debe 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 de menos de 100 micras, de manera deseable de menos de 20 micras, y en particular en el intervalo de 1 a 10 micras, tal como de 1 a 5 micras, más preferentemente de 2 a 3 micras.

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

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones en aerosol de acuerdo con la invención se determinarán mediante técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Por lo tanto, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante un ensayo de HPLC, por ejemplo, tras un almacenamiento prolongado del producto. Los datos de estabilidad física pueden obtenerse mediante otras técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, mediante una prueba de fugas, mediante una prueba de suministro de la válvula (peso medio de la dosis por actuación), mediante un ensayo de reproducibilidad de la dosis (principio activo por actuación) y análisis de la distribución de la pulverización.

La estabilidad de las formulaciones de aerosol en suspensión de acuerdo con la invención puede medirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución del tamaño de floculación usando un instrumento de retrodispersión de la luz o midiendo la distribución del tamaño de partícula mediante el procedimiento analítico de cascada de impacto o mediante el de "doble impactador". Tal como se usa en el presente documento, la referencia al ensayo de "doble impactador" significa "la determinación de la deposición de la dosis emitida en inhaladores a presión usando un aparato A", tal como se define en la Farmacopea Británica de 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 mediante referencia a la "fracción de partículas finas" que es la cantidad de principio activo recogido en la cámara de impacto inferior por actuación, expresada como un porcentaje de la cantidad total de principio activo administrada por actuación usando el procedimiento de doble impacto descrito anteriormente.

50 La expresión "inhalador de dosis medida" o MDI significa una unidad que contiene un envase, una tapa asegurada que recubre al envase y una válvula para medir la formulación situada en la tapa. El sistema MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un actuador de válvula y un pasaje de forma cilíndrica o cónica a través del cual puede administrarse el medicamento desde el envase relleno a través de la válvula medidora a la nariz o boca de un paciente, tal como un actuador bucal.

55 Los envases MDI comprenden generalmente un envase capaz de soportar la presión de vapor del propulsor usado, tal como un frasco de plástico o de vidrio recubierto de plástico, o preferentemente un recipiente metálico, por ejemplo, de aluminio o una aleación del mismo que puede estar opcionalmente anodizado, lacado y/o plastificado (por ejemplo, incorporado al presente documento por referencia al documento WO 96/32099 en el todas o parte de

las superficies internas están recubiertas con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no fluorocarbonados), estando el envase cerrado con una válvula medidora. La tapa puede asegurarse al envase mediante soldadura por ultrasonidos, enroscado o crimpado. Los MDI enseñados en el presente documento pueden producirse mediante procedimientos de la técnica (por ejemplo, véase Byron, anteriormente citado y el documento WO 96/32099). Preferentemente, el envase está dotado con un conjunto de tapa, situándose una válvula medidora de fármaco en la tapa, y crimpándose en su sitio dicha tapa.

En una realización de la invención, la superficie interna metálica del envase está recubierta con un fluoropolímero, más preferentemente mezclado con un no-fluoropolímero. En otra realización de la invención, la superficie interna metálica del recipiente está recubierta con una mezcla de polímero de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En una realización adicional de la invención, toda la superficie interna metálica del recipiente está recubierta con una mezcla de polímero de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

Las válvulas medidoras se diseñan para administrar una cantidad medida de la formulación por actuación e incorporan una junta para evitar las fugas 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, gomas de butadieno-acrilonitrilo de color blanco y negro, goma de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles comercialmente a través de fabricantes conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, R.U. (por ejemplo, BK300, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, R.U. (por ejemplo, Spraymiser™).

En varias realizaciones, los MDI también pueden usarse conjuntamente con otras estructuras, tales como, sin limitación, paquetes de envoltura para almacenar y contener los MDI, incluyendo aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.119.853, 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; y 6.679.374, así unidades contadoras de dosis, tales como, pero sin limitación, aquellas descritas en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.360.739 y 6.431.168.

Pueden emplearse procedimientos y maquinaria de fabricación en bruto convencionales conocidos para los expertos en la técnica de fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de envases rellenos. Por lo tanto, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación en bruto para preparar formulaciones de aerosol en suspensión se crimpa una válvula medidora sobre un recipiente de aluminio para formar un envase vacío. El medicamento en partículas se añade a un vaso de carga y se rellena a presión un propulsor licuado junto con los excipientes opcionales a través del vaso de carga en un vaso de fabricación. La suspensión de fármaco se mezcla antes de la recirculación a una máquina de rellenado y se carga una alícuota de la suspensión de fármaco a través de la válvula medidora al envase. En un procedimiento de fabricación en bruto de ejemplo para preparar formulaciones de aerosol en solución se crimpa una válvula medidora sobre un recipiente de aluminio para formar un envase vacío. El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto se rellena a presión a través del vaso de carga en un vaso de fabricación.

En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a un envase abierto en condiciones lo suficientemente frías como para asegurarse de que la formulación no se evapora, y después se crimpa una válvula medidora al envase.

Normalmente, en lotes preparados para uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada envase relleno, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes de las pruebas de liberación.

Las suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden administrarse a un paciente a través de un nebulizador. El agente disolvente o de suspensión empleado para la nebulización puede ser cualquier líquido farmacéuticamente aceptable, tal como agua, suero salino acuoso, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc., o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que muestran poca o ninguna actividad farmacológica tras su administración. Pueden usarse tanto sales orgánicas, tales como sales de metal alcalino o halogenadas de amonio, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico o sales orgánicas, tales como sales de potasio, sodio y amonio o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, etc. para este fin.

Pueden añadirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o solución. El compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estabilizarse 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 complejante, tal como EDTA o ácido cítrico y sales de los mismos; o un antioxidante, tal como vitamina E o ácido ascórbico. Estos pueden usarse solos o juntos para estabilizar al compuesto de fórmula (I) o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pueden añadirse conservantes, tal como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sales de los mismos. Puede añadirse particularmente tensioactivo para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Estos incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato disódico, ácido oleico y ésteres de sorbitán.

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

Las formulaciones para su aplicación por la nariz pueden incluir formulaciones en aerosol a presión y formulaciones acuosas administradas a la nariz a través de una bomba a presión. Son de interés particular las formulaciones que no están a presión y que están adaptadas para su administración tópica a la cavidad nasal. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las formulaciones acuosas para su administración al pulmón o a la nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales, tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las formulaciones acuosas también pueden administrarse a la nariz mediante nebulización.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como una formulación fluida para su administración a través de un dispensador de fluidos, por ejemplo, un dispensador de fluidos que tenga una boquilla dispensadora o un orificio de dispensación a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluido se proporcionan generalmente con un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, administrándose las dosis tras activaciones secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio de dispensación pueden estar configurados para su inserción en las fosas nasales del usuario para administrar por pulverización la formulación fluida al interior de la cavidad nasal. Se describe e ilustra un dispensador de fluido del tipo anteriormente mencionado en el documento WO 05/044354, cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia. El dispensador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una formulación fluida. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral accionable con el dedo que se mueve hacia el interior respecto al alojamiento para empujar al contenedor hacia arriba para hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación hacia fuera del vástago de la bomba a través de una boquilla nasal del alojamiento. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO 05/044354.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración intranasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micras que se administra mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase del polvo sujeto próximo a la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para su administración como una pulverización 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 administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos pensados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede suministrarse a partir del parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Las pomadas, cremas y geles pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Dichas bases por lo tanto pueden, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite, tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de linaza, o un disolvente, tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de magnesio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleosa y en general contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Los polvos para aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes de dispersión, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

Las preparaciones tópicas pueden administrarse en una o más aplicaciones al día sobre el área afectada; pueden usarse ventajosamente vendajes oclusivos sobre zonas de la piel. La administración continua o prolongada puede lograrse mediante un sistema de depósito adhesivo.

Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones pueden aplicarse como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden emplearse con una base de pomada parafínica o una miscible en agua. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles

que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en estado liofilizado requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

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

Determinados compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3K δ frente a otras PI3 cinasas. Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es selectiva para PI3K δ junto con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es selectivo para otra PI3 cinasa, por ejemplo, PI3K γ .

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

Será evidente para un experto en la materia que, en los casos en donde sea adecuado, el otro ingrediente farmacéutico (o los otros ingredientes farmacéuticos) puede usarse en forma de sales, por ejemplo, como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, en los casos en donde sea adecuado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse 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 de β_2 -adrenorreceptor.

Los ejemplos de agonistas de β_2 -adrenorreceptor incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un solo enantiómero, tal como el enantiómero R), salbutamol (que puede ser un racemato o un solo enantiómero, tal como el enantiómero R), formoterol (que puede ser un racemato o un solo diastereómero, tal como el diastereómero R,R), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo, la sal xinafoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) del salmeterol, la sal de sulfato de la base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. En una realización, se prefieren agonistas de β_2 -adrenorreceptor de larga duración, por ejemplo, compuestos que proporcionen una broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

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

Los ejemplos de agonistas de β_2 -adrenorreceptor incluyen:

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

Los agonistas de β_2 -adrenorreceptor pueden estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinnámico, cinnámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticoesteroides. Los corticoesteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son aquellos corticoesteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del

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, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (furoato de fluticasona), 5-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, S-cianometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclo-propilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, furoato de mometasona), acetonida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[[R]-ciclohexilmetilen]bis(oxi)]-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541, y ST-126. Los corticoesteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster del 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, S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, S-cianometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclo-propilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico. En una realización, el corticoesteroide es S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

Los ejemplos de corticoesteroides pueden incluir aquellos descritos en los documentos WO 2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265, WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 y WO2006/072600.

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo de glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión frente a la transactivación y que pueden ser útiles en terapia combinada incluyen aquellos 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. Los compuestos no esteroideos adicionales están abarcados en: WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

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

Los ejemplos de AINE incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas del leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocinas, o inhibidores de 5-lipoxygenasa. Un iNOS (inhibidor inducible de la síntesis de óxido nítrico) es preferentemente para administración oral. Los ejemplos de inhibidores iNOS incluyen aquellos desvelados en los documentos WO 93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen aquellos desvelados en los documentos WO 02/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), especialmente en el caso de una formulación adaptada para inhalación. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto conocido por inhibir a la enzima PDE4 o que se descubra que actúa como inhibidor de PDE4, y que son únicamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban a otros miembros de la familia de PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como a PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metiloxifenil)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]. También, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la Patente de Estados Unidos 5.552.438 publicada el 03 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que desvela se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15° EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Abst P.98; N° de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO 99/16766; 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): Abst P2393); roflumilast (N° de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO 99/47505, cuya divulgación se incorpora al presente documento 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 se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, actualmente 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.

Se desvelan compuestos adicionales en las solicitudes internacionales de patente publicadas WO 04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO 04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO 04/103998 (Glaxo Group Ltd) (por ejemplo, el Ejemplo 399 o 544 desvelado en estas). Se desvelan compuestos adicionales en los documentos WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353, y WO2005/090354, todos a nombre de Glaxo Group Limited.

Los ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ilustrativos para su administración por inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés el revatropato (por ejemplo, en forma de bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvela en el documento WO01/04118. Los compuestos ejemplares para administración oral incluyen pirenzepina (CAS 28797-61-7), darifenacina (CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado con el nombre de Enablex), oxibutinina (CAS 5633-20-5, comercializado con el nombre Ditropan), terodilina (CAS 15793-40-5), tolterodina (CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializado con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma de bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de 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 el nombre Vesicare).

Los compuestos adicionales se desvelan en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745, incorporados al presente documento por referencia. Las presentes combinaciones incluyen, pero sin limitación:

yoduro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de 4-[hidroxidifencil]metil-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; y
bromuro de (1R,5S)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-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 incluyendo, por ejemplo,

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
4-metilbencenosulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
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.

Los agentes anticolinérgicos adicionales incluyen compuestos que se desvelan en la Solicitud de Patente de Estados Unidos 60/511009 incluyendo, 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-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
(endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-azabicyclo[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-bicyclo[3.2.1]octano;
1-bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o
bromuro de (endo)-3-[2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil]-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano.

Los compuestos adicionales incluyen:

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

bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-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.

- 5 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 de H1. Los ejemplos de antagonistas de H1 incluyen, sin limitación, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromofeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, crofeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descaboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirlamina, prometazina, terfenadina, tripelena, temelastina, trimeprazina y triprolidina, particularmente cetirizina, levocetirizina, efletirizina y fexofenadina. En una realización adicional, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista (y/o agonista inverso) de H3. Los ejemplos de antagonistas de H3 incluyen, por ejemplo, aquellos compuestos desvelados en el documento WO2004/035556 y en el documento WO2006/045416. Otros antagonistas del receptor de histamina que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas (y/o agonistas inversos) del receptor de H4, por ejemplo, los compuestos desvelados en Jablonowski y col., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003).

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

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

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

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

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

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

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

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

40 Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis adecuadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia.

45 Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional 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.

Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional 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 PDE4.

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

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

corticoesteroide.

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

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

- 10 Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional 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 un aspecto adicional 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 PDE4 y un agonista de β_2 -adrenorreceptor.

- 15 Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional 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 PDE4.

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

Ejemplos

- 20 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino proporcionar orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto apreciará que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

- 25 Cuando se da el nombre de un proveedor comercial después del nombre de un compuesto o un reactivo, por ejemplo "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X/Aldrich", esto significa que el compuesto X puede obtenerse a partir de un proveedor comercial, tal como el proveedor comercial nombrado. Si no se hace referencia en el presente documento, el compuesto o reactivo puede adquirirse a partir de un proveedor convencional, tal como Sigma Aldrich Lancaster, Fluorochem, TCI etc.

- 30 De forma análoga, cuando se da una bibliografía o una referencia de patente después del nombre de un compuesto, por ejemplo el compuesto Y (EP 0 123 456), esto significa que la preparación del compuesto se describe en la referencia nombrada.

Los nombres de los Ejemplos se han obtenido usando un programa para nombrar compuestos que hace concordar la estructura con el nombre (por ejemplo, ACD/Name Batch v 9.0).

Detalles experimentales generales

- 35 **Procedimientos de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM)**

El análisis por CLEM se ha realizado usando uno de los procedimientos enumerados a continuación.

Procedimiento A

La instrumentación para el análisis por CLEM consiste en lo siguiente:

- 40 Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 μ m 2,1 mm x 50 mm. Horno en columna ajustado a 40 grados centígrados
 Disolvente A: Agua - Ácido Fórmico al 0,1 % + Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B: 95:5 de MeCN:Agua + Ácido Fórmico al 0,05 %

Volumen de inyección:	0,5 μ l
Técnica de inyección:	Sobrellenado en bucle parcial
Detección UV:	220 a 330 nm
Velocidad de muestreo UV:	40 puntos por segundo
Intervalo de exploración por EM:	100 a 1000 amu
Velocidad de exploración por EM:	Exploración de 0,2 segundos con un retardo entre exploración de 0,1 segundos
Función de exploración por EM:	Electropulverización con intercambio pos neg
Duración de ciclo:	2 minutos y 30 segundos

Gradiente:

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

Procedimiento B

- 5 El análisis por HPLC se realizó en una columna Sunfire C18 (30 mm x 4,6 mm de d.i. 3,5 µm de diámetro de relleno) a 30 grados centígrados.

Disolvente A = solución al 0,1 % v/v de Ácido Fórmico en Agua.

Disolvente B = solución al 0,1 % v/v de Ácido Fórmico en Acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

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

- 10 La detección UV era una señal media de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo de exploración alterna.

Procedimientos de HPLC preparativa automatizada dirigida a masas

- 15 A continuación, se describen los procedimientos para el análisis por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas usada para la purificación de compuestos:

Procedimiento A

Columna

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

- 20 Disolventes

A: Disolvente acuoso = Agua + Ácido Fórmico al 0,1 %

B: Disolvente orgánico = 95:5 de MeCN:Agua + Ácido Fórmico al 0,05 %

Disolvente de constitución = 80:20 de MeOH:Agua + Acetato Amónico 50 mMol

Disolvente de enjuague de aguja = 80:10:10 de MeOH:Agua:DMSO

- 25 Procedimientos

Se usan cinco procedimientos dependiendo del tiempo de retención analítica del compuesto de interés.

Todos tienen un tiempo de realización de 15 minutos, que consiste en un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de columna de 5 minutos y la etapa de re-equilibrio.

- MDP 1,5-2,2 = 0-30 % de B
 MDP 2,0-2,8 = 5-30 % de B
 MDP 2,5-3,0 = 15-55 % de B
 MDP 2,8-4,0 = 30-80 % de B
 MDP 3,8-5,5 = 50-90 % de B

5

Caudal

Cada uno de los procedimientos anteriores tiene un caudal de 20 ml/min

Se cree que los compuestos básicos aislados por este procedimiento son sales formiato.

Procedimiento B

10 Columnas

Columna prep. a pequeña escala

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 5 µm.

Columna prep. a gran escala

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 12 µm.

Disolventes

- 20 A: Disolvente acuoso = Agua + Ácido Fórmico al 0,1 %
 B: Disolvente orgánico = 95:5 de MeCN:Agua + Ácido Fórmico al 0,05 %
 Disolvente de constitución en ZQ = 80:20 de MeOH:Agua + Acetato Amónico 50 mMol
 2767 Disolvente de enjuague de aguja = 80:10:10 de MeOH:Agua:DMSO

Procedimientos para prep. a pequeña escala para hasta 30 mg

25 Están disponibles para su uso diez procedimientos. La elección del procedimiento depende del tiempo de retención analítica del compuesto de interés (MDP = tiempo de retención como se determinó por el Procedimiento A de CLEM anterior).

30 Los cinco procedimientos tienen un tiempo de realización de 15 minutos, esto consiste en un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de columna de 5 minutos y una etapa de re-equilibrio. Los otros cinco tienen un tiempo de realización de 25 minutos. Aquí, los procedimientos tienen los mismos puntos de inicio y fin para el contenido orgánico de B pero los gradientes se han extendido durante un periodo de 20 minutos para proporcionar mayor resolución cromatográfica.

- 35 · MDP 1,5-2,2 = 00-30 % de B
 · MDP 2,0-2,8 = 10-40 % de B
 · MDP 2,5-3,0 = 15-55 % de B
 · MDP 2,8-4,0 = 30-80 % de B
 · MDP 3,8-5,5 = 60-90 % de B

Los caudales para los métodos anteriores son 20 ml/min

Procedimientos para prep. a gran escala para hasta 90 mgs

40 Debido a las diferentes dimensiones de columna y el tamaño de partícula de la fase el porcentaje del contenido orgánico varía ligeramente con respecto a los procedimientos pequeña escala. En cuanto a pequeña escala hay diez procedimientos disponibles para su uso. La elección del procedimiento depende del tiempo de retención analítica del compuesto de interés (MDP = tiempo de retención como se determinó por el Procedimiento A de CLEM anterior).

45 Cinco procedimientos tienen un tiempo de realización de 15 minutos, que consiste en un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado de columna de 5 minutos y una etapa de re-equilibrio. Los otros cinco tienen un tiempo de realización de 25 minutos. Aquí, los procedimientos tienen los mismos puntos de inicio y fin para el contenido orgánico de B pero los gradientes se han extendido durante un periodo de 20 minutos para proporcionar una mayor resolución cromatográfica.

- 50 · MDP 1,5-2,2 = 00-30 % de B
 · MDP 2,0-2,8 = 10-40 % de B
 · MDP 2,5-3,0 = 25-55 % de B
 · MDP 2,8-4,0 = 40-75 % de B

· MDP 3,8-5,5 = 60-90 % de B

Los caudales para los procedimientos anteriores son 40 ml/min

Se cree que los compuestos básicos aislados por este procedimiento son sales formiato.

Procedimiento C

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

Software/hardware: Hardware Agilent 1100 series LC/MSD, software de purificación chemstation 32. Se recoge en un iniciador de iones uv/masa

Disolventes:

10 A = solución al 0,1 % v/v de Ácido Trifluoroacético en Agua.
B = solución al 0,1 % v/v de Ácido Trifluoroacético en Acetonitrilo.

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

1 min de Agua al 90 % (TFA al 0,1 %):MECN al 10 % (TFA al 0,1 %) que aumenta durante 9 min con respecto a Agua al 5 % (TFA al 0,1 %):MECN al 95 % (TFA al 0,1 %) para eluir los compuestos.

Procedimiento D

15 Detalles de la columna: columna XBRIDGE C18 (100 mm x 19 mm de d.i., diámetro de relleno de 5 µM)

Disolventes

A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución ac. de amoniaco
B = Acetonitrilo

20 La detección UV es una señal media de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización por electronebulización en modo positivo y negativo de exploración alterna.

Procedimiento E - pH alto

Detalles de la columna: Columna Waters XBRIDGE Prep C18 5 µm OBD (19 x 100 mm)

Los disolventes empleados fueron:

25 A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con una solución ac. de amoniaco.
B = Acetonitrilo + Amoniaco ac. al 0,1 %

La recogida se inició por uv, ms o una combinación de los dos. La detección UV fue a una longitud de onda seleccionada generalmente 230 nm, 210 nm o 254 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización por electronebulización en modo positivo y negativo de exploración alterna.

30 La recogida se inició por uv, ms o una combinación de las dos.

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

Procedimiento F - pH bajo

35 Detalles de la columna: columna SUNFIRE C18 (100 mm x 19 mm de d.i. con 5 µM de diámetro de relleno)

Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1 % v/v de Ácido Trifluoroacético en Agua.
B = solución al 0,1 % v/v de Ácido Trifluoroacético en Acetonitrilo.

La recogida se inició por uv, ms o una combinación de las dos.

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

Procedimiento G

La purificación por HPLC se realizó en una columna Sunfire C18 (100 mm x 19 mm de d.i. con 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente.

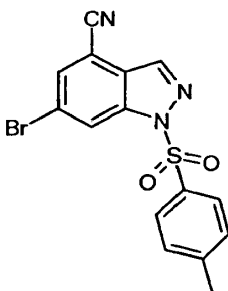
Los disolventes empleados fueron:

- 5 A = solución al 0,1 % v/v de Ácido Fórmico en Agua.
B = solución al 0,1 % v/v de Ácido Fórmico en Acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

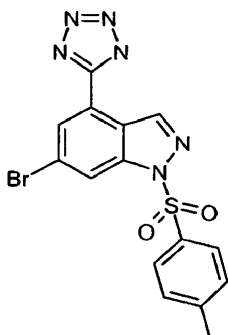
Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	20	85	15
1	20	85	15
10	20	45	55
10,5	20	1	99
15	20	1	99

La detección UV era una señal media de longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

10 Intermedios y Ejemplos**Intermedio 1****6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carbonitrilo**

- 15 Se añadió hidruro sódico (0,108 g, 4,50 mmol) a una solución agitada de 6-bromo-1H-indazol-4-carbonitrilo (0,5 g, 2,252 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min cuando después se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonylo (0,558 g, 2,93 mmol). La suspensión de color amarillo pálido se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua en agitación (100 ml) y el producto precipitado se recogió por filtración. El sólido de color crema se secó al vacío a 65 °C, dando el compuesto del título (0,794 g).

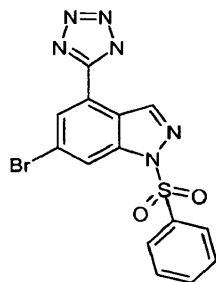
- 20 CLEM (Procedimiento B): Tr 3,38 min, MH+377,8.

Intermedio 2a**6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol**

Una solución agitada de 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carbonitrilo (0,79 g, 2,1 mmol), trimetilsilil azida (0,484 g, 4,20 mmol) y óxido de dibutilestano (0,105 g, 0,420 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 110 °C durante 1 h en el microondas (iniciador biotage). El sólido de color crema resultante se recogió por filtración, se lavó con tolueno y se secó al vacío a 65 °C, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro puro (0,3 g). Las aguas madre se evaporaron y el residuo se trituró con ciclohexano (10 ml), dando más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,38 g). CLEM (Procedimiento B): Tr 3,48 min, MH⁺420.

Intermedio 2b

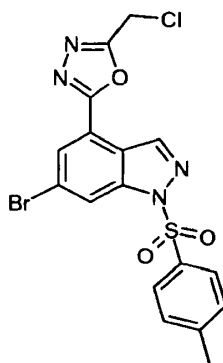
6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol



A 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-carbonitrilo (18,34 g, 50,6 mmol) en tolueno (700 ml) se le añadieron dibutil(oxo)estannano (2,52 g, 10,13 mmol) y trimetilsilil azida (13,32 ml, 101 mmol) durante 2 min. La mezcla se agitó a 110 °C, en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La reacción se enfrió, después se evaporó, dando un sólido, y se secó al vacío durante una noche. El sólido se trituró con éter dietílico (50 ml), se molió y después se al vació, dando un sólido de color beige (18,07 g). Este sólido se combinó de nuevo con el filtrado, se trituró en metanol (45 ml), se filtró y se lavó con metanol, dando un sólido de color melocotón pálido. Éste se combinó de nuevo con el filtrado y se agitó en metanol (300 ml) durante -20 min y después se filtró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón pálido (17,9 g). CLEM (Procedimiento A): Tr 1,16 min, MH⁺ 407.

Intermedio 3a

6-Bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol



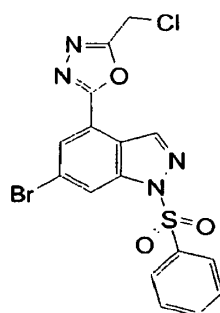
Una mezcla agitada de 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol (0,237 g, 0,565 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,136 ml, 1,696 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a 130 °C en el microondas (iniciador biotage) durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y se trituró con éter (10 ml), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,18 g).

CLEM (Procedimiento B): Tr 3,52 min, MH⁺468.

De forma análoga se preparó:

Intermedio 3b

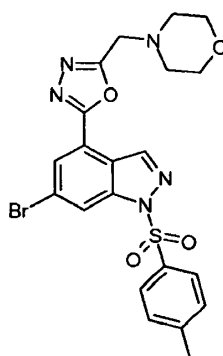
30 **6-Bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol**



CLEM (Procedimiento A) Tr 1,38 min, MH+ 454.

Intermedio 4

6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol



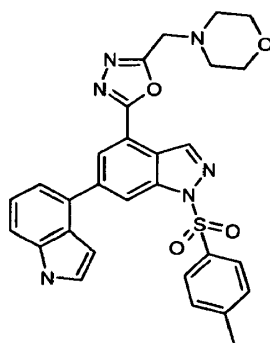
5

Una mezcla agitada de 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol (0,1 g, 0,214 mmol) y morfolina (0,056 ml, 0,641 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se calentó a 80 °C en el microondas (iniciador biotage) durante 45 min. La mezcla se evaporó y el sólido residual se trituró con éter (10 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema que se recogió por filtración (0,07 g).

10 CLEM (Procedimiento B): Tr 2,90 min, MH+520.

Intermedio 5

6-(1H-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol



15

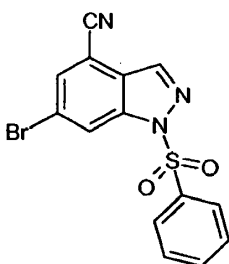
Una mezcla agitada de 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol (75 mg, 0,145 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (52,8 mg, 0,217 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno paladio (5,29 mg, 7,23 μmol) y fosfato tripotásico (92 mg, 0,434 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) se calentó a 100 °C en el microondas (iniciador Biotage) durante 30 min. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron (frita) y se evaporaron. El sólido residual se purificó sobre un cartucho de sílice (5 g) usando éter y acetato de etilo/éter (2:1) como eluyente. Las fracciones apropiadas se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (24 mg).

20

CLEM (Procedimiento B): Tr 2,85 min, MH+ 555.

Intermedio 6

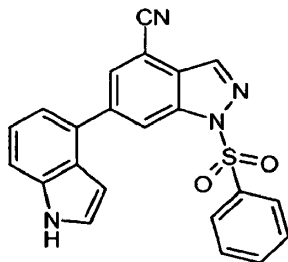
6-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-carbonitrilo



5 A una solución de 6-bromo-1H-indazol-4-carbonitrilo (5 g, 22,52 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se le añadió, en porciones, hidruro sódico (1,351 g, 33,8 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 min y después se enfrió a 0 °C cuando se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (3,16 ml, 24,77 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h, después se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La fase orgánica se separó mediante una frita hidrófoba y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,94 g).
 CLEM (Procedimiento A): Tr 1,25 min. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) - δ ppm: 8,7 (1 H, s), 8,3 (1 H, s), 8,05 (2H, m), 7,8 (1H, s), 7,65 (1H, t), 7,55 (2H, m).

10 Intermedio 7

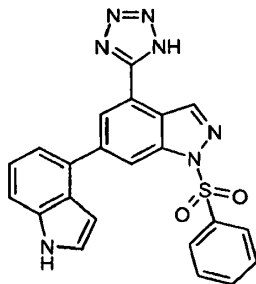
6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-carbonitrilo



15 A una solución de 6-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-carbonitrilo (5 g, 13,80 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (20 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (4,03 g, 16,57 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (1,010 g, 1,380 mmol) y fosfato potásico tribásico (8,79 g, 41,4 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h, se enfrió y se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (100 ml). El sólido suspendido se recogió y los productos orgánicos se separaron por frita hidrófoba y se concentraron, dando aprox. 50 ml. El sólido precipitado se recogió en forma de un sólido de color beige (1,93 g) y el filtrado se purificó mediante un cartucho de sílice (300 g) usando un gradiente de acetato de etilo y ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,91 g). El sólido recogido durante el
 20 reparto se purificó por pre-adsorción sobre florisilo y purificación por cartucho de sílice (100 g) sobre Flashmaster II usando un gradiente de diclorometano y acetato de etilo, dando más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,45 g).
 CLEM (Procedimiento A): Tr 1,24 min, MH+399.

25 Intermedio 8

6-(1H-Indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol



30 Se trató 6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-carbonitrilo (1,93 g, 4,84 mmol) como una suspensión en tolueno (90 ml) con trimetilsilil azida (1,241 ml, 9,35 mmol) y dibutil(oxo)estannano (0,217 g, 0,872 mmol) y se calentó a -120 °C durante 5,75 h y después se dejó en reposo a 20 °C durante 18 h. La solución heterogénea se evaporó a sequedad, después se recogió en diclorometano (200 ml), y ésta se calentó en un baño de agua a 40 °C para facilitar la disolución del sólido. Después, esta solución se filtró y se cargó directamente sobre un cartucho sílice

(100 g) que se eluyó con un gradiente de metanol al 0-50 %/diclorometano durante 60 min usando el Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a sequedad, dando los siguientes productos:

5 Un sólido de color amarillo (0,257 g) coherente con el tetrazol deseado impuro que se disolvió en DCM/metanol y se absorbió sobre sílice. Éste se eluyó con metanol al 0-25 % en DCM durante 30 min, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,09 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,10 min, MH+442.

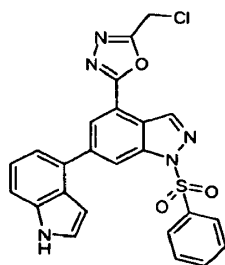
Un sólido de color amarillo pálido (0,25 g) coherente con el compuesto del título.
CLEM (Procedimiento B): Tr 2,99 min, MH+442.

10 El residuo original de la filtración [véase anteriormente] se disolvió en una mezcla de DCM/metanol (~250 ml) y adsorbió sobre Florisil. Éste se eluyó con metanol al 0-25 % durante 60 min sobre un cartucho de sílice (100 g), dando más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,07 g).

CLEM (Procedimiento A): 1,10 min, MH+442.

Intermedio 9

4-[5-(Clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol



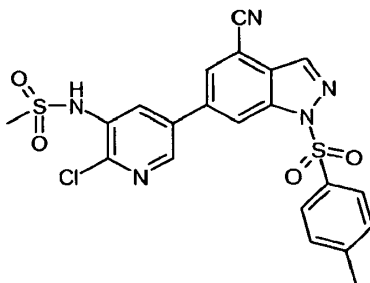
15 Se suspendió 6-(1H-Indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol (1,41 g, 3,19 mmol) en cloroformo anhidro (20 ml), se trató con cloruro de cloroacetilo (1,023 ml, 12,78 mmol) y se calentó a 100 °C en un microondas Biotage Initiator durante 30 min, la mezcla se dividió en 4 extractos para la reacción en microondas. Las mezclas se dejaron enfriar a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/pardo (0,237 g). CLEM (Procedimiento A): Tr 1,25 min, MH+490.

El filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color amarillo/pardo. Éste se trituroó con cloroformo (~7 ml) y el precipitado de color amarillo resultante se recogió por filtración y se lavó con cloroformo (2 ml) y el aire sólido se secó durante una noche, proporcionando el compuesto del título (0,562 g). CLEM (Procedimiento A): Tr 1,25 min, MH+490.

25 El filtrado se evaporó al vacío, después se disolvió en cloroformo (5 ml) y se dejó en reposo durante una noche, la mezcla se cargó sobre un cartucho de sílice (100 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 min, dando el compuesto del título (0,213 g). CLEM (Procedimiento A): Tr 1,25 min, MH+490.

Intermedio 10

N-(2-Cloro-5-{4-ciano-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida



30 Procedimiento 1

35 Se pusieron ácido {6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}borónico (4,9 g, 19,56 mmol), 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-4-carbonitrilo (5,89 g, 15,65 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (1,431 g, 1,956 mmol) y fosfato tripotásico (12,46 g, 58,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (33,3 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El residuo se repartió entre agua (200 ml) y diclorometano (200 ml). La fase orgánica se recogió usando una frita hidrófoba y el

disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre cartuchos de sílice (3 x 100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 40 min, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,92 g). CLEM (Procedimiento A): Tr 1,16 min MH+502/504.

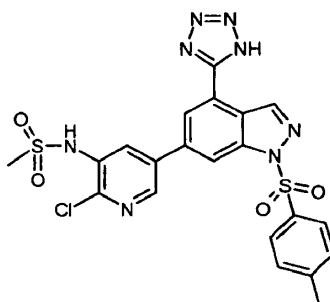
- 5 La columna se eluyó con metanol al 0-25 % en diclorometano durante 30 min, y se purificó adicionalmente, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 40 min, dando más cantidad del compuesto del título (0,59 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,16 min, MH+502.

Procedimiento 2

- 10 Como alternativa, se pusieron 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-indazol-4-carbonitrilo (50 mg, 0,114 mmol), *N*-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida (35,9 mg), fosfato tripotásico (72,8 mg, 0,343 mmol) y cloro(di-2-norbonilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (12,82 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,667 ml) y la mezcla se calentó en irradiación de microondas a 80 °C durante 5 min. Se añadió más cantidad de cloro(di-2-norbonilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (10 mg) y la mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 5 min. Se añadió más cantidad de cloro(di-2-norbonilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (5 mg) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 min más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La fase orgánica se recogió y se concentró, después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (10 mg).
20 CLEM (Procedimiento B): Tr 3,0 min, MH+ 502.

Intermedio 11

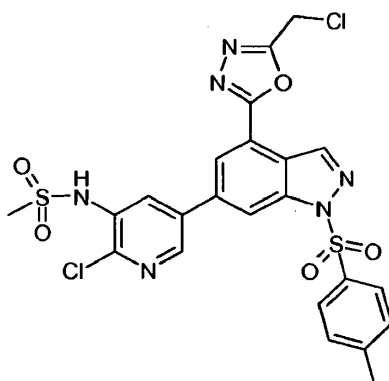
N-{2-Cloro-5-[1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida



- 25 Se pusieron *N*-(2-cloro-5-{4-ciano-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida (1,6 g, 3,19 mmol), trimetilsilil azida (0,734 g, 6,37 mmol) y dibutil(oxo)estannano (0,079 g, 0,319 mmol) en tolueno (30 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se agitó a esta temperatura durante el fin de semana. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se absorbió sobre florisilo y se cromatografió sobre sílice (cartucho 100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano seguido de metanol al 0-20 %, dando el compuesto del título (1,3 g).
30 CLEM (Procedimiento A): Tr 1,06 min, MH+545.

Intermedio 12

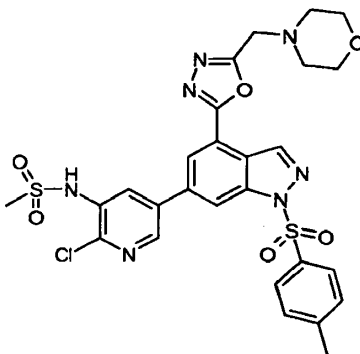
N-(2-Cloro-5-{4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida



5 Se pusieron *N*-{2-cloro-5-[1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida (1,3 g, 2,385 mmol) y cloruro de cloro acetilo (0,285 ml, 3,58 mmol) en tolueno (35 ml) y la mezcla se calentó a 105 °C durante 30 min. La temperatura se aumentó a 115 °C y la mezcla se calentó durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. Ésta se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice (100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano seguido de metanol al 0-20 % en diclorometano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,332 g). CLEM (Procedimiento B): Tr 3,06 min, MH+593/595.

Intermedio 13

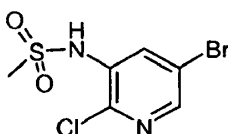
10 ***N*-(2-Cloro-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida**



15 Se pusieron *N*-(2-cloro-5-{4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida (50 mg, 0,084 mmol) y morfolina (0,015 ml, 0,169 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Se añadió más cantidad de morfolina (15 µl) y la reacción continuó calentándose durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se cargó sobre un cartucho de SCX (5 g). El cartucho se lavó con metanol y después se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La mezcla se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice (20 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano seguido de metanol al 0-20 %, dando el compuesto del título (52 mg). CLEM (Procedimiento A): Tr 1,04 min, MH+644.

20 Intermedio 14

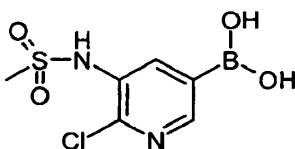
***N*-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida**



25 Se disolvió 5-bromo-2-cloro-3-piridinamina [disponible en el mercado] (10 g, 48,2 mmol) en piridina (75 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonylo (7,46 ml, 96 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de cloruro de metanosulfonylo (2,1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una porción adicional de cloruro de metanosulfonylo (2,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó a ~pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. Después, la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en metanol (200 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 M (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (250 ml) y se extrajo con diclorometano (150 ml). Después, la fase acuosa se acidificó y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se secó al aire durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (13,45 g). CLEM (Procedimiento A): 0,81 min, MH- 285.

35 Intermedio 15

Ácido {6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}borónico

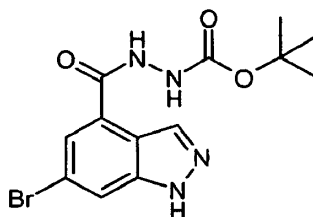


Se pusieron *N*-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida (5 g, 17,51 mmol), acetato potásico (5,16 g, 52,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (4,89 g, 19,26 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (1,281 g, 1,751 mmol) en 1,4-dioxano (51 ml) y la mezcla se calentó durante 16 h a 90 °C. La reacción se dejó en agitación a 90 °C durante 5 h más. Se añadió más cantidad de catalizador (0,3 g), acetato potásico (1,7 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,5 g) y la mezcla se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua (250 ml) y diclorometano (250 ml). La fase orgánica se recogió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se sometió a columna en cartuchos de sílice (3 x 100 g) eluyendo con metanol al 0-25 % en diclorometano durante 40 min, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo oscuro (4,9 g).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,46 min, MH+251.

Intermedio 16

2-[(6-Bromo-1*H*-indazol-4-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



A ácido 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxílico (5 g, 20,74 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (8,68 g, 22,82 mmol) seguido de *N,N*-diisopropietilamina (5,42 ml, 31,1 mmol), y la solución transparente se agitó durante 10 min a 20 °C. A ésta se le añadió carbazato de *t*-butilo (3,29 g, 24,89 mmol) y la reacción heterogénea se agitó durante 24 h a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó en reposo durante 7 días. Se añadieron diclorometano (200 ml) y carbonato ácido sódico acuoso saturado (50 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml), la mezcla monofásica se dejó en reposo durante 30 min y después la mezcla se filtró a través de un papel de filtro al vacío, dando un filtrado bifásico. La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad, dando un líquido de color amarillo que contenía *N,N*-dimetilformamida. El sólido recogido en el papel de filtro se secó al aire, dando un sólido de color beige (6 g) que se trató con metanol (75 ml) y cloroformo (75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se dejó en reposo durante 10 min, después el sobrenadante se retiró por decantación y se cargó directamente sobre un cartucho de aminopropilo (70 g) que se ha había eluido previamente con metanol. A la suspensión restante se le añadió más cantidad de metanol (30 ml) y cloroformo (30 ml), se agitó durante 10 min y se calentó durante un par de minutos con una pistola de aire caliente. La mezcla se dejó en reposo durante 10 min y al cartucho se le añadió el sobrenadante. Después, el cartucho se eluyó con metanol, y el eluyente se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,47 g).

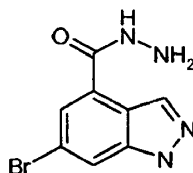
CLEM (Procedimiento B): Tr 2,78 min, MH+355.

El producto acuoso se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 100 ml), los productos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba, después se evaporaron a sequedad, dando un líquido de color amarillo claro que contenía *N,N*-dimetilformamida. Los dos líquidos anteriores se combinaron y se cargaron igualmente sobre cartuchos de sílice (2 x 100 g) que se habían eluido previamente con ciclohexano. Los cartuchos se eluyeron con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano durante 40 min usando el Flashmaster II, dando más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,693 g).

CLEM (Procedimiento B): Tr 2,78 min, MH+355.

Intermedio 17

6-Bromo-1*H*-indazol-4-carbohidrazida



Se trató 2-[(6-bromo-1*H*-indazol-4-il)carbonil]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,45 g, 4,63 mmol) con cloruro ácido 4 M en 1,4-dioxano (30 ml, 120 mmol) y se agitó a 20 °C durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró por soplado para dejar un sólido de color blanco que se destiló azeotrópicamente con diclorometano (10 ml) seguido de metanol (10 ml) para dar un sólido de color blanco (2,34 g). Una porción de este material (0,505 g) se disolvió en metanol (10 ml) y se purificó en un cartucho de SCX (10 g) que se había acondicionado previamente con metanol. El metanol se eluyó seguido de amoniaco 2 M en etanol. Las fracciones

básicas se combinaron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,180 g).

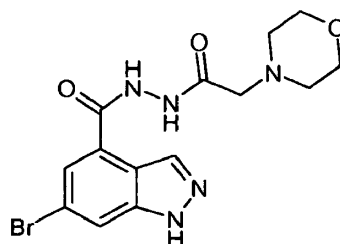
CLEM (Procedimiento B): Tr 2,06 min, MH+257.

- 5 El material restante (1,82 g) se disolvió en metanol (20 ml) y se purificó en un cartucho de SCX (50 g) que había acondicionado previamente con metanol. El metanol se eluyó seguido de amoniaco 2 M en etanol. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron a sequedad, dando más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,477 g).

CLEM (Procedimiento B): Tr 2,06 min, MH+255.

Intermedio 18

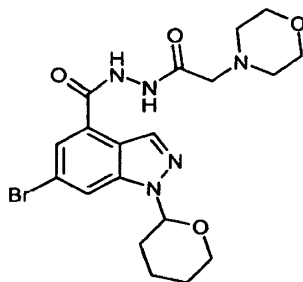
- 10 **6-Bromo-N'-(4-morfolinilacetil)-1H-indazol-4-carbohidrazida**



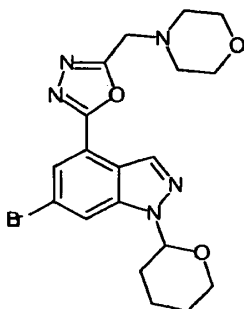
- 15 Se disolvió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,841 g, 2,212 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y después se trató con ácido 4-morfolinilacético (0,304 g, 2,092 mmol) y después N,N-diisopropietilamina (0,386 ml, 2,212 mmol). La solución transparente se agitó a 20 °C durante 10 min y después a ésta se le añadió 6-bromo-1H-indazol-4-carbohidrazida (0,513 g, 2,011 mmol) en forma de una solución parcial en N,N-dimetilformamida (8 ml). La solución transparente se agitó a 20 °C durante 72 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, se redujo en volumen a ~1 ml, se diluyó con metanol (5 ml) y se cargó sobre un cartucho de aminopropilo que se había acondicionado previamente con metanol. El cartucho cargado completamente se dejó en reposo durante 2 h, después se eluyó con metanol y el eluyente se evaporó, dando un aceite de color naranja. Éste se diluyó con diclorometano (3 ml) y se cargó sobre un cartucho de sílice (10 g). Éste se eluyó con un gradiente de metanol y acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,792 g).
- 20 CLEM (Procedimiento B): Tr 1,96 min, MH+ 384.

Intermedio 19

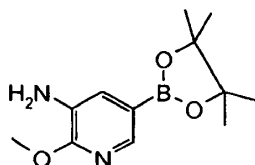
- 6-Bromo-N'-(4-morfolinilacetil)-1-(tetrahydro-2H-pirano-2-il)-1H-indazol-4-carbohidrazida**



- 25 Se trató 6-bromo-N'-(4-morfolinilacetil)-1H-indazol-4-carbohidrazida (0,232 g, 0,607 mmol) en acetato de etilo (3 ml) con 3,4-dihidro-2H-pirano (0,111 ml, 1,214 mmol) y después se calentó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido trifluoroacético (4 gotas) y el calentamiento continuó durante 1,5 h a 50 °C. Se añadió una porción adicional de 3,4-dihidro-2H-pirano (0,111 ml, 1,214 mmol) y ácido trifluoroacético (0,047 ml, 0,607 mmol) y el calentamiento continuó durante 1,5 h más. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 h. La solución transparente se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 10 ml), se filtró a través de un cartucho separador de fase, después se fundió a sequedad y se dejó al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se purificó sobre un cartucho de sílice (5 g) que se eluyó con un gradiente de metanol y cloroformo y las fracciones apropiadas se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido gomoso de color beige (0,199 g).
- 30 CLEM Procedimiento (B): Tr 1,39 min, MH+468.
- 35

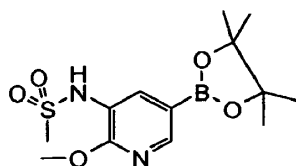
Intermedio 20**6-Bromo-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol**

5 Se trató 6-bromo-N'-(4-morfolinilacetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carbohidrazida (0,053 g, 0,114 mmol) en un vial para microondas con tetrahidrofurano (1 ml) y hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, una sal inserta (reactivo de Burgess) (0,054 g, 0,227 mmol). La mezcla se calentó en un microondas Biotage Initiator a 100 °C durante 30 min a alta potencia. La solución se diluyó con agua (4 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y después se fundieron a sequedad, dando una goma de color amarillo (60 mg). Este material se disolvió en diclorometano (1 ml) y se purificó sobre un cartucho de sílice (2 g) que se eluyó con un gradiente de metanol y cloroformo, dando una goma de color amarillo (44 mg). Ésta se disolvió en diclorometano (2 ml) y se cargó sobre un cartucho de SCX (1 g) que se ha acondicionado previamente con metanol. Se eluyó el metanol y después el amoniaco 2 M en etanol. Las fracciones básicas se fundieron a sequedad, dando el compuesto del título (25 mg). CLEM (Procedimiento B): Tr 2,37 min, MH+450.

15 Intermedio 21**2-(Metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina**

20 A 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (18,93 g, 93 mmol, disponible en Asymchem) en un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió 1,4-dioxano purgado con nitrógeno (500 ml) seguido de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (47,4 g, 186 mmol), acetato potásico (27,5 g, 280 mmol) (0,402 g, 0,493 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,61 g, 9,32 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio durante una noche. El residuo se purificó en un cartucho de sílice 1,5 kg, eluyendo acetato de etilo al 0-50 %/diclorometano en 10 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con ciclohexano, el sólido se retiró por filtración y se secó al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (1,1 g). CLEM (Procedimiento A) Tr 0,91 min, MH+ 251

30 Se obtuvo un segundo extracto a partir del filtrado anterior y después del secado dio una porción más del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (2,95 g).

Intermedio 22**N-[2-(Metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida**

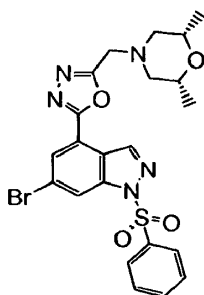
35 A una solución de 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (0,5 g, 1,999 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,309 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante

18 h cuando el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y diclorometano (20 ml), se separó por frita hidrófoba y se purificó por un cartucho de sílice (70 g) en Flashmaster II usando un gradiente de diclorometano y metanol, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,46 g).

5 CLEM (Procedimiento A) Tr 0,98 min, MH+ 329.

Intermedio 23

6-Bromo-4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol

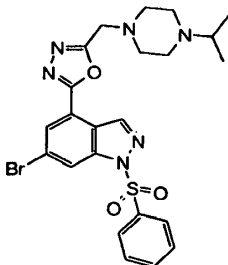


10 A una solución de 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (1,7 g, 3,75 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (0,863 g, 7,49 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cartucho de sílice (100 g) en Flashmaster II usando un gradiente de diclorometano y metanol, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,79 g). CLEM (Procedimiento A) Tr 1,22 min, MH+ 534.

De forma análoga se preparó:

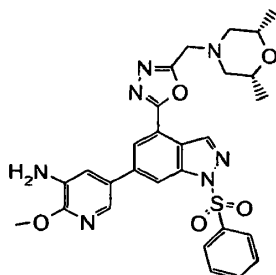
15 Intermedio 24

6-Bromo-4-(5[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol



CLEM (Procedimiento A) Tr 0,93 min, MH+ 547.

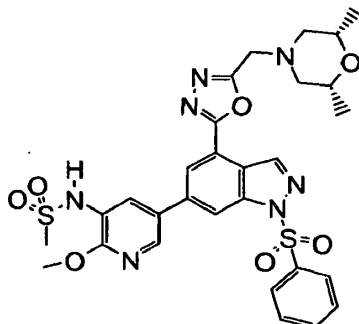
20 Intermedio 25 5-[4-(5-[[2R,6S]-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinamina



25 A una solución de 6-bromo-4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (0,82 g, 1,540 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml) se le añadieron 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (0,501 g, 2,002 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,225 g, 0,308 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,981 g, 4,62 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió y concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y agua (20 ml), se separó por frita hidrófoba y se purificó por cartucho de sílice (100 g) en Flashmaster II, usando un gradiente de diclorometano y metanol (triethylamina al 1%), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (0,88 g). CLEM (Procedimiento A) Tr 1,08 min, MH+ 576.

Intermedio 26

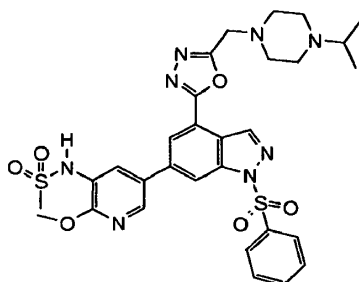
N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida



- 5 A una solución de 5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinamina (200 mg, 0,347 mmol) en piridina (1 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (0,054 ml, 0,695 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) y el compuesto del título se recogió por filtración en forma de un sólido de color pardo (106 mg). CLEM (Procedimiento A) Tr 1,05 min, MH+ 654.

10 Intermedio 27

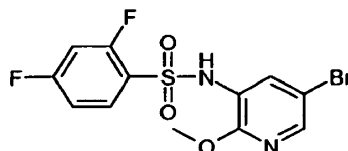
N-[5-[4-(5-[4-(1-Metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida



- 15 A una solución de 6-bromo-4-(5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (100 mg, 0,183 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,250 ml) se le añadieron N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (78 mg, 0,238 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (26,8 mg, 0,037 mmol) y fosfato potásico tribásico (117 mg, 0,550 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 60 °C durante 10 min, después el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), se separó por frita hidrófoba y se purificó por un cartucho de sílice (5 g) usando un gradiente de diclorometano y metanol, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (122 mg). CLEM (Procedimiento A) Tr 0,87 min, MH+ 667.

Intermedio 28

N-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida



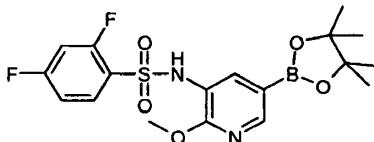
- 25 A una solución enfriada (0 °C) de 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (13,7 g, 67,5 mmol) en piridina (200 ml) se le añadió lentamente cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (14,37 g, 67,6 mmol) durante 15 min (la reacción se volvió heterogénea). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mayor parte de la piridina se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (500 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y se lavó con grandes cantidades de agua, dando 21 g del producto deseado en bruto. Apareció más sólido en las aguas madre, se filtró y se lavó con agua, dando 1,5 g de material deseado. Los dos lotes se combinaron, se trituraron con 70 ml de cloruro de metileno y se secaron en un horno de vacío a 50 °C, dando el compuesto del título (15 g).

30

CLEM (Procedimiento B) Tr = 1,11 min, MH⁺ = 378/380.

Intermedio 29

2,4-Difluoro-N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida

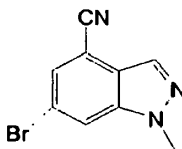


- 5 A una solución agitada de 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (3 g, 12,00 mmol) en piridina (12 ml) se le añadió cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (1,774 ml, 13,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una solución (ac.) de HCl 2 N (20 ml) y DCM (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con más cantidad de DCM (2 x 15 ml). Después, las fases orgánicas se combinaron, se secaron (frita hidrófoba) y se evaporaron al vacío, dando un aceite de color pardo. Había aún algo de piridina en la mezcla de reacción por lo que se añadió HCl 2 M y 15 ml de DCM para extraer una vez más. El disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (4,3 g).

CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,20 min, MH⁺ = 426 [Nota: También observar Tr = 0,73 min, MH⁺ = 344 coherente con ácido borónico (producto de hidrólisis debido al eluyente de HPLC)].

15 Intermedio 30

6-Bromo-1-metil-1H-indazol-4-carbonitrilo

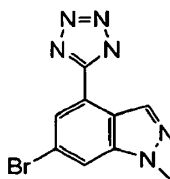


- 20 Se añadió tetrahidrofurano (27 ml) en un matraz que contenía hidruro sódico (0,275 g, 6,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se añadió en porciones 6-bromo-1H-indazol-4-carbonitrilo (1,39 g, 6,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min hasta que no se observó más efervescencia. Se añadió yodometano (0,431 ml, 6,89 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El baño de hielo se retiró y el matraz se puso en un baño de agua a temperatura ambiente. La reacción permaneció en agitación durante 19 h y después la mezcla se evaporó al vacío. El sólido residual se purificó por cartucho de sílice (100 g) usando un gradiente de acetato de etilo y ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (370 mg).

25 CLEM (Procedimiento B): Tr 2,60 min, MH+237.

Intermedio 31

6-Bromo-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol

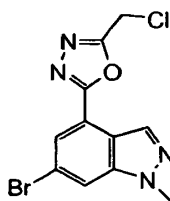


- 30 Se disolvió 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-carbonitrilo (514 mg, 2,177 mmol) en tolueno (20 ml) y se añadieron dibutil(oxo)estannano (108 mg, 0,435 mmol) y trimetilsilil azida (0,573 ml, 4,35 mmol) durante 2 min. Después, la mezcla se agitó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 28 h. Se añadió más cantidad de trimetilsilil azida (0,03 ml, 0,228 mmol) y la mezcla continuó en agitación a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 44 h. El disolvente se retiró al vacío, dando un sólido de color blanco. Se añadió hidróxido sódico 2 M en metanol y la mezcla se calentó a 50 °C y después se filtró mientras estaba caliente para retirar las impurezas insolubles. El filtrado se enfrió y después se acidificó a través de la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2 M. El precipitado resultante se filtró y se secó en un horno de vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (604 mg).

35 CLEM (Procedimiento B): Tr 2,12 min, MH+279.

Intermedio 32

6-Bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol

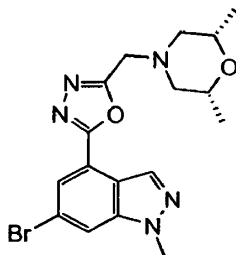


5 Se disolvió 6-bromo-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol (604,6 mg, 2,166 mmol) en cloroformo (20 ml). Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,520 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 46 h. Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,174 ml, 2,166 mmol) y la reacción continuó en agitación a 110 °C durante 26 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El sólido de color blanco resultante se lavó con DCM, el disolvente se retiró al vacío y el sólido se secó a alto vacío durante 18 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (528 mg).

CLEM (Procedimiento B): Tr 2,67 min, MH+329.

Intermedio 33

10 **6-Bromo-4-(5-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol**



Procedimiento 1

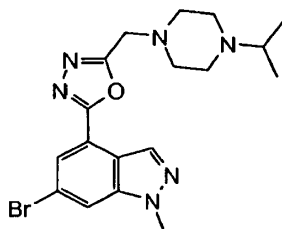
15 Se añadieron 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol (260 mg, 0,794 mmol) y (*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolina (1,5 ml, 0,794 mmol) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 90 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó en una corriente de nitrógeno, se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido clorhídrico 2 M en agua. La fase orgánica se recogió y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (240 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,90 min, MH+408.

Procedimiento 2

20 Se secó 6-bromo-*N'*-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]acetil]-1-metil-1H-indazol-4-carbohidrazida (485 mg, 1,143 mmol) en una línea de alto vacío y después se añadió con reactivo de Burgess (hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna) (409 mg, 1,715 mmol) en suspensión en tetrahidrofurano anhidro (THF) (10 ml) y se calentó a 75 °C durante 2 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Las fases se separaron, el producto acuoso se lavó con más diclorometano (5 ml) y los productos combinados se concentraron al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna, se cargó en diclorometano y se purificó en 20 g de sílice Flashmaster II (Si) usando acetato de etilo al 0-100 %-ciclohexano durante 20 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg).
30 CLEM (Procedimiento A) Tr =0,88 min, MH+ =408.

Intermedio 34

6-Bromo-1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol

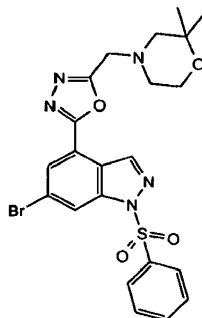


Se añadieron 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol (260 mg, 0,794 mmol) y 1-(1-

metiletil)piperazina (1,5 ml, 0,794 mmol) en un vial para microondas. La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 90 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó en una corriente de nitrógeno, se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido clorhídrico 2 M en agua. Las fases se separaron por frita hidrófoba y la fase acuosa se neutralizó a pH = 7 con hidróxido sódico 2 M y después se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se recogió y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (310 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,64 min, MH+ 421.

Intermedio 35

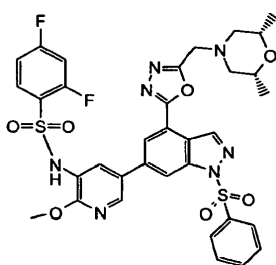
6-Bromo-4-{5-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol



A una solución de 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (200 mg, 0,441 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 2,2-dimetilmorfolina (102 mg, 0,882 mmol, disponible en Chembridge Corporation) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron una porción adicional de 2,2-dimetilmorfolina (102 mg, 0,882 mmol), DIPEA (0,154 ml, 0,882 mmol) y yoduro sódico (66,1 mg, 0,441 mmol). Después, la mezcla se calentó de nuevo a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color amarillo resultante se secó en un horno de vacío a 60 °C durante una noche, dando un sólido de color amarillo pálido, que se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con HCl diluido (10 ml) seguido de agua (10 ml), separando las fases usando una frita hidrófoba. El DCM se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (214 mg).
CLEM (Procedimiento A) Tr = 1,25 min, MH+ 534.

Intermedio 36

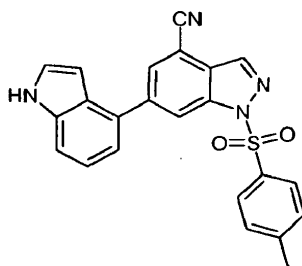
N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida



Se añadió gota a gota cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0,048 ml, 0,354 mmol) a una solución de 5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinamina (185 mg, 0,321 mmol) en piridina (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió gota a gota cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0,048 ml, 0,354 mmol) y la mezcla continuó agitándose a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y el precipitado de color pardo resultante se recogió por filtración y se secó en el horno de vacío durante 72 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (194 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,19 min, MH+752.

Intermedio 37

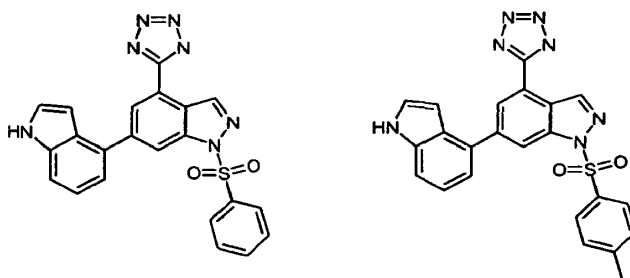
6-(1H-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-4-carbonitrilo



- 5 A una suspensión de 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carbonitrilo en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (4,79 g, 10,72 mmol, disponible en Frontier Scientific Europe), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (2,061 g, 2,82 mmol) y fosfato potásico tribásico (8,97 g, 42,3 mmol). Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las fases se filtraron y el filtrado se repartió, se concentró, después se purificó por cromatografía en columna, sobre un cartucho de sílice (300 g), eluyendo con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,5 g).
- 10 CLEM (Procedimiento B): Tr 3,39 min, MH+ 413.

Intermedio 38

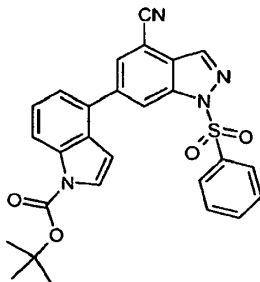
6-(1H-indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol-6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol (1:1)



- 15 Se suspendieron 6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-carbonitrilo (0,669 g, 1,679 mmol) y 6-(1H-indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carbonitrilo (0,561 g, 1,360 mmol) en tolueno (60 ml) y se trataron con trimetilsilil azida (0,887 ml, 6,68 mmol) y dibutil(oxo)estannano (0,151 g, 0,608 mmol). La mezcla de reacción se calentó, en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 16 h, y después se añadió más cantidad de trimetilsilil azida (0,221 ml, 1,67 mmol) se añadió. Después del calentamiento durante 2 h más, la solución se evaporó a sequedad, se trató con metanol (30 ml) y absorbió sobre Florisil. El Florisil se cargó sobre un cartucho de sílice (100 g) que se eluyó con metanol al 0-30 % + trietilamina al 1%/diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,724 g).
- 20 CLEM (Procedimiento B): Tr 3,08 min, MH+ 442 y Tr 3,22 min, MH+ 456.

Intermedio 39

- 25 **4-[4-Ciano-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-il]-1H-indolo-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**



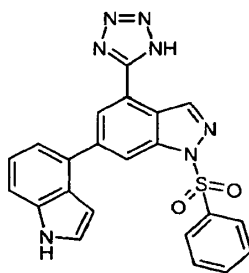
- 30 En un matraz de fondo redondo se cargó 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-carbonitrilo (10 g, 27,6 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indolo-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (14,21 g, 41,4 mmol) y fosfato potásico tribásico (17,58 g, 83 mmol). La mezcla resultante se trató con 1,4-dioxano (120 ml) y agua (12 ml) que se había purgado previamente con nitrógeno. Después, la mezcla se trató con dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (1,547 g, 2,76 mmol) y se calentó a reflujo, en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadió más cantidad de dicloruro de 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (1,547 g, 2,76 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo

durante 1 h más. La mezcla de reacción caliente se filtró a través de Celite, se lavó bien con cloroformo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM/ciclohexano (1:1, 50 ml) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (cartucho de 750 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-40 %/ciclohexano. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,16 g).

5 CLEM (Procedimiento A): Tr 1,50 min, MH+ 499.

Intermedio 40

6-(1*H*-Indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol



10 En un matraz de fondo redondo se cargó 4-[4-ciano-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-6-il]-1*H*-indolo-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,16 g, 12,36 mmol) seguido de tolueno (250 ml). Después, la solución resultante se trató con dibutil(oxo)estannano (0,554 g, 2,224 mmol) y trimetilsilil azida (3,3 ml, 25,09 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol/DCM y se absorbió previamente sobre sílice (20 g). Éste se puso en la parte superior de un cartucho de sílice (750 g) y se eluyó con metanol al 0-40 % en DCM. El producto que contenía la fracción se evaporó,

15 espuma de color verde que se puso en ácido acético (50 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se calentó durante 24 h más, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (250 ml). Se formó un precipitado, que se recogió por filtración y se secó al aire durante el fin de semana, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color gris pálido (1,8 g).

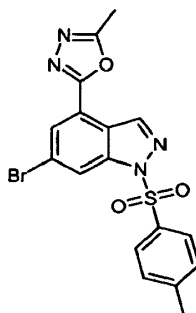
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,07 min, MH- 440.

20 Se había formado un precipitado de color blanquecino en el filtrado, que se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante una noche, proporcionando más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (454 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 1,07 min, MH- 440.

Intermedio 41

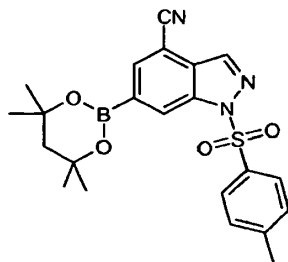
25 6-Bromo-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol



Una mezcla agitada de 6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol (300 mg, 0,615 mmol) y cloruro de acetilo (0,722 ml, 10,15 mmol) en tolueno (10 ml) se calentaron en irradiación de microondas a 130 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó durante 20 min más a 130 °C y después se evaporó a sequedad.

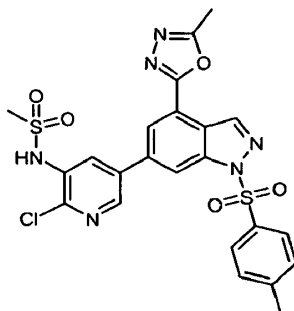
30 El sólido de color amarillo resultante se trató con metanol (10 ml), dando un sólido de color beige y un sobrenadante. El sobrenadante se retiró por pipeteo, el proceso se repitió dos veces y el sólido resultante se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (75 mg).

CLEM (Procedimiento B): Tr 3,28 min, MH+ 433/435.

Intermedio 42**1-[(4-Metilfenil)sulfonyl]-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indazol-4-carbonitrilo**

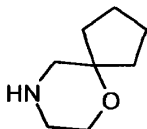
5 Se calentaron 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carbonitrilo (1 g, 2,66 mmol), 4,4,4',4',6,6,6',6'-octametil-2-2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (0,899 g, 3,19 mmol), acetato potásico (0,783 g, 7,97 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,389 g, 0,532 mmol) en irradiación de microondas con 1,4-dioxano (15 ml) a 80 °C durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se recogió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho de 100 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente en tolueno y se secó en una línea de vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,99 g).

10 CLEM (Procedimiento A): Tr 1,53 min, MH+ 438.

Intermedio 43**15 N-(2-Cloro-5-{4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida**

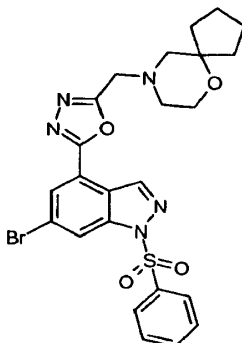
20 Se pusieron N-{2-cloro-5-[1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida (50 mg, 0,092 mmol) y cloruro de acetilo (8,48 g, 0,119 mmol) en tolueno (2 ml) y se dejaron en reposo durante 10 min antes del calentamiento en irradiación de microondas a 120 °C durante 40 min. Se añadió más cantidad de cloruro de acetilo (8,48 µl, 0,119 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 40 min más a 120 °C. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, sobre un cartucho de sílice (20 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano seguido de metanol al 0-20 %, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 1,11 min, MH+ 559 y [M+CH₃CN]⁺ 600.

25 Intermedio 44**6-Oxa-9-azaespiro[4,5]decano**

30 A una solución de 6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano-9-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,829 mmol, disponible en Tyger Scientific Inc) en DCM (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 ml). La solución de color amarillo incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color gris (203 mg).

¹RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,91 (2H, s a), 3,73 (2H, dd), 2,98-3,11 (4H, m), 1,52-1,70 (6H, m)

Intermedio 45**9-{5-[6-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano**

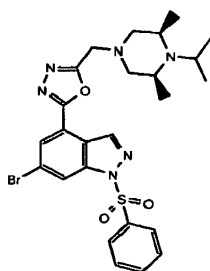
5 Se trató 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (200 mg, 0,441 mmol) en acetonitrilo (2 ml) con 6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano (160 mg, 0,793 mmol), DIPEA (0,154 ml, 0,8825 mmol) y yoduro sódico (66 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h, después se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con HCl acuoso. La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, se lavó con agua y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó por carga sobre un cartucho de sílice (20 g) y eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (74 mg).

10 CLEM (Procedimiento A): Tr 1,32 min, MH+ 558/560.

Los compuestos enumerados a continuación se sintetizaron usando el procedimiento general anterior. Para cada uno de los compuestos enumerados a continuación no fue necesaria la cromatografía en columna.

Intermedio	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
46	2-metilmorfolina (disponible en Enamina Ltd)		1,11	518/520	6-bromo-4-{5-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol
47	Hexahidro -1,4-oxazepina, clorhidrato de (Disponible en Alfa Aesar)		0,89	518/520	6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol

15 Intermedio 48**6-Bromo-4-(5-[[[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol**



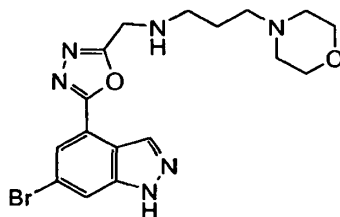
5 Se trató 6-bromo-4-[5-(bromometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (200 mg, 0,441 mmol) en acetonitrilo (2 ml) con (2R,6S)-2,6-dimetil-1-(1-metiletil)piperazina (138 mg, 0,883 mmol, véase J. Med. Chem, 1999, 42, 1123-1144 para su preparación de la bibliografía), DIPEA (0,154 ml, 0,8825 mmol) y yoduro sódico (66 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa 2 M de HCl (5 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, se lavó con agua y el disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,80 min, MH+ 573/575.

10 Los compuestos enumerados a continuación se sintetizaron usando el procedimiento general anterior.

Intermedio	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
49	tiomorfolina, 1,1-dióxido (disponible en Sigma-Aldrich)		1,07	552/554	6-bromo-4-{5-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol
50	2-Etilmorfolina (disponible en Bio-Farma UK)		1,21	532/534	6-bromo-4-{5-[(2-etil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol

Intermedio 51

N-{[5-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}-3-(4-morfolinil)-1-propanamina



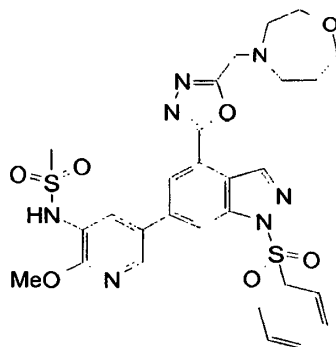
15 Se pesaron 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (300 mg, 0,661 mmol) y yoduro sódico (99 mg, 0,661 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) antes de añadir [3-(4-morfolinil)propil]amina (191 mg, 1,322 mmol, disponible en Sigma-Aldrich) y DIPEA (0,231 ml, 1,322 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h, después se enfrió y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo en bruto se disolvió en DCM/MeOH (1:1) y se adsorbió previamente sobre sílice que después se añadió a la parte superior de un cartucho de sílice de 20 g que posteriormente se eluyó con MeOH al 0-15 % (+ trietilamina al

20

1 %)/DCM durante 20 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido oleoso de color amarillo (328 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,35 min, MH+ 421/423.

Intermedio 52

5 N-(2-(Metiloxi)-5-{1-(fenilsulfonyl)-4-[5-(tetrahydro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida



10 Se disolvió 6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-4-[5-(tetrahydro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol (279 mg, 0,538 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mitad de la solución resultante se cargó en un recipiente de reacción.

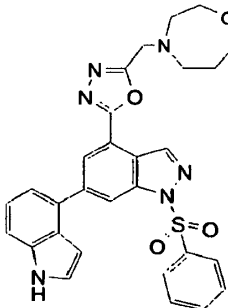
15 Se añadieron N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (114 mg, 0,347 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (39,5 mg, 0,054 mmol), fosfato potásico tribásico (171,5 mg, 0,808 mmol) y agua (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando el siguiente procedimiento:

Relleno de columna	Waters Sunfire c18
Tamaño de partícula de columna	5,0 µm
Dimensiones de columna	100 x 19 mm DI
Disolvente A	ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua
Disolvente B	MeCN + ácido fórmico al 0,1 % v/v
Temperatura	ambiente
Caudal	20 ml/min
Volumen de inyección	500 µl
Vehículo de Inyección	1:1 de DMSO/MeCN
Detección UV	Matriz de diodos 210-400 nm (promedio)
Detección EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, 100-1000 amu, modo centroide
Función de exploración por EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, modo centroide

Tiempo (min)	% de A	% de B	Caudal (ml/min)
0	75	25	20
1	75	25	20
15	68	32	20
15,5	1	99	20
18	1	99	20
18,5	75	25	20
20	75	25	20

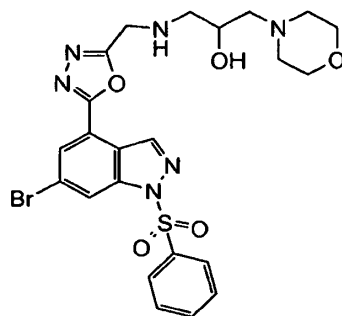
Las fracciones apropiadas se secaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (50 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,78, MH+ 640

El compuesto enumerado a continuación se sintetizó usando el procedimiento general anterior.

Intermedio	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
53	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (85 mg, 0,350 mmol)		0,88	555	6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-y]-1H-indazol

5 Intermedio 54

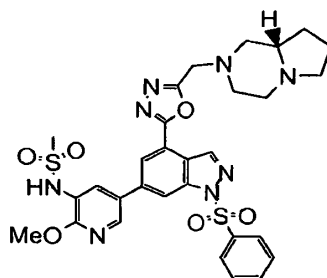
1-[(5-[6-Bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]amino]-3-(4-morfolinil)-2-propanol



- Se pesaron 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (300 mg, 0,661 mmol) y yoduro sódico (138 mg, 0,921 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) antes de añadir 1-amino-3-morfolin-4-ilpropan-2-ol (212 mg, 1,322 mmol, disponible en Enamina Ltd) y DIPEA (0,231 ml, 1,322 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h, después se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con HCl acuoso 2 M (5 ml). La fase orgánica se separó con una frita hidrófoba y la fase acuosa se neutralizó a pH 7 mediante la adición de NaOH 2 M resultante de la formación de un precipitado sólido. Éste se retiró por filtración al vacío y se secó al aire durante 2 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (220 mg).
- CLEM (Procedimiento A): Tr 0,63 min, MH+ 577/579.

Intermedio 55

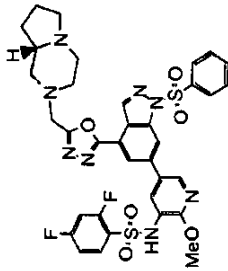
N-[5-[4-{5-[(8aS)-Hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida

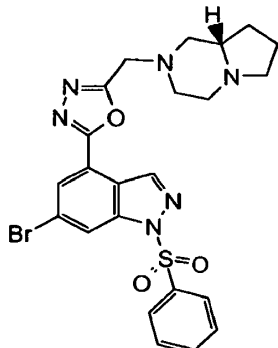


5 A una solución de 6-bromo-4-{5-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (100 mg, 0,184 mmol) se le añadieron N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (72,5 mg, 0,221 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (36 mg, 0,049 mmol) y fosfato potásico tribásico (126 mg, 0,594 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DCM y se añadió a la parte superior de un cartucho SPE de sílice de 10 g que posteriormente se eluyó con MeOH al 0-15 %/DCM durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (95 mg).

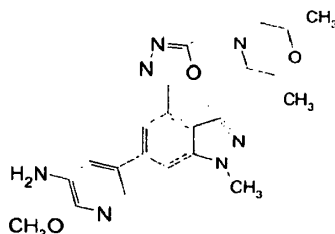
10 CLEM (Procedimiento A). Producto Tr 0,69, MH+ 665.

El compuesto enumerado a continuación se sintetizó usando el procedimiento general anterior.

Intermedio	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
56	2,4-difluoro-N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida		0,82	763	2,4-difluoro-N-[5-[4-[5-[(6aS)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfoni)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida

Intermedio 57**6-Bromo-4-[5-[(8aS)-hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol**

- 5 Se pesaron 6-bromo-4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (300 mg, 0,661 mmol) y yoduro sódico (99 mg, 0,661 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) antes se añadieron (S)-1,4-diazabicyclo[4.3.0]nonano (167 mg, 1,322 mmol, disponible en ABCR GmbH & CO.KG) y DIPEA (0,231 ml, 1,322 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con HCl acuoso 2 M (2 ml). La fase orgánica se separó mediante frita hidrófoba. Los extractos acuosos se combinaron, se neutralizaron a pH 7 con NaOH, después se extrajeron con más DCM (2 x 10 ml) que se combinó con los demás extractos orgánicos y se evaporaron en una atmósfera de nitrógeno, dando un aceite de color naranja. Éste se disolvió en DCM y se cargó sobre la parte superior de un cartucho de sílice de 10 g que posteriormente se eluyó con MeOH al 0-15 % (+trietilamina al 1 %)/DCM durante 15 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (220 mg).
- 10
- 15 CLEM (Procedimiento A): Tr = 0,73, MH+ 543/545.

Intermedio 58**5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinamina**

- 20 Se añadieron 6-bromo-4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol (200 mg, 0,492 mmol), 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (123 mg, 0,492 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (72,0 mg, 0,098 mmol) y fosfato tripotásico (313 mg, 1,477 mmol) a 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) y después se calentaron en irradiación de microondas durante 20 min a 100 °C. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo en bruto se purificó por cromatografía (cartucho de Si de 20 g, gradiente: EtOAc al 0-100 %/DCM + MeOH al 0-20 %). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (130 mg).
- 25 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,76 min, MH+ 450.

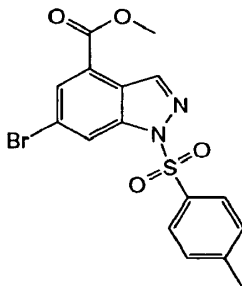
Intermedio 59**6-Bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo**

- 30 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (46,9 ml, 1543 mmol) a una suspensión agitada de ácido 6-bromo-1H-indazol-4-carboxílico (4,65 g, 19,29 mmol, disponible en Sinova) en metanol (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA dando como resultado la precipitación de un sólido. La mezcla se enfrió en hielo y el precipitado de color amarillo se retiró por filtración y se lavó con metanol,

dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,54 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr = 0,90 min, MH+ 255/257.

Intermedio 60

6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



5

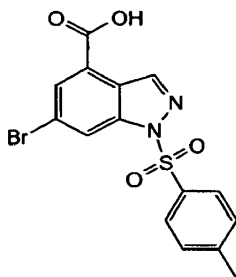
Se añadió en porciones hidruro sódico (1,289 g, 32,2 mmol) a una solución de 6-bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (4,11 g, 16,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) a 0 °C. La mezcla de color naranja oscuro se agitó a 0 °C durante 10 min y después se trató con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (3,38 g, 17,72 mmol). La mezcla de color crema pálida resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y después se vertió en agua (1000 ml). El precipitado de color crema se retiró por filtración al vacío y se secó en el horno de vacío a 50 °C durante 18 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,51 g).

10

CLEM (Procedimiento B): Tr 3,57 min, MH+ 409/ 411.

Intermedio 61

Ácido 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carboxílico



15

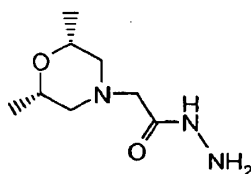
Se añadió hidróxido de litio (0,774 g, 32,3 mmol) a una suspensión agitada de metil 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-carboxilato (5,51 g, 13,46 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N (800 ml) con agitación. El precipitado formado se retiró por filtración al vacío y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante 18 h, dando los compuestos del título en forma de un sólido de color amarillo (3,5 g).

20

CLEM (Procedimiento B): Tr 3,10 min, MH+ 395/ 397.

Intermedio 62

2-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]acetohidrazida

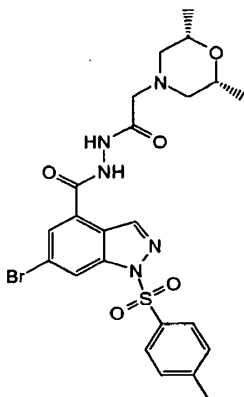


25

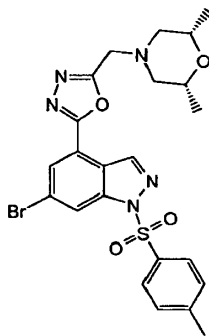
Se disolvió [(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]acetato de metilo (5,05 g, 27,0 mmol, véase Journal of Fluorine Chemistry (1998) 193-201 para la preparación de la bibliografía) en metanol (20 ml) y se añadió hidrazina hidrato (2,013 ml, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. El disolvente se concentró parcialmente al vacío para retirar el metanol y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,35 g).

30

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 8,06 (1H, s a) 3,75 - 3,98 (2H, m), 3,60-3,71 (2H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 1,15 (6H, d)

Intermedio 63**6-Bromo-N'-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)acetil)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-4-carbohidrazida**

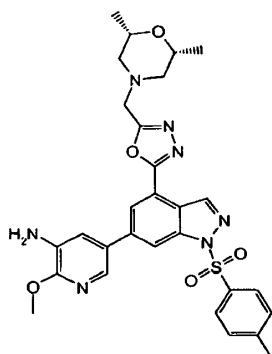
5 Se suspendió ácido 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-9 H-indazol-4-carboxílico (1,5 g, 3,80 mmol) en cloruro de tionilo (8,31 ml, 114 mmol) y se calentó a 100 °C durante 30 min. El cloruro de tionilo se retiró al vacío y el exceso se retiró azeotrópicamente con éter dietílico seco, dando un sólido de color amarillo. Éste se disolvió en tetrahidrofurano seco (40 ml) y se añadieron 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]acetohidrazida (1,066 g, 5,69 mmol) y DIPEA (2,65 ml, 15,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y el producto orgánico se concentró al vacío, dando una espuma de color amarillo. Ésta se purificó por cromatografía en columna, cargando en diclorometano sobre un cartucho de sílice (50 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %-ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (950 mg).
 10 CLEM (Procedimiento B): Tr 2,06 min, MH+ 564/566.

15 Intermedio 64**6-Bromo-4-(5-[[2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol**

20 Se secó 6-bromo-N'-[[2,6-dimetil-4-morfolinil]acetil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-4-carbohidrazida (950 mg, 1,683 mmol) sobre pentóxido de fósforo en un desecador durante una noche. Se suspendieron 6-bromo-N'-[[2,6-dimetil-4-morfolinil]acetil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-4-carbohidrazida (950 mg, 1,683 mmol) e hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (602 mg, 2,52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se calentó a 75 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (15 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). Las fases se separaron (frita hidrófoba), el producto acuoso se lavó con más diclorometano (5 ml) y los productos orgánicos combinados se concentraron al vacío, dando un sólido de color amarillo. Éste se purificó por cromatografía en columna, cargando en diclorometano sobre un cartucho de sílice de 50 g, usando acetato de etilo al 0-100 %-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (680 mg).
 25 CLEM (Procedimiento A): Tr 1,25 min, MH+ 546/548.

Intermedio 65

30 **5-{4-(5-[[2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-6-il}-2-(metiloxi)-3-piridinamina**

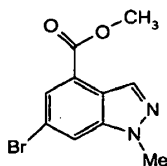


Se disolvió 6-bromo-4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol (680 mg, 1,244 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml). Se añadieron 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (311 mg, 1,244 mmol), dicloruro de bis(difenilfosfo)ferroceno paladio (182 mg, 0,249 mmol) y fosfato tripotásico monohidrato (860 mg, 3,73 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió 2-(metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (0,1 equiv., 31 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron (frita hidrófoba), el producto orgánico se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, cargando en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de sílice (100 g), usando metanol al 0-30 % (+trietilamina al 1 %) -diclorometano durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío, dando una goma de color pardo. Ésta se purificó de nuevo por cromatografía en columna, cargando en diclorometano y se purificó sobre un cartucho de sílice (50 g) usando acetato de etilo al 0-100 %-ciclohexano + metanol al 0-20 % durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (320 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 1,10 min, MH+ 590.

Intermedio 66

6-Bromo-1-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



Se añadió hidruro sódico (0,690 g, 17,25 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadió tetrahidrofurano (THF) (60 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos en un baño de hielo, después se añadió en porciones 6-bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (4 g, 15,68 mmol) y se agitó hasta que no se observó efervescencia adicional (10 minutos). Después, en el matraz se añadió yodometano (5 ml, 80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después el baño de hielo se retiró, se usó un baño de agua a temperatura ambiente y la reacción se dejó durante una noche (30 horas). El disolvente se retiró al vacío, dando una crema de color amarillo. El producto en bruto se repartió entre agua (20 ml) y DCM (20 ml) y después el disolvente se retiró al vacío, dando un sólido de color amarillo (2,2 g). Éste se purificó por cromatografía sobre sílice usando un cartucho de Si de 50 g y se realizó en un Flash Master II usando un gradiente de EtOAc al 0-100 %/ciclohexano durante 30 min. Las fracciones resultantes se analizaron por HPLC y las fracciones que contenían los dos regioisómeros se combinaron independientemente y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto del título, 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo, se aisló en forma de un sólido de color blanco (730 mg).

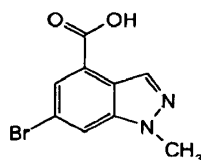
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,03 min, MH+ 270. Regioquímica confirmada por RMN.

También se aisló 6-bromo-2-metil-1H-indazol-4-carboxilato en forma de un sólido de color blanco (750 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,97 min, MH+ 270, Regioquímica confirmada por RMN.

35 Intermedio 67

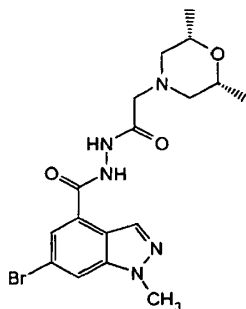
Ácido 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-carboxílico



Se añadió hidróxido de litio (156 mg, 6,51 mmol) a una suspensión agitada de 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (730 mg, 2,71 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) y agua (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Durante este tiempo, la suspensión de color crema se convirtió en una solución de color pardo pálido. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 N (100 ml) con agitación. El precipitado formado se retiró por filtración al vacío y se secó a 50 °C en un horno de vacío durante 18 h, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (480 mg). CLEM (Procedimiento A) Tr 0,79 min, MH+ 255.

Intermedio 68

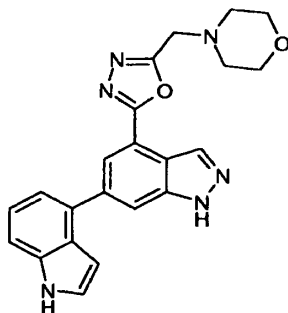
6-Bromo-*N'*-[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]acetil]-1-metil-1H-indazol-4-carbohidrazida



Se suspendió ácido 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-carboxílico (480 mg, 1,882 mmol) en cloruro de tionilo (4,12 ml, 56,5 mmol) y se calentó a 100 °C durante 30 min. El cloruro de tionilo se retiró al vacío y el exceso se retiró por azeotrópicamente con éter dietílico seco, dando un sólido de color amarillo. Éste se disolvió en tetrahidrofurano seco (THF) (15 ml) y se añadieron 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]acetohidrazida (529 mg, 2,82 mmol) y DIPEA (1,315 ml, 7,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío, dando un sólido de color verde que se purificó por cromatografía en columna, cargando en diclorometano y se purificó en sílice Flashmaster II (Si) de 20 g usando acetato de etilo al 0-100 %-ciclohexano + MeOH al 0-20 % durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (485 mg). CLEM (Procedimiento A) Tr 0,49 min, MH+ 424.

Ejemplo 1

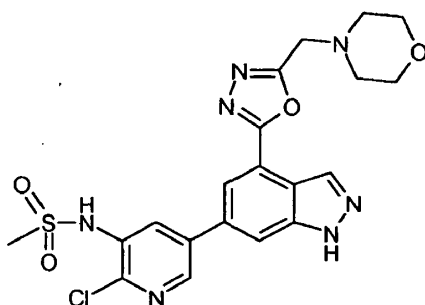
6-(1H-Indol-4-il)-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol



Una solución agitada de 6-(1H-indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol (25 mg, 0,045 mmol) e hidróxido sódico 2 M (3 ml), en isopropanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se trató con ácido clorhídrico 2 M (3 ml) y se evaporó, dando un bajo volumen en bruto hasta que el producto se precipitó. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (15 mg). CLEM (Procedimiento B): Tr 1,84 min, MH+401.

Ejemplo 2

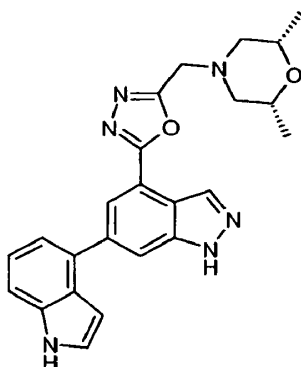
N-(2-Cloro-5-{4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida



5 Se puso *N*-(2-cloro-5-{1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida (52 mg, 0,081 mmol) en isopropanol (3 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se fundió a sequedad en una corriente de nitrógeno. La mezcla se disolvió en agua (10 ml) y se lavó con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B), dando los compuestos del título (8 mg). CLEM (Procedimiento B): Tr 0,66 min, MH+490.

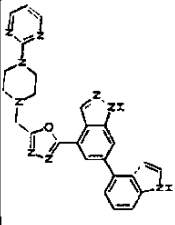
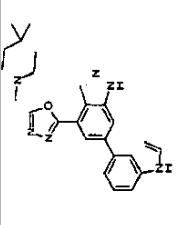
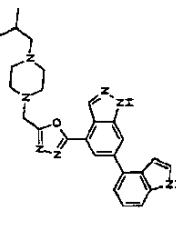
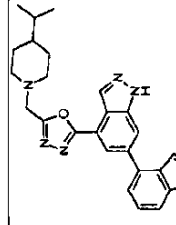
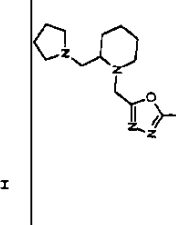
Ejemplo 3

10 **4-(5-[(*2R,6S*)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol**



15 Se disolvieron (*2R,6S*)-2,6-dimetilmorfolina (12,57 mg, 0,11 mmol) y 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (51 mg, 0,104 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,0262 ml, 0,15 mmol) seguido de yoduro sódico (14,99 mg, 0,1 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 18 h y se fundió a sequedad en una corriente de nitrógeno. Se añadió isopropanol (0,5 ml) seguido de hidróxido sódico 2 M (0,5 ml) y se agitó durante 18 h cuando la mezcla se neutralizó y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El producto en bruto se disolvió en dimetilsulfóxido (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa (Procedimiento F) y el disolvente se evaporó al vacío usando Genevac, dando el compuesto del título (4 mg). CLEM (Procedimiento B): Tr 2,11, MH+429.

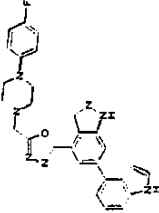
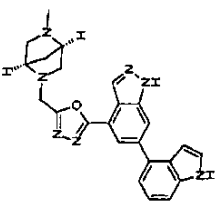
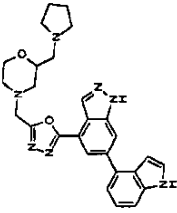
20 Los compuestos enumerados a continuación se sintetizaron usando el procedimiento general anterior.

Ejemplo Número	Monómero	Estructura	T _r min	MH+	Nombre
Ejemplo 4	diclorhidrato de 2-(1-piperazinil) pirimidina (disponible en Fluka)		2,11	478	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 5	clorhidrato de 4,4-dimetilpiperidina (disponible en MicroChemistry Ltd)		1,71	427	4-(5-[(4,4-dimetil-1-piperidinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 6	1-(2-metilpropil)piperazina (disponible en Fluorochem)		1,55	456	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 7	4-(1-metiletil) piperidina (disponible en ChemBridge Building Block Library)		1,86	441	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 8	2-(1-pirrolidinil metil)piperidina (disponible en Fluorochem)		1,69	482	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -indazol

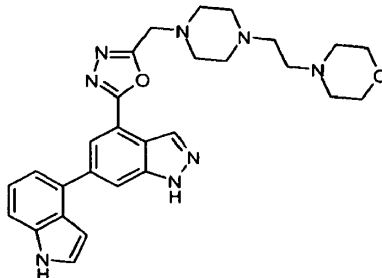
ES 2 542 551 T3

Los siguientes ejemplos se sintetizaron como anteriormente con más etapas de purificación como se indica a continuación:

- 5 Las soluciones de la purificación previa se neutralizaron y el disolvente se retiró y después se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa (Procedimiento G) y el disolvente se evaporó al vacío usando Genevac, dando los siguientes compuestos del título (CLEM Procedimiento B)

Ejemplo Número	Monómero	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
Ejemplo 9	clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)piperazina (disponible en Aldrich)		2,48	494	4-(5-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 10	bromhidrato de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (disponible en Aldrich)		1,39	426	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-[[[(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 11	2-(1-pirrolidinilmetil)morfolina (disponible en AB Chemicals Inc.)		1,41	484	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -indazol

Ejemplo 12

6-(1*H*-Indol-4-il)-4-[5-({4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil}metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol

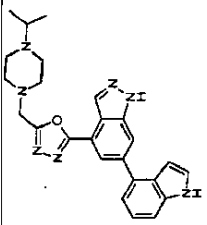
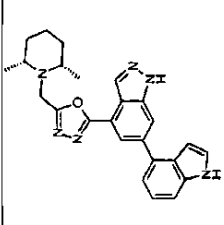
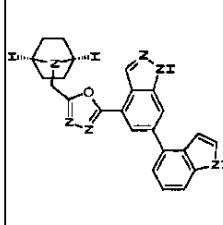
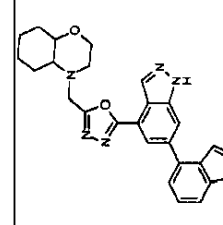
- 5 Se disolvieron 4-[2-(1-piperazinil)etil]morfolina (14,1 mg, 0,11 mmol) y 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (50 mg, 0,102 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletamina (0,026 ml, 0,15 mmol) seguido de yoduro sódico (15,3 mg, 0,102 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 18 h y se fundió a sequedad en una corriente de nitrógeno. Se añadió isopropanol (0,3 ml) seguido de hidróxido sódico 2 M (0,3 ml) y se agitó durante 5 h cuando la mezcla se neutralizó y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno.
- 10 El producto en bruto se disolvió en dimetilsulfóxido (0,3 ml) y metanol (0,15 ml) con ácido fórmico (0,05 ml) y después se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa (Procedimiento F), dando el compuesto del título (26,4 mg).

CLEM (Procedimiento B): Tr 1,30, MH+513.

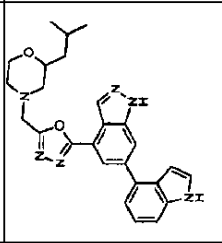
- 15 Los siguientes ejemplos se sintetizaron como anteriormente con etapas adicionales de desprotección y purificación como se indica a continuación:

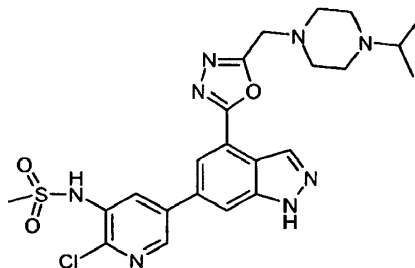
Se añadió isopropanol (0,3 ml) seguido de hidróxido sódico 2 M (0,3 ml) y se agitó durante una noche cuando la mezcla se neutralizó, se aplicó sobre un cartucho de Bicarbonato SPE (0,5 g) acondicionado previamente con metanol (1 ml) y después se eluyó con metanol (2 ml). El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando los siguientes compuestos del título.

- 20 (Procedimiento B de CLEM)

Ejemplo Número	Monómero	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
Ejemplo 13	4-(1-metiletil)piperazina (disponible en Aldrich)		1,45	442	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -indazol.
Ejemplo 14	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-Dimetilpiperidina (disponible en Aldrich)		1,62	427	4-(5-[[2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>]-2,6-dimetil-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 15	clorhidrato de (1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-7-azabicyclo[2,2,1]heptano (disponible en Enamina Ltd)		1,46	411	4-(5-[[1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>]-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol
Ejemplo 16	Octahidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazina (disponible en Chemical Block Ltd)		2,24	455	4-(5-[6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)octahidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazina

(continuación)

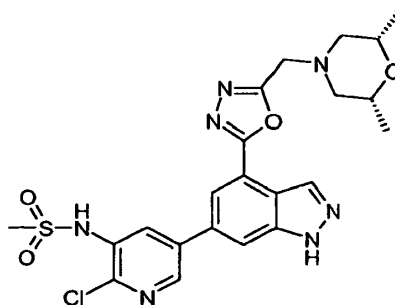
Ejemplo Número	Monómero	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
Ejemplo 17	2-(2-metilpropil) morfina (disponible en ChemBridge Corp.		2.55	457	6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-(5-([2-(2-metilpropil)oxadiazol-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1,3,4-

Ejemplo 18***N*-{2-Cloro-5-[4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida**

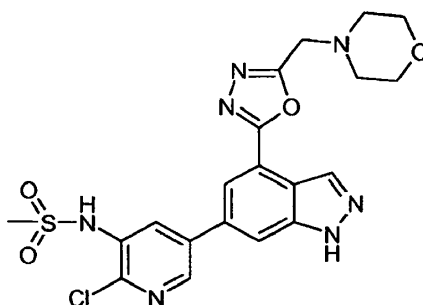
- 5 Se pusieron *N*-(2-cloro-5-{4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida (25 mg, 0,042 mmol) y 1-(1-metiletil)piperazina (500 mg, 3,90 mmol) en un vial y se calentaron en un microondas a 90 °C durante 15 min. La 1-(1-metiletil)piperazina se retiró por soplado en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se suspendió en isopropanol (2 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por soplado en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (4 mg).
 10 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,63 min, MH+531.

Ejemplo 19

- 15 ***N*-{2-Cloro-5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida**



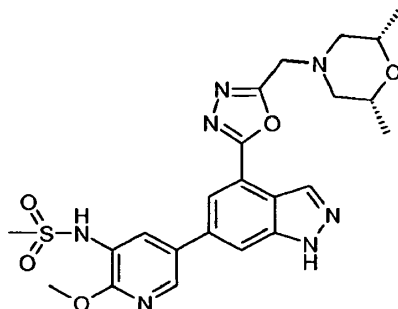
- Se pusieron *N*-(2-cloro-5-{4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida (50 mg, 0,084 mmol) y (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (0,5 ml, 0,084 mmol) en un vial y se calentaron en un microondas a 90 °C durante 15 min. La reacción se calentó en el microondas durante 20 min más.
 20 La (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina se retiró y el residuo se puso en isopropanol (3 ml) e hidróxido sódico 2 M (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B). El producto deseado no se recogió por lo que el residuo se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 mg).
 25 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,72 min, MH+ 518.

Ejemplo 20***N*-{2-Cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida**

- Se pusieron *N*-(2-cloro-5-{4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida (30 mg, 0,051 mmol) y morfolina (1 ml, 11,48 mmol) en un vial y se calentaron en un microondas a 90 °C durante 15 min. La morfolina se retiró por soplado en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se suspendió en isopropanol (2 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por soplado y el residuo se purificó por cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice (20 g), eluyendo con metanol al 0-25 % en diclorometano durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cargó sobre un cartucho SCX (10 g), se eluyó con metanol y después con amoníaco 2 M en metanol. El residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg).
- 10 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,67 min, MH+ 490.

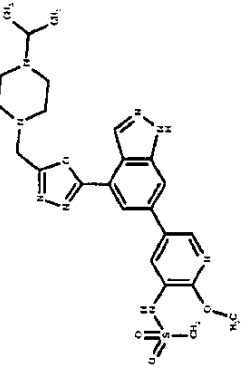
Ejemplo 21

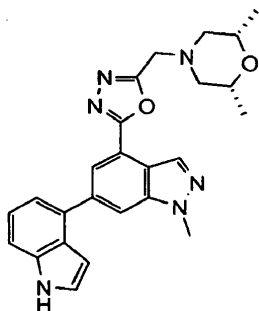
N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida



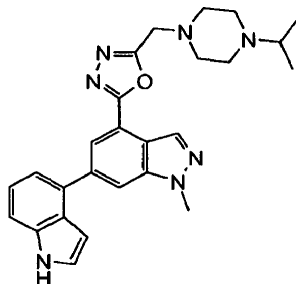
- 15 A una solución de *N*-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (106 mg, 0,162 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y cloruro de amonio saturado (5 ml), se separó por una frita hidrófoba y se purificó por un cartucho de sílice (5 g) usando un gradiente de diclorometano y metanol, dando un sólido de color pardo pálido de 50 mg que se purificó por MDAP, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg).
- 20 CLEM (Procedimiento A) Tr 0,73 min, MH+ 514.

De forma análoga se preparó:

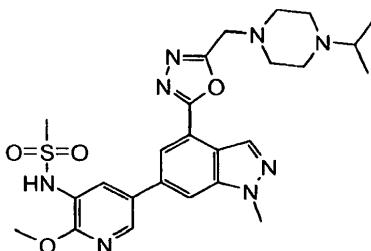
Ejemplo Número	Material de partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
Ejemplo 22	N-[5-[4-(5-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida		0,55	527	N-[5-[4-(5-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida

Ejemplo 23**4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol**

5 Se añadieron 6-bromo-4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol (50 mg, 0,123 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (32,9 mg, 0,135 mmol), carbonato sódico (39,1 mg, 0,369 mmol) y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (9,00 mg, 0,012 mmol) en un vial para microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 110 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de sílice de 2 g que después se lavó con metanol. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el sólido residual se purificó por un cartucho de sílice (20 g) usando un gradiente de acetato de etilo y ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,5 mg).
10 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,89 min, MH+ 443.

Ejemplo 24**6-(1*H*-Indol-4-il)-1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol**

15 Se añadieron 6-bromo-1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol (45 mg, 0,107 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (26,1 mg, 0,107 mmol), carbonato sódico (34,1 mg, 0,322 mmol) y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (7,85 mg, 10,73 μmol) en un vial para microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 110 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de sílice de 2 g que después se lavó con metanol. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el sólido residual se purificó en primer lugar por un cartucho de sílice (20 g) usando un gradiente de acetato de etilo y ciclohexano y después por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa (Procedimiento B). El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg).
20 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,63 min, MH+456.

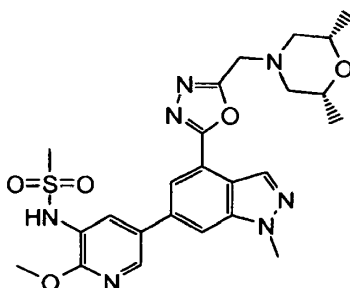
Ejemplo 25***N*-[5-[1-Metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida**

Se añadieron 6-bromo-1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol (40 mg, 0,095 mmol), N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (31,3 mg, 0,095 mmol), carbonato sódico (30,3 mg, 0,286 mmol) y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (6,98 mg, 9,54 μ mol) en un vial para microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 110 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el sólido residual se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró a través de una frita y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B). El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml), se congeló en un baño de hielo seco y se puso en un liofilizador durante 18 h, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,56 min, MH+ 541.

Ejemplo 26

N-[5-[4-(5-[[2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida

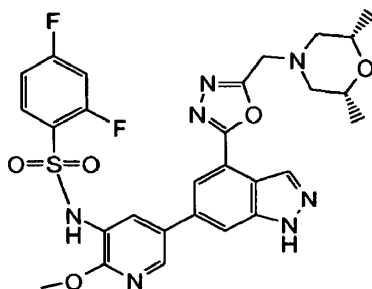


Se añadieron 6-bromo-4-(5-[[2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1H-indazol (45 mg, 0,111 mmol), N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (36,4 mg, 0,111 mmol), carbonato sódico (35,2 mg, 0,332 mmol) y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (8,10 mg, 0,011 mmol) en un vial para microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 110 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de sílice de 2 g que después se lavó con metanol. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el sólido residual se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B) y el disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,77 min, MH+ 528.

Ejemplo 27

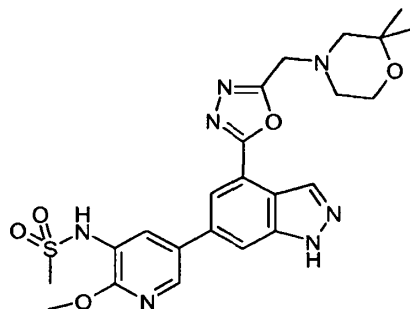
N-[5-[4-(5-[[2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida



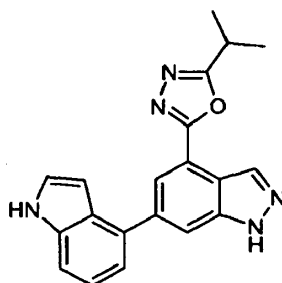
Se añadió hidróxido sódico (2 ml, 4,00 mmol) a una solución de N-[5-[4-(5-[[2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida (194 mg, 0,212 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y cloruro de amonio saturado (5 ml). La fase orgánica se separó mediante frita hidrófoba, se lavó con agua y el disolvente se retiró al vacío. El sólido residual se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas (Procedimiento B) y el disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (10 mg). CLEM (Procedimiento A): Tr 0,89 min, MH+612.

Ejemplo 28

N-[5-[4-(5-[[2,2-Dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-

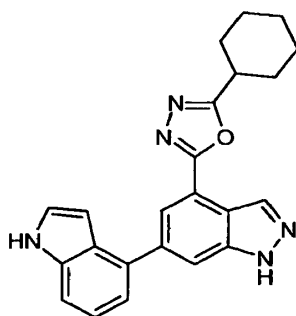
piridinil]metanosulfonamida

A una solución de 6-bromo-4-[5-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (112 mg, 0,210 mmol) se le añadió N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (69,0 mg, 0,210 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (30,8 mg, 0,042 mmol) y fosfato potásico tribásico (134 mg, 0,631 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min, después se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron por frita hidrófoba y los productos orgánicos se concentraron, después se disolvieron de nuevo en DCM y se cargaron sobre la parte superior de un cartucho SPE de sílice de 20 g, que después se eluyó con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano seguido de MeOH al 0-20 %/EtOAc en el FlashMaster II. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío, dando un sólido de color naranja pálido (80 mg), que se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 ml), se trató con hidróxido sódico 2 M (0,5 ml, 1,000 mmol) y se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla se evaporó a sequedad en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml) y se separó por una frita hidrófoba. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad en una atmósfera de nitrógeno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24 mg).
CLEM (Procedimiento A) Tr = 0,75 min, MH+ 514.

Ejemplo 29**6-(1H-Indol-4-il)-4-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol**

Se calentaron 6-(1H-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol - 6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1H-tetrazol-5-il)-1H-indazol (1:1) (100 mg, 0,084 mmol) y cloruro de 2-metilpropanoilo (0,175 ml, 1,672 mmol) en cloroformo (4 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min seguido de 100 °C durante 30 min, seguido de 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con isopropanol (1 ml) y después se fundió a sequedad. El sólido se disolvió en isopropanol (2 ml) y diclorometano (2 ml) y absorbió sobre Florisil. El Florisil se puso en la parte superior de un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando un sólido de color amarillo, 35 mg. El sólido se trató con isopropanol (1 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (1,003 ml) y se agitó a 20 °C durante 20 h. Después, la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (1 ml), se fundió a sequedad y se suspendió en isopropanol (2 ml) y diclorometano (1 ml) con sonicación. La mezcla se absorbió sobre Florisil, se cargó sobre un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones no se recogieron, por lo que el residuo se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml), se cargó sobre un cartucho de sílice (10 g) y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de una película de color blanco (11 mg).
CLEM (Procedimiento B): Tr 2,63 min, MH+ 344.

Ejemplo 30**4-(5-Ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol**

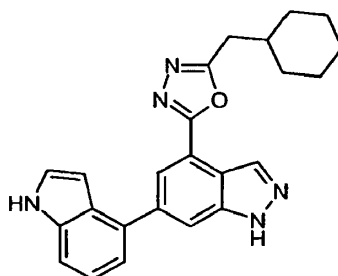


Se calentaron 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol - 6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol (1:1) (100 mg, 0,084 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,224 ml, 1,672 mmol) en cloroformo (4 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min, seguido de 100 °C durante 1 h. Se añadió más cantidad de cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,114 ml, 0,849 mmol) y la reacción se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h más. La mezcla de reacción se trató con isopropanol (2 ml), el disolvente se redujo a 2 ml mediante soplado y se absorbió sobre Florisil. El Florisil se puso en la parte superior de un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando un sólido de color beige, 15 mg. El sólido se trató con isopropanol (0,5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (0,498 ml) y se agitó a 20 °C durante 20 h. Después, la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (1 ml), se fundió a sequedad y se suspendió en isopropanol (2 ml) y diclorometano (1 ml) con sonicación. La mezcla se absorbió sobre Florisil, se cargó sobre un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de una película incolora (3 mg).

CLEM (Procedimiento B): Tr 3,06 min, MH+ 384.

Ejemplo 31

4-[5-(Ciclohexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol

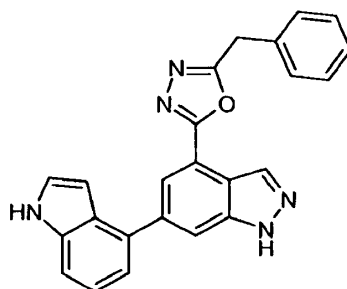


Se calentaron 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol (1:1) (100 mg, 0,084 mmol) y cloruro de ciclohexilacetilo (0,257 ml, 1,672 mmol) en cloroformo (4 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con isopropanol (2 ml), el disolvente se redujo por soplado, dando ~2 ml y se absorbió sobre Florisil. El Florisil se puso en la parte superior de un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando un sólido de color amarillo, 17 mg. El sólido se trató con isopropanol (0,5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (0,498 ml, 0,995 mmol) y se agitó a 20 °C durante 20 h. Después, la mezcla se trató con ácido clorhídrico acuoso 2 M (1 ml), se fundió a sequedad y se suspendió en isopropanol (2 ml) y diclorometano (1 ml) con sonicación. La mezcla se absorbió sobre Florisil, después se cargó sobre un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,2 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 1,25 min, MH+ 398 y [M+CH₃CN]⁺ 439.

Ejemplo 32

6-(1*H*-Indol-4-il)-4-[5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol

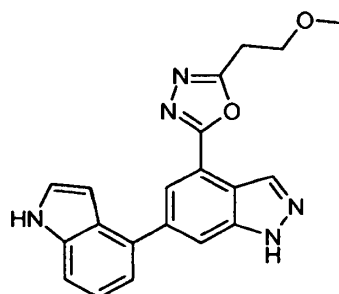


Se calentaron 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol (1:1) (100 mg, 0,084 mmol) y cloruro de fenilacetilo (0,224 ml, 1,699 mmol) en cloroformo (4 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min seguido de 100 °C durante 30 min más. La mezcla de reacción se trató con metanol (5 ml) y se evaporó a sequedad. Después, el residuo se disolvió en diclorometano, se cargó sobre un cartucho de sílice (10 g) y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con metanol al 0-25 %/diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando un sólido de color pardo. El sólido se trató con isopropanol (0,5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (0,510 ml, 1,019 mmol) y se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió más cantidad de isopropanol (0,5 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (0,510 ml), la mezcla se sometió a ultrasonidos y después se agitó a 20 °C durante 18 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2 M, se evaporó a sequedad y se retiró por destilación azeotrópica con isopropanol (5 ml). El residuo se disolvió en isopropanol (5 ml), se absorbió sobre Florisil, después se puso en la parte superior de un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9 mg).

CLEM (Procedimiento B): Tr 2,82 min, MH⁺ 392.

Ejemplo 33

6-(1*H*-Indol-4-il)-4-{5-[2-(metiloxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1*H*-indazol

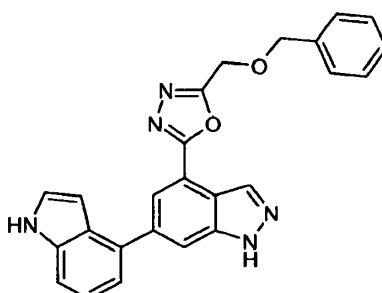


Se calentaron 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol (1:1) (75 mg, 0,127 mmol) y cloruro de 3-(metiloxi)propanoilo (31,2 mg, 0,255 mmol, disponible en Fluorochem) en cloroformo (2 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. El disolvente se retiró por soplado y el residuo se disolvió en isopropanol (2 ml) e hidróxido sódico 2 M (1 ml) y se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, sobre sílice (cartucho de 20 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano seguido de metanol al 0-25 %/diclorometano. La purificación adicional por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa proporcionó el compuesto del título (3 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,91 min, MH⁺ 360 y [M+CH₃CN]⁺ 401.

Ejemplo 34

6-(1*H*-Indol-4-il)-4-{5-[[fenilmetil]oxi]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1*H*-indazol

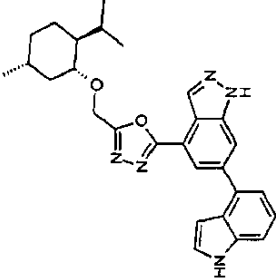


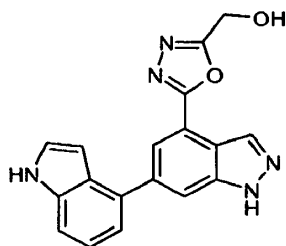
Se calentaron 6-(1*H*-Indol-4-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-

ES 2 542 551 T3

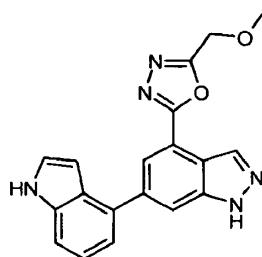
5 4-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indazol (1:1) (100 mg, 0,170 mmol) y cloruro de benciloxiacetilo (62,7 mg, 0,340 mmol) en cloroformo (2 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 1 h. El disolvente se retiró por soplado y el residuo se disolvió en isopropanol (2 ml) e hidróxido sódico 2 M (1 ml) y se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, sobre sílice (cartucho de 20 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de una goma de color transparente (5,8 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 1,11 min, MH+ 421 y [M+CH₃CN]⁺ 463.

De forma análoga se preparó con cloruro de {{{(1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil}oxi}acetilo (disponible en Sigma-Aldrich):

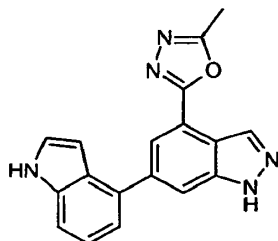
Ejemplo Número	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
35	Intermedio 37 6-Bromo-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-4-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-1 <i>H</i> -indazol/6-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-1 <i>H</i> -indazol (aprox. 1:1)		1,42	470	6-(1 <i>H</i> -indo-4-il)-4-[5-({[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-2-(1-metil) ciclohexil]oxi} metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1 <i>H</i> -indazol

Ejemplo 36**{5-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol**

- 5 Se pusieron 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (25 mg, 0,051 mmol), ciclohexilmetanol (17,48 mg, 0,153 mmol) y carbonato potásico (21,16 mg, 0,153 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) y la mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. Se añadió más cantidad de ciclohexilmetanol (17,48 mg, 0,153 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 20 min seguido de 110 °C durante 20 min más. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg).
- 10 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,77 min, MH+ 332.

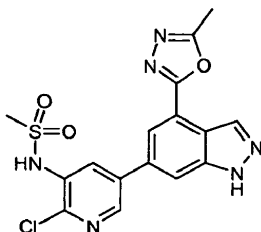
Ejemplo 37**6-(1H-Indol-4-il)-4-{5-[(metiloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1H-indazol**

- 15 Se puso 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (25 mg, 0,051 mmol) en metanol (1,5 ml, 37,1 mmol) y se añadió carbonato potásico (7,05 mg, 0,051 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 110 °C durante 20 min. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 mg).
- 20 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,91 min, MH+ 346 y [M+CH₃CN]⁺ 387.

Ejemplo 38**6-(1H-Indol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol**

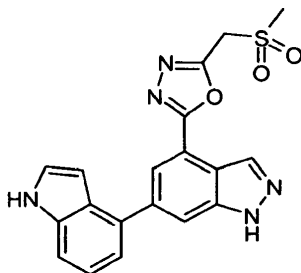
- 25 Se disolvió 6-bromo-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol (70 mg, 0,162 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (47,1 mg, 0,194 mmol, disponible en Frontier Scientific Europe), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (5,91 mg, 8,08 μmol), agua (0,8 ml) y bicarbonato sódico acuoso 2 M (0,242 ml, 0,485 mmol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 150 °C durante 15 min. La solución se cargó sobre un cartucho de sílice (0,5 g) y se eluyó con metanol. El eluyente se concentró, el residuo se disolvió en metanol y absorbió sobre Florisil. Éste se puso en la parte superior de un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 25-50 %/ciclohexano. Las fracciones apropiadas se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (27 mg).
- 30 CLEM (Procedimiento B): Tr 2,22 min, MH+ 316.

Ejemplo 39

***N*-{2-Cloro-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida**

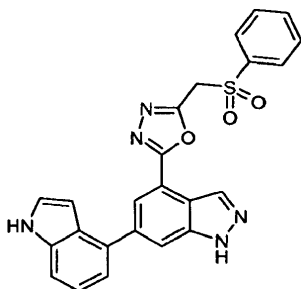
Se pusieron *N*-(2-cloro-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida (16 mg, 0,029 mmol) e hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,0 mmol) en isopropanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre agua (5 ml) y diclorometano (5 ml). El producto acuoso se acidificó a ~pH 1 con cloruro ácido 2 M y después se extrajo con diclorometano (20 ml). La fase orgánica se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,76 min, MH⁺ 405 y [M+CH₃CN]⁺ 446.

Ejemplo 40**6-(1*H*-Indol-4-il)-4-[5-[(metilsulfonyl)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol**

Se calentaron 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (50 mg, 0,102 mmol) y metanosulfinato de sódico (10,42 mg, 0,102 mmol) en etanol (0,8 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min y después a 150 °C durante 30 min seguido de 150 °C durante 30 min más. Se añadió más cantidad de metanosulfinato sódico (10,42 mg, 0,102 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 30 min más. El disolvente se retiró y el sólido de color beige resultante se trató con isopropanol (1 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (1,003 ml, 2,006 mmol) y se agitó a 20 °C durante 20 h. La mezcla se neutralizó con cloruro ácido acuoso 2 M, se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente con isopropanol (2 ml). El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml) y se agitó vigorosamente. La fase acuosa se retiró por pipeteo, después la solución heterogénea se trató con metanol (5 ml), se absorbió sobre Florisil y los disolventes se eliminaron. El Florisil se puso en la parte superior de un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con metanol al 0-3 %/diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando un sólido de color beige, 16 mg. La purificación adicional por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,79 min, [M-H]⁻ 392.

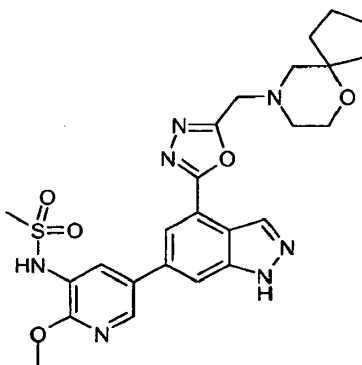
Ejemplo 41**6-(1*H*-Indol-4-il)-4-[5-[(fenilsulfonyl)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol**

Se calentaron 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (60 mg, 0,110 mmol) y bencenosulfonato sódico dihidrato (33,1 mg, 0,165 mmol, disponible en TCI Europe) en etanol (0,8 ml) en irradiación de microondas a 100 °C durante 30 min y después a 150 °C durante 20 min. La mezcla se trató con

- diclorometano (3 ml) y metanol (3 ml) y se absorbió sobre Florisil. Éste se puso en una parte superior de un cartucho de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano y después metanol al 0-20 %/acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron, dando un sólido de color amarillo, 33 mg. El sólido se trató con isopropanol (1 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (0,999 ml, 1,998 mmol) y se agitó a 20 °C durante 22 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2 M, se fundió a sequedad y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas. La fracción apropiada se evaporó y después se retiró por destilación azeotrópica con metanol, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg). CLEM (Procedimiento A): Tr 0,95 min, MH+ 456.

Ejemplo 42

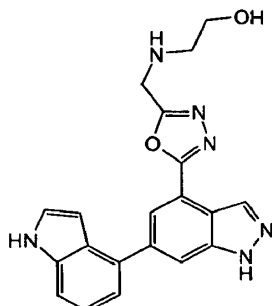
- 10 **N-(2-(Metiloxi)-5-{4-[5-(6-oxa-9-azaespiro[4,5]dec-9-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida**



- A una solución de 9-({5-[6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano (74 mg, 0,133 mmol) en 1,4 dioxano (2,5 ml) y agua (1 ml) se le añadieron N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (47,8 mg, 0,146 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (19,39 mg, 0,027 mmol) y fosfato potásico tribásico (84 mg, 0,398 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El compuesto protegido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico (1 ml, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml) y se separó con una frita hidrófoba. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa. La fracción apropiada se fundió en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71,5 mg). CLEM (Procedimiento A): Tr 0,82 min, MH+ 540.

Ejemplo 43

2-[(5-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]amino]etanol



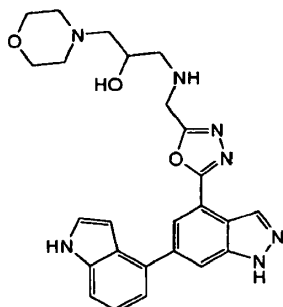
- 30 Se trató 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (100 mg, 0,184 mmol) en acetonitrilo (2 ml) con 2-aminoetanol (0,055 ml, 0,918 mmol) y se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. El sobrenadante de acetonitrilo se retiró por pipeteo, y el sólido se lavó con más cantidad de acetonitrilo (5 ml). El sólido se disolvió en metanol y DMSO (1:1, 3 ml) y se cargó sobre un cartucho SCX de 2 g. El metanol se eluyó, y después amoniaco 2 M en etanol. Las fracciones básicas se fundieron a sequedad, dando un sólido de color pardo.
- 35 El intermedio completamente protegido se trató con isopropanol (1,000 ml) seguido de hidróxido sódico acuoso 2 M (1,001 ml, 2,002 mmol) y se agitó durante 20 h a 20 °C. La solución se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M y después se fundió a sequedad, dando un sólido de color pardo. Éste se transfirió en un vial

pequeño, se trató con DMSO/MeOH (1:1, 1 ml), después se filtró y se purificó en MDAP (Procedimiento E). La fracción apropiada se fundió a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (10 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,57 min, MH+ 375.

5 Ejemplo 44

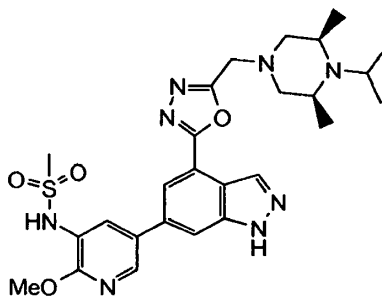
1-[(5-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]amino]-3-(4-morfolinil)-2-propanol



Se trató 4-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (100 mg, 0,184 mmol) en acetoneitrilo (2 ml) con 1-amino-3-(4-morfolinil)-2-propanol (147 mg, 0,918 mmol, disponible en Enamina Ltd) y se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La solución se retiró por pipeteo, después el sólido se disolvió en DMSO (ml) y se cargó sobre un cartucho SCX de 5 g. El metanol se eluyó, y después amoniaco 2 M en etanol. Las fracciones básicas se fundieron a sequedad. El intermedio totalmente protegido se trató con isopropanol (1,000 ml) seguido de hidróxido sódico acuoso 2 M (1,001 ml, 2,002 mmol) y se agitó durante 20 h a 20 °C. La solución se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M y después se fundió a sequedad, dando un sólido de color pardo. El material se purificó MDAP (Procedimiento E). La fracción apropiada se fundió a sequedad, dando el compuesto del título en forma de una película de color pardo (27 mg). CLEM (Procedimiento B): Tr 1,96 min, MH+ 474.

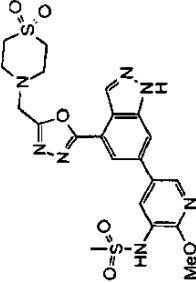
Ejemplo 45

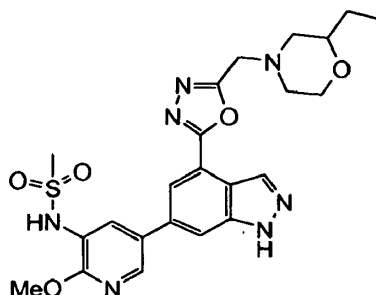
N-[5-[4-(5-[(3R,5S)-3,5-Dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida



Se añadieron 6-bromo-4-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (172 mg, 0,300 mmol), N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (108 mg, 0,330 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (43,9 mg, 0,060 mmol) y fosfato potásico tribásico (191 mg, 0,900 mmol) en un vial para microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,25 ml). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El compuesto protegido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico (1 ml, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml) y se separó con una frita hidrófoba. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo en bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP a pH elevado (Procedimiento E). La fracción apropiada se fundió a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg). CLEM (Procedimiento A): Tr 0,76 min, MH+ 555.

Los compuestos enumerados a continuación se sintetizaron usando el procedimiento general anterior:

Ejemplo Número	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
46	preparado con 6-bromo-4-{5-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1H-indazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol		0,82	534	N-[5-(4-{5-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1H-indazol-6-il)-2-(metilox)-3-piridinil]metanosulfonamida

Ejemplo 47**N-[5-(4-{5-[(2-Etil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida**

5

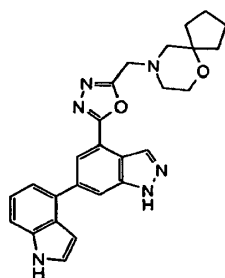
Se añadieron 6-bromo-4-{5-[(2-etil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (170 mg, 0,319 mmol), N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (115 mg, 0,351 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (46,7 mg, 0,064 mmol) y fosfato potásico tribásico (203 mg, 0,958 mmol) en un vial para microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El compuesto protegido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico (1 ml, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml) y se separó con una frita hidrófoba. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo en bruto se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa. La fracción apropiada se fundió en una atmósfera de nitrógeno, dando un sólido de color amarillo. El sólido se purificó adicionalmente por MDAP a alto pH (Procedimiento E) y la fracción apropiada se fundió en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,90 min, MH+ 514.

10

15

20

Ejemplo 48**9-({5-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano**

25

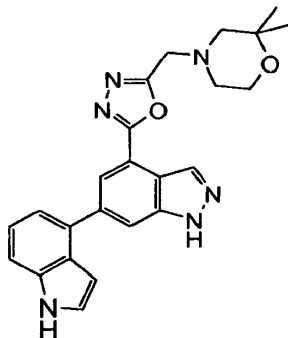
30

35

A una solución de 9-({5-[6-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano (100 mg, 0,179 mmol) en 1,4 dioxano (2,5 ml) y agua (0,25 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (56,6 mg, 0,233 mmol, disponible en Frontier Scientific Europe), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (26,2 mg, 0,036 mmol) y fosfato potásico tribásico (114 mg, 0,537 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa. Las fracciones apropiadas se fundieron en una atmósfera de nitrógeno, dando un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico (1 ml, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml) y se separó con una frita hidrófoba. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se liofilizó en 1,4-dioxano/agua (1:1, 2 ml) durante una noche, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (21 mg).

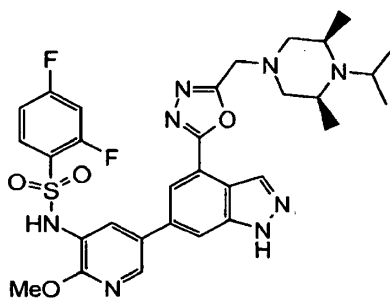
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,93 min, MH+ 455.

Ejemplo 49

4-{5-[(2,2-Dimetil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol

A una solución de 6-bromo-4-{5-[(2,2-dimetil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (176 mg, 0,298 mmol) en dioxano (2,5 ml) y agua (0,25 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (102 mg, 0,420 mmol, disponible en Frontier Scientific Europe), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (43,5 mg, 0,060 mmol) y fosfato potásico tribásico (198 mg, 0,933 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El residuo en bruto se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masa. Las fracciones que contenían el producto se fundieron en una atmósfera de nitrógeno, dando un sólido de color amarillo. El compuesto protegido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico (1 ml, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml) y se separó con una frita hidrófoba. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando un sólido de color pardo (31 mg) que se disolvió en DMSO (750 µl) y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. La fracción apropiada se fundió en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (2,4 mg).

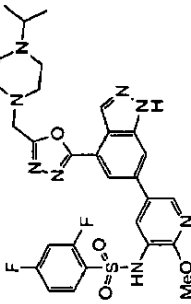
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,86 min, MH+ 429.

Ejemplo 50**N-[5-[4-(5-[(3R,5S)-3,5-Dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida**

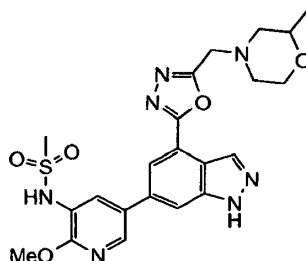
Se añadieron 6-bromo-4-(5-[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (172 mg, 0,300 mmol), 2,4-difluoro-N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida (128 mg, 0,300 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (43,9 mg, 0,060 mmol) y fosfato potásico tribásico (191 mg, 0,900 mmol) en un vial para microondas y se disolvieron en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,25 ml). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El compuesto protegido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico (1 ml, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml) y se separó con una frita hidrófoba. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas. La fracción apropiada se fundió en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,9 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,65 min, MH+ 653.

Los compuestos enumerados a continuación se sintetizaron usando el procedimiento general anterior:

Ejemplo Número	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
51	6-bromo-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(fenisulfonil)-1H-indazol		0,62	625	2,4-difluoro-N-[5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida

Ejemplo 52

N-[5-(4-{5-[(2-Metil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida

5 Se disolvió 6-bromo-4-{5-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (269 mg, 0,519 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mitad de esta solución madre se cargó en un recipiente de reacción. Se añadieron N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (110 mg, 0,335 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (38 mg, 0,052 mmol), fosfato potásico tribásico (165 mg, 0,779 mmol) y agua (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min, después a 100 °C durante 40 min y por último a 100 °C durante 20 min. Se añadió más cantidad de N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (34,1 mg, 0,104 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (7,59 mg, 10,38 µmol) y fosfato potásico tribásico (33,0 mg, 0,156 mmol) y la mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa como se indica a continuación:

Relleno de columna	Waters Sunfire c18
Tamaño de partícula de columna	5,0 µm
Dimensiones de columna	100 x 19 mm DI
Disolvente A	ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua
Disolvente B	MeCN + ácido fórmico al 0,1 % v/v
Temperatura	ambiente
Caudal	20 ml/min
Volumen de inyección	500 µl
Vehículo de Inyección	1:1 de DMSO/MeCN
Detección UV	Matriz de diodos 210-400 nm (promedio)
Detección EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, 100-1000 amu, modo centroide
Función de exploración por EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, modo centroide

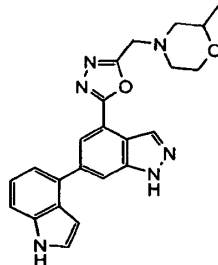
Tiempo (min)	% de A	% de B	Caudal (ml/min)
0	65	35	20
1	65	35	20
15	65	35	20
15,5	100	0	20
18	100	0	20
18,5	65	35	20
20	65	35	20

20 La fracción apropiada se fundió a sequedad. Se añadió 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (2 ml) y se separó con una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó a sequedad en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (27 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,63 min, MH+ 500.

Ejemplo 53

6-(1H-Indol-4-il)-4-{5-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1H-indazol



- 5 Se disolvió 6-bromo-4-{5-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (269 mg, 0,519 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mitad de esta solución madre se cargó en un recipiente de reacción. Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (82 mg, 0,337 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (38 mg, 0,052 mmol), fosfato potásico tribásico (165 mg, 0,779 mmol) y agua (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se
- 10 pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El residuo en bruto se purificó usando HPLC preparativa como se indica a continuación:

Relleno de columna	Waters Sunfire C18
Tamaño de partícula de columna	5,0 µm
Dimensiones de columna	100 x 19 mm DI
Disolvente A	ácido fórmico al 0,1 % v/v en agua
Disolvente B	MeCN + ácido fórmico al 0,1 % v/v
Temperatura	ambiente
Caudal	20 ml/min
Volumen de inyección	200 µl
Vehículo de Inyección	1:1 de DMSO/MeCN
Detección UV	Matriz de diodos 210-400 nm (promedio)
Detección EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, 100-1000 amu, modo centroide
Función de exploración por EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, modo centroide

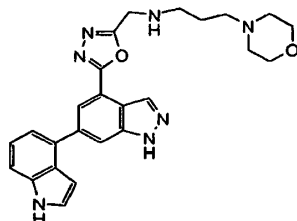
Tiempo (min)	% de A	% de B	Caudal (ml/min)
0	60	40	20
1	60	40	20
25	60	40	20
25,5	100	0	20
27	100	0	20
27,5	60	40	20
30	60	40	20

- 15 Las fracciones apropiadas se secaron. Se añadió 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (2 ml), separando las fases con una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo se recogió de nuevo en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio, la fase orgánica se separó
- 20 con una frita hidrófoba y el disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (18 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr 0,75 min, MH+ 415.

Ejemplo 54

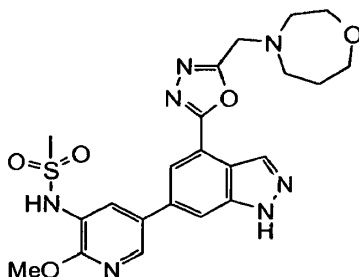
N-({5-[6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-3-(4-morfolinil)-1-propanamina



- 5 A una solución de NN-[[5-(6-bromo-1H-indazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-3-(4-morfolinil)-1-propanamina (100 mg, 0,237 mmol) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (57,7 mg, 0,237 mmol, disponible en Frontier Scientific Europe), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (34,7 mg, 0,047 mmol) y fosfato potásico tribásico (151 mg, 0,712 mmol). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 min, 120 °C durante 20 min y finalmente a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM y agua, la fase orgánica se separó con una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una atmósfera de nitrógeno, dando un aceite de color pardo (75 mg). El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas y la fracción apropiada se fundió en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de una goma incolora (109 mg).
- 15 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,43 min, 458.

Ejemplo 55

N-(2-(Metiloxi)-5-{4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida

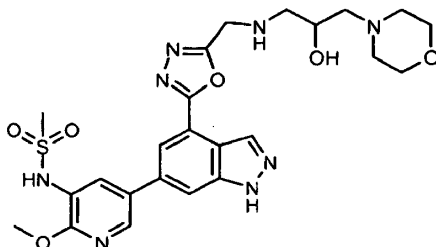


- 20 A una solución de N-(2-(metiloxi)-5-{1-(fenilsulfonil)-4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il}-3-piridinil)metanosulfonamida (50 mg, 0,078 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,000 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (2 ml), separando las fases con una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó a sequedad en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (35 mg).
- 25 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,51 min, MH+ 500.

El compuesto enumerado a continuación se sintetizó usando el procedimiento general anterior:

Ejemplo Número	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
56	6-(1H-indol-4-il)-1-(fenilsulfonil)-4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol		0,58	415	6-(1 H-indol-4-il)-4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol

Ejemplo 57

N-[5-{4-[5-([2-Hidroxi-3-(4-morfolinil)propil]amino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida

- 5 Se añadieron 1-([5-[6-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)amino)-3-(4-morfolinil)-2-propanol (100 mg, 0,346 mmol), N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (81 mg, 0,247 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (25,35 mg, 0,0345 mmol) y fosfato potásico tribásico (110,5 mg, 0,5195 mmol) a una mezcla de 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,25 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 80 °C durante 30 min y después a 100 °C durante 10 min. Después, la mezcla se pasó a través de un cartucho SPE de sílice de 1 g, lavando con MeOH. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separó por una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó de nuevo en una corriente de nitrógeno. El compuesto protegido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) e hidróxido sódico (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se neutralizó con la adición de HCl 2 M, se disolvió en DMSO, se filtró a través de un tubo de filtro y se purificó por MDAP a pH alto (Procedimiento E). Las fracciones apropiadas y los residuos se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de DMSO/agua y se purificó por HPLC preparativa usando el siguiente procedimiento:

Relleno de columna	Waters Atlantis
Tamaño de partícula de columna	5,0 µm
Dimensiones de columna	100 x 19 mm DI
Disolvente A	TFA al 0,1 % v/v en agua
Disolvente B	MeOH + TFA al 0,1 % v/v
Temperatura	ambiente
Caudal	20 ml/min
Volumen de inyección	500 µl
Detección UV	Matriz de diodos 210-400 nm (promedio)
Detección EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, 100-1000 amu, modo centroide
Función de exploración por EM	Electropulverización, intercambio +ve/-ve, modo centroide

Tiempo (min)	% de A	% de B	Caudal (ml/min)
0	75	25	20
1	75	25	20
25	25	75	20
26	1	99	20
28,5	1	99	20
29	75	25	20
30	75	25	20

- 20 El residuo en bruto se recogió y se purificó de nuevo usando un procedimiento similar pero usando MeCN al 10-30 %/TFA y el siguiente gradiente.

ES 2 542 551 T3

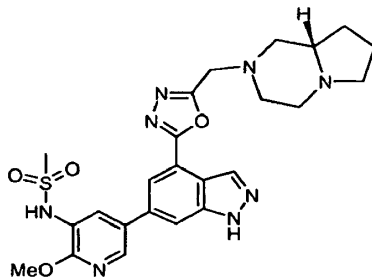
Tiempo (min)	% de A	% de B	Caudal (ml/min)
0	90	10	
1	90	10	20
25	70	30	20
26	1	99	20
28,5	1	99	20
29	90	10	20
30	90	10	20

Las fracciones apropiadas se secaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (12 mg).

- 5 CLEM (Procedimiento A): 0,40 min, MH+ 559.

El compuesto enumerado a continuación se sintetizó usando el procedimiento general anterior:

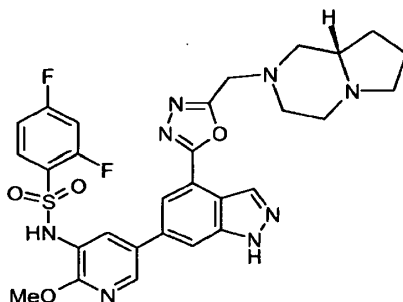
Ejemplo Numero	Material de Partida	Estructura	Tr min	MH+	Nombre
58	2,4-difluoro-N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida		0,54	657	2,4-difluoro-N-[5-(4-[15-({[2-hidroxi-3-(4-morfolinil)propil]amino)m etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida

Ejemplo 59**N-[5-(4-{5-[(8aS)-Hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida**

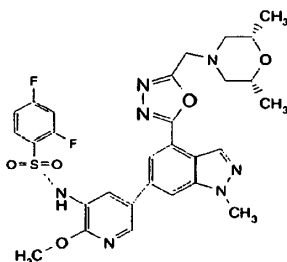
- 5 Se disolvió N-[5-[4-{5-[(8aS)-Hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (95 mg, 0,143 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió hidróxido sódico (1 ml, 0,143 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se secó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml).
 10 La fase orgánica se separó, se secó pasando a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío, dando un aceite de color naranja. Éste se trituró con ciclohexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (26 mg).
 CLEM (K4101903-1). Tr 0,49 min, MH+ 525.

Ejemplo 60

- 15 **2,4-Difluoro-N-[5-(4-{5-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]benzenosulfonamida**



- Se disolvió 2,4-difluoro-N-[5-[4-{5-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]benzenosulfonamida (84 mg, 0,110 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió hidróxido sódico (1 ml, 0,110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se secó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y cloruro de amonio saturado (2 ml). La fase orgánica se separó, se secó pasando a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío, dando una goma de color pardo. Ésta se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP de pH alto (Procedimiento E, realización extendida). La fracción que contenía producto se secó en una atmósfera de nitrógeno,
 20 dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (2,4 mg).
 25 CLEM (Procedimiento A): Tr 0,63 min, MH+ 623.

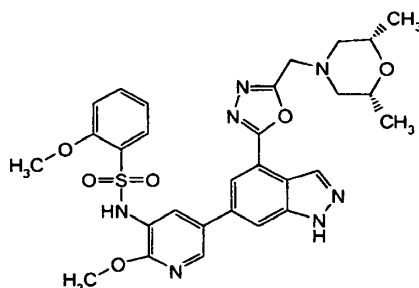
Ejemplo 61**N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida**

- 30 Se disolvió 5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-

piridinamina (130 mg, 0,289 mmol) en cloroformo (3 ml) y después se añadió cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0,058 ml, 0,434 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió piridina (0,094 ml, 1,157 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 18 h. El disolvente se fundió en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h, dando un aceite de color pardo. La mitad del material se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de MeOH al 0-25 %/DCM durante 20 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró, dando un aceite de color pardo que se trituró en éter. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando un sólido de color naranja. Este sólido se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando un sólido de color blanco (5 mg). La otra mitad del material en bruto se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas y las fracciones apropiadas se combinaron, y el disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando un sólido de color blanco (25 mg). Los dos extractos se combinaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,99 min, MH+ 626.

Ejemplo 62

N-[5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(metiloxi)benzenosulfonamida



Se disolvió 5-[4-(5-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinamina (150 mg, 0,254 mmol) en cloroformo (3 ml) y después se añadió cloruro de 2-(metiloxi)benzenosulfonilo (79 mg, 0,382 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió piridina (0,082 ml, 1,018 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El compuesto se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) e hidróxido sódico 2 M (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 con HCl 2 M, y después el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El sólido se disolvió en DMSO, después se filtró a través de un tubo de filtro y se purificó por HPLC preparativa automatizada dirigida a masas. El disolvente se retiró en una atmósfera de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr 0,88 min, MH+ 606.

Datos biológicos

PI3K alfa Ensayos beta, delta y gamma

Principio de ensayo

La lectura del ensayo explota la unión específica y de alta afinidad de PIP3 a un dominio de homología con pleckstrina (PH) aislado en la generación de una señal. Brevemente, el producto de PIP3 se detecta mediante el 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, biotina-PIP3 y estreptavidina-APC. La excitación del Eu da lugar a una transferencia de energía a APC y una emisión de fluorescencia sensibilizada a 665 nm. PIP3 formado por actividad de PI3 cinasa compite por el sitio de unión en el dominio PH, dando como resultado una pérdida de transferencia de energía y una disminución de la señal.

Protocolo de ensayo

Los compuestos sólidos se siembran típicamente con 0,1 µl de DMSO al 100 % en todos los pocillos (excepto en las columnas 6 y 18) de una placa Greiner de 384 pocillos de fondo en V y bajo volumen. Los compuestos se diluyen en serie (4 veces en DMSO al 100 %) por toda la placa desde la columna 1 hasta la columna 12 y de la columna 13 a la columna 24 y se dejan las columnas 6 y 18 solo con DMSO para dar 11 concentraciones para cada compuesto de ensayo.

Los ensayos se ejecutan usando kits de PI3 cinasas de Millipore (Nº de Cat 33-001).

El kit de ensayo consiste en lo siguiente:

- 4 x tampón de reacción de PI3K (Contiene 200 mM de Hepes pH 7, NaCl 600 mM, MgCl₂ 40 mM, <1 % de colato (p/v), <1 % de chaps (p/v), azida de sodio al 0,05 % (p/v))

- PIP2 (1 mM)
- 3 x Biotina PIP3 (50 µM)
- Mezcla de Detección C (Contiene KF 267 mM)
- mezcla de Detección A (Contiene estreptavidina-APC 60 µg/ml)
- 5 • Mezcla de Detección B (Contiene 36 µg/ml de europio-anti-GST(Anti-GST-K) y 90 µg/ml de GST-GRP1-dominio PH y DTT 1 mM)
- Solución de parada (Contiene EDTA 150 mM)

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

- 10 Se añaden manualmente 3 µl de solución de enzima 2 X a todos los pocillos, salvo a la columna 18. Se preincuba con compuestos durante 15 minutos.

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

- 15 Se deja la placa durante 1 hora (cubierta protegida de la luz) (en el caso de Gamma solo se necesita una incubación de 50 min).

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

Se deja la placa durante 1 hora (cubierta protegida de la luz).

El ensayo se lee en el dispositivo BMG Rubystar y la proporción de los datos se utiliza para calcular 11 curvas de puntos.

- 20 NB. La solución de sustrato (concentraciones) difiere con cada isoforma (véase más adelante).

Alfa

Solución de sustrato 2 x que contiene ATP 500 µM, PIP2 16 µM y biotina-PIP3 3 X 0,030 µM.

Beta

Solución de sustrato 2 x que contiene ATP 800 µM, PIP2 16 µM y biotina-PIP3 3 X 0,030 µM.

- 25 **Delta**

Solución de sustrato 2 x que contiene ATP 160 µM, PIP2 10 µM y biotina-PIP3 3 X 0,030 µM.

Gamma

Solución de sustrato 2 x que contiene ATP 30 µM, PIP2 16 µM y biotina-PIP3 3 X 0,030 µM.

Procedimiento de análisis

- 30 Los datos se procesaron mediante el algoritmo de ajuste de curva logístico de 4 parámetros XC50 en Activity Base.

Se normaliza a un % de inhibición entre los controles altos y bajos (0 % y 100 % de inhibición, respectivamente).

Ajuste de módulo primario: Varían la pendiente y las asíntotas mínimas y máximas.

Ajustes de módulo secundario: (1) Se fija la asíntota mínima, (2) Se fija la asíntota máxima, (3) Se fijan las asíntotas mínimas y máximas.

- 35 QC de ajuste de curva: pXC50 95 % proporción CL > 10.

-20 < asíntota mínima < 20.

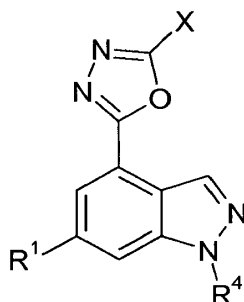
80 < asíntota máxima < 120.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 62 se ensayaron en uno o más de los ensayos de PI3K alfa, beta, delta y/o gamma anteriores o en ensayos similares y se descubrió que tenían un pCl₅₀ medio de 5 o más.

- 40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (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 entre oxígeno y nitrógeno, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CN o -NHSO₂R⁵, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷;
- 10 X es -CH₂NR²R³, alquilo C₁₋₆, -CH₂fenilo, -(CH₂)_nOR¹⁰, -CH₂SO₂R¹¹ o -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆; R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros en los que el heterociclilo de 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo adicional de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_mNR⁸R⁹, fenilo opcionalmente sustituido con halo, y heteroarilo de 6 miembros en el que el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno,
- 15 un heterociclilo puenteado de 7 miembros en el que el heterociclilo puenteado de 7 miembros contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, o un heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros en el que el heterociclilo espiro bicíclico de 10 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, o
- 20 R² es hidrógeno y R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR¹² y -NR¹³R¹⁴;
- R⁴ es hidrógeno o metilo;
- 25 cada uno de R⁶, R¹² y R¹⁵ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- cada uno de R⁵ y R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₆ o fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -OR¹⁵;
- R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- 30 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_qfenilo o cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;
- R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o fenilo;
- R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- 35 cada uno de m, p y q es independientemente 0, 1 o 2; y n es 1 o 2;
- o una sal del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo.
- 40 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal del mismo, en el que X es -CH₂NR²R³.
- 45 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal del mismo, en el que

R⁴ es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

- 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
N-(2-cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
 5 4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 4-(5-[[4,4-dimetil-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(2-metilpropil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 10 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-1-piperidinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 4-(5-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[1*R*,4*R*)-1,4,5-trimetil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[2-(1-pirrolidinilmetil)-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
 15 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-1-piperidinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 4-(5-[[1*S*,4*S*)-1,4-dimetil-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 4-(5-[[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)octahidro-2*H*-1,4-benzoxazina;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[2-(2-metilpropil)-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 20 *N*-(2-cloro-5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
N-(2-cloro-5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
N-(2-cloro-5-[4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
 25 *N*-(5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
N-(5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
 4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-1*H*-indazol;
 30 6-(1*H*-indol-4-il)-1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
N-(5-[1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
N-(5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
 35 *N*-(5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
N-(5-[4-(5-[[2,2-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
 40 4-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 4-[5-(ciclohexilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(fenilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[2-(metiloxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[fenilmetil]oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
 45 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[[1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]oxi]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
 {5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metanol;
 6-(1*H*-Indol-4-il)-4-[5-[(metiloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol;
N-(2-cloro-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
 50 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[(metilsulfonil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-[(fenilsulfonil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol;
N-(2-(metiloxi)-5-[4-[5-(6-oxa-9-azaespiro[4,5]dec-9-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-3-piridinil)metanosulfonamida;
 2-[[{5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil]amino]etanol;
 55 1-[[{5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil]amino]-3-(4-morfolinil)-2-propanol;
N-(5-[4-(5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
N-(5-[4-(5-[(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
 60 *N*-(5-[4-(5-[[2-etil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil)metanosulfonamida;
 9-[[5-[6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decano;
 4-(5-[[2,2-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
N-(5-[4-(5-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-

- 3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 N-[5-(4-[5-[[2-metil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 6-(1H-indol-4-il)-4-[5-[[2-metil-4-morfolinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
 N-([5-[6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)-3-(4-morfolinil)-1-propanamina;
 N-(2-(metiloxi)-5-[4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-3-piridinil]metanosulfonamida;
 6-(1H-indol-4-il)-4-[5-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol;
 N-[5-[4-[5-[[2-hidroxi-3-(4-morfolinil)propil]amino]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[5-[4-[5-[[2-hidroxi-3-(4-morfolinil)propil]amino]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 N-[5-(4-[5-[[8aS]-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 2,4-difluoro-N-[5-(4-[5-[[8aS]-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilmetil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida; o una sal del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
- 4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol;
 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol;
 N-[5-[4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 N-[5-[1-metil-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 N-[5-[4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-metil-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida; o una sal del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. Un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.
11. Un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa.
12. Uso de un compuesto, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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 inadecuada de PI3 cinasa.
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa es una enfermedad respiratoria, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, una enfermedad cardiovascular, una neoplasia hematológica, fibrosis quística, una enfermedad neurodegenerativa, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedad renal, agregación plaquetaria, cáncer, motilidad del esperma, rechazo de trasplantes, rechazo de injerto, lesión pulmonar o dolor.
14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa es asma.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3 cinasa es EPOC.