

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 339**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2009 E 09757568 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2280946**

54 Título: **Derivados de 4-carboxamida indazol útiles como inhibidores de PI3-quinasas**

30 Prioridad:

05.06.2008 US 58978 P
09.03.2009 US 158423 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BALDWIN, IAN ROBERT;
DOWN, KENNETH DAVID;
FAULDER, PAUL;
GAINES, SIMON;
HAMBLIN, JULIE NICOLE;
JONES, KATHERINE LOUISE;
LE, JOELLE;
LUNNISS, CHRISTOPHER JAMES;
PARR, NIGEL JAMES;
RITCHIE, TIMOTHY JOHN;
SMETHURST, CHRISTIAN ALAN PAUL y
WASHIO, YOSHIKI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 566 339 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-carboxamida indazol útiles como inhibidores de PI3-quinasas

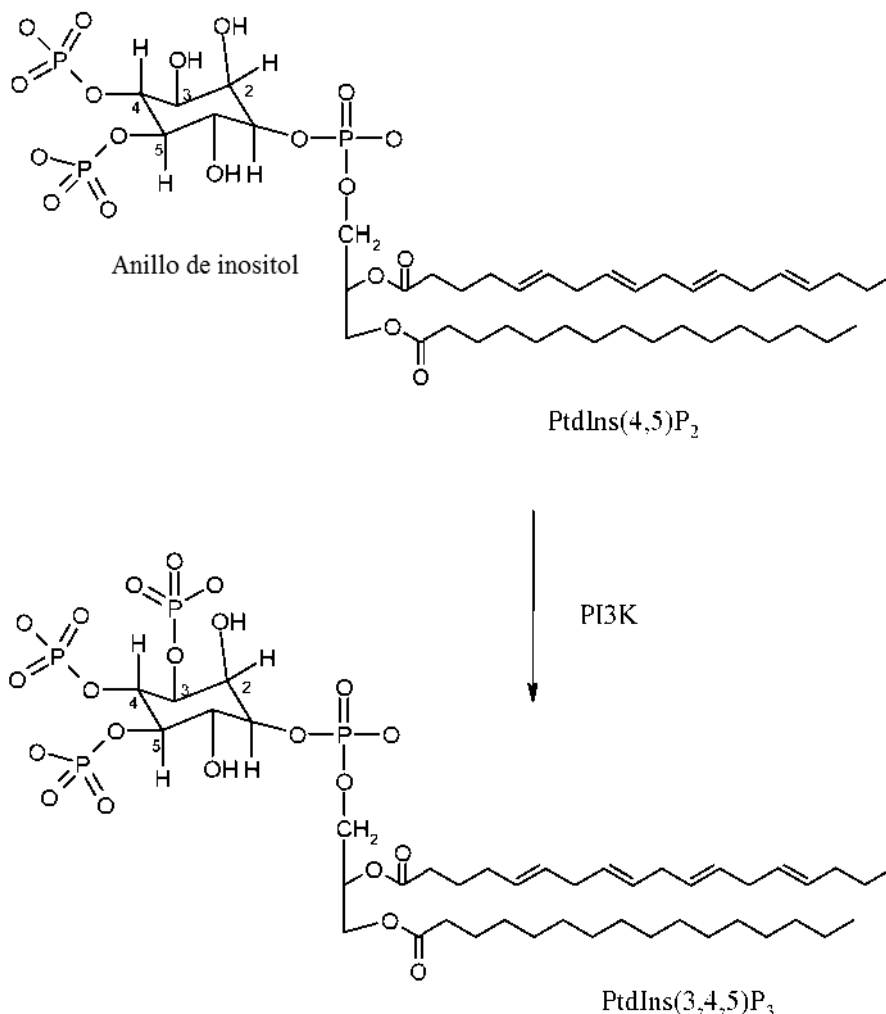
Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos nuevos que son inhibidores de la actividad o función de la familia de fosfoinositida 3'OH quinasa (en lo sucesivo en el presente documento PI3-quinasas), a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y al uso de los compuestos o de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Más específicamente, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o función, por ejemplo, de PI3K δ , PI3K α , PI3K β y/o PI3K γ . Los compuestos que son inhibidores de la actividad o función de PI3-quinasas puede ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como enfermedades respiratorias, entre la que se incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares incluyendo trombosis y aterosclerosis; tumores malignos hematológicos; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades de riñón; agregación de plaquetas; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dorsalgia, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

Antecedentes de la invención

Las membranas celulares representan un gran almacén de segundos mensajeros que pueden enrolarse en una diversidad de rutas de transducción de señal. En relación con la función y la regulación de enzimas efectoras en rutas de señalización de fosfolípidos, las PI3-quinasas de clase I (por ejemplo PO3Kdelta) generan segundos mensajeros de los grupos de fosfolípidos de membrana. Las PI3K de clase I convierten el fosfolípido de membrana PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃, que actúa 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 por fosfatasas 5'-específicas y 3'-específicas. Por lo tanto, la actividad enzimática de PI3K da como resultado directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinositida que actúan como segundos mensajeros en 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 secuencias, estructura, compañeros de unión, modo de activación y preferencia de sustrato. *In vitro*, las PI3K de clase I pueden fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P), y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI(4,5)P₂) para producir fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PI(3,4)P₂), y fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PI(3,4,5)P₃), respectivamente. Las PI3K de clase II pueden fosforilar PI y PI4P. Las PI3K de clase III pueden fosforilar solamente PI (Vanhaesebroeck y col. (1997), anteriormente; Vanhaesebroeck y col., Exp. Cell Res. 253 (1) p. 239-54 (1999); y Leslie y col. (2001), anteriormente).

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

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

Como se ilustra en el Esquema A anterior, las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) fosforilan el 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 mensajeros secundarios para una diversidad de rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenamiento citoesquelético, cambios de la forma celular, tráfico de vesículas y ruta metabólica (Katso y col. (2001), anteriormente; y Mol. Med. Today 6 (9) p. 347-57 (2000) por Stein y col.).

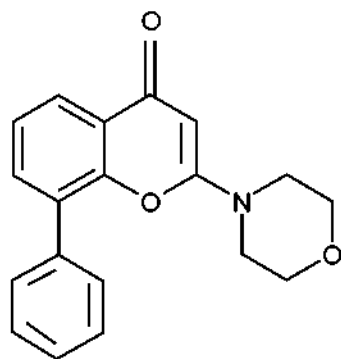
La actividad de PI3-quinasas responsables de generar estos productos de señalización fosforilados se identificó originalmente como asociada con oncoproteínas víricas y tirosina quinasa receptoras de factor de crecimiento que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo 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-quinasas de clase I (por ejemplo isoforma PI3Kδ de clase IA) son enzimas quinasa de doble especificidad, lo que significa que presentan actividad tanto lípido quinasa (fosforilación de fosfoinositidas) como proteína quinasa, y son capaces de fosforilar otra proteína como sustrato, 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 desempeñan un papel esencial incluyen supresión de apoptosis, reorganización del esqueleto de actina, crecimiento de miocitos cardíacos, estimulación de glucógeno sintasa por insulina, sensibilización de neutrófilos mediada por TNFα y generación de superóxido, y migración y adhesión de leucocitos a células endoteliales.

Se cree que la activación de la PI3-quinasa está implicada en una amplia serie de respuestas celulares incluyendo crecimiento celular, diferenciación y apoptosis. (Parker, Current Biology, 5 (6) p. 577-79 (1995); y Yao y col. Science 267 (5206) p. 2003-06 (1995)). Parece que PI3-quinasa está implicada en varios aspectos de la activación de leucocitos. Se ha mostrado que una PI3-quinasa asociada con p85 se asocia físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una molécula coestimulante importante para la activación de linfocitos T en respuesta a un antígeno (Pages y col. Nature 369 p. 327-29 (1994); y Rudd, Immunity 4 p. 527-34 (1996)). La activación de

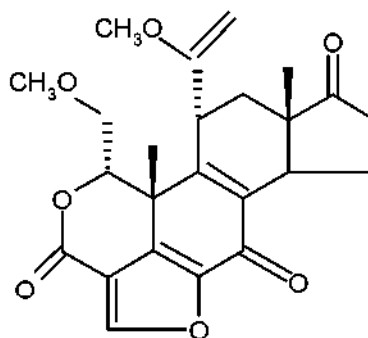
linfocitos T mediante CD28 reduce el umbral de activación por antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están ligados a aumentos en la transcripción de varios genes incluyendo interleucina 2 (IL2), un factor de crecimiento de linfocitos T importante (Fraser y col. *Science* 251 (4991) p. 313-16 (1991)).

PI3K γ se ha identificado como un mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad 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 transmite señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados a G(i) y es central para la función de mastocitos, estímulos en el contexto de leucocitos, inmunologías 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; y *Curr. Opin. Cell Biol.* 14 (2) p. 203-13 (2002) por Stephens y col.).

Inhibidores específicos contra miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas inestimables para descifrar las funciones de cada enzima. Se han usado ampliamente dos compuestos, LY294002 y wortmanina (en lo sucesivo en el presente documento), como inhibidores de PI3-quinasa. Estos compuestos son inhibidores de PI3K no específicos, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de PI3-quinasas de clase I. por ejemplo, los valores de Cl_{50} de wortmanina contra cada una de las diversas PI3-quinasas de clase I está en el intervalo de 1-10 nM. De forma similar, los valores de Cl_{50} para LY294002 contra cada una de estas PI3-quinasas es de aproximadamente 15-20 μ M (Fruman y col. *Ann. Rev. Biochem.* 67 p. 481-507 (1998)), también 5-10 microM en proteína quinasa CK2 y algo de actividad inhibitora en fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de forma irreversible la actividad PI3K uniéndose colaventemente con el dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K por 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 (3, 4, 5) P_3 . Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio implicado en la destrucción de neutrófilos de microorganismos invasivos. El tratamiento de 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, muestran que la actividad PI3K en células de linaje hematopoyético, particularmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias no de memoria asociadas con inflamación aguda y crónica.



LY294002



WORTMANINA

Basándose en estudios usando wortmanina, hay pruebas de que también se requiere función de PI3-quinasa para algunos aspectos de señalización de leucocitos mediante receptores acoplados a proteína G. (Thelen y col. (1994), anteriormente). Además, se ha mostrado que wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.

Se entiende bien ahora que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo mediante crecimiento y proliferación celulares aumentados o aumento de la supervivencia celular. También se sabe ahora que las rutas de señalización mediadas por la familia de PI3K tienen un papel central en varios procesos celulares incluyendo proliferación y supervivencia, y 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. 615-675 y Foster y col. *J. Cell Science* (2003) 116 (15) p. 3037-3040). Las proteínas efectoras de PI3K inician rutas de señalización y redes traslocando a la membrana plasmática mediante un dominio de homología de pleckstrina (PH) conservado, que interacciona específicamente con $Pt-dIns(3,4,5)P_3$ (Vanhaesebroeck y col. *Annu. Rev. Biochem.* (2001) 70 p. 535-602). Las proteínas efectoras que señalizan mediante $PtdIns(3,4,5)P_3$ y dominios PH incluyen serina/treonina (Ser/Thr) quinasas, tirosina quinasas, Rac o Arf GEF (factores de intercambio de

nucleótidos de guanina) y Arf GAP (proteínas activadoras de GTPasa).

En linfocitos B y T las PI3K tienen un papel importante mediante la activación de la familia Tec de proteína tirosina quinasas que incluyen tirosina quinasa de Bruton (BTK) en linfocitos B y quinasa 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 por Src quinasas. Una de las dianas principales de ITK activada es fosfolipasa C-gamma (PLC γ 1), que hidroliza PtdIns(4,5)P₂ a Ins(3,4,5)P₃ e inicia un aumento intracelular en los niveles de calcio y diacilglicerol (DAG) que puede activar proteína quinasas C en linfocitos T activados.

A diferencia de la clase IA p110 α y p110 β , p110 δ se expresa restringido a tejidos. 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 con inserción de p110 δ quinasa dead también están disponibles y su fenotipo se restringe a defectos en la señalización inmunitaria (Okkenhaug y col. Science (2002) 297 p. 1031-4). Estos ratones transgénicos han proporcionado información acerca de la función de PI3K δ en señalización de linfocitos B y linfocitos T. En particular, se requiere p110 δ para formación de PtdIns(3,4,5)P₃ corriente abajo de la señalización de CD28 y/o receptor de linfocitos T (TCR). Un efecto clave de la señalización de PI3K corriente abajo de TCR es la activación de Akt, que fosforila factores anti apoptóticos así como diversos factores de transcripción para producción de citocinas. En consecuencia, los linfocitos T con p110 δ inactivo tienen defectos en la proliferación y secreción de citocinas Th1 y Th2. La activación de linfocitos T mediante CD28 reduce el umbral para activación de TCR por antígeno y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están mediados por el aumento dependiente de PI3K δ en la transcripción de varios genes incluyendo IL2, un factor de crecimiento de linfocitos T importante.

Por lo tanto, se anticipa que los inhibidores de PI3K proporcionan beneficio terapéutico mediante su papel en la modulación de respuestas inflamatorias mediadas por linfocitos T asociadas con enfermedades respiratorias tales como asma, EPOC y fibrosis quística. Además, hay un indicio de que las terapias dirigidas a linfocitos T pueden proporcionar propiedades moderadoras de corticosteroides (Alexander y col. Lancet (1992) 339 p. 324-8) lo que sugiere que puede proporcionar una terapia útil bien independientemente o bien en combinación con glucocorticosteroides inhalados u orales en enfermedades respiratorias. También podría usarse un inhibidor de PI3K junto con otras terapias convencionales tales como beta-agonista de acción larga (LABA) en asma.

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 α (Puri y col. Blood (2004) 103(9) p. 3448-56). Se demuestra un papel para PI3K δ en señalización inducida por TNF α de células endoteliales mediante la inhibición farmacológica de fosforilación de Akt y actividad PDK1. Además, PI3K δ está implicada en la permeabilidad vascular y edema del tejido de las vías respiratorias mediante la ruta de 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 asma por la reducción combinada de extravasación de leucocitos y permeabilidad vascular asociada con asma. Además, se requiere actividad PI3K δ para la función de 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 debería tener un beneficio terapéutico para indicaciones alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

El papel de PI3K δ en la proliferación de linfocitos B, secreción de anticuerpos, señalización de antígenos de linfocitos B y receptores de IL-4, función presentadora de antígenos de linfocitos B también está bien establecido (Okkenhaug y col. (2002), anteriormente; 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 autoinmunitarias tales como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Por lo tanto los inhibidores de PI3K también pueden ser beneficiosos para estas indicaciones.

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 revestida con 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 actividad bactericida sobre *Staphylococcus aureus* (Sadhu y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. (2003) 308 (4) p. 764-9). En general, los datos sugieren que la inhibición de PI3K δ no debería inhibir globalmente las funciones de neutrófilos requeridas para la defensa inmunitaria innata. El papel de las PI3K δ en neutrófilos ofrece un alcance adicional para tratar enfermedades inflamatorias que implican remodelación tisular tales como EPOC o artritis reumatoide.

Además, también hay buenas pruebas de que las enzimas PI3K de clase Ia también contribuyen a tumorigénesis en una amplia diversidad de cánceres humanos, directa 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 de activación dentro de p110 α (gen PIK3CA) con diversos otros tumores tales como los del colon y de la mama y el pulmón (Samuels y col. Science (2004) 304 (5670) p. 554).

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

Se han realizado intentos de preparar compuestos que inhiben la actividad PI3-quinasa y varios de dichos compuestos se han desvelado en la técnica. De esta manera, el documento de la técnica anterior WO 03/064397 desvela derivados de indazol 5-carboxamida sustituidos que son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos y neurodegenerativos.

- 5 Sin embargo, a la vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por PI3-quinasas, sigue existiendo una necesidad continuada de inhibidores de PI3-quinasa que pueden usarse en el tratamiento de una diversidad de afecciones.

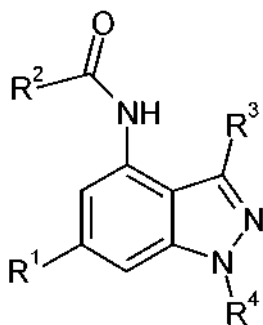
Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos que son inhibidores de la actividad PI3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de PI3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad inapropiada de la PI3-quinasa, por ejemplo, en el tratamiento y prevención de trastornos mediados por mecanismos de PI3-quinasa. Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares incluyendo trombosis y aterosclerosis; tumores malignos hematológicos; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades del riñón; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplante; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dorsalgia, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

- 20 En una realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para PI3-quinasas frente a otras quinasas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para PI3-quinasas frente a proteína quinasa dependiente del ADN (ADN-PK).

En una realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para PI3K δ frente a otras PI3-quinasas. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para PI3K δ frente a PI3K α y/o PI3K β .

Sumario de la invención

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



(I)

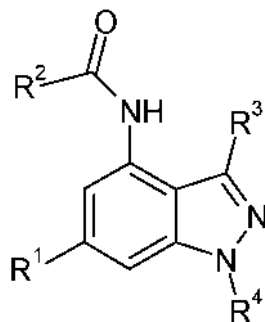
- 30 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen a continuación, y sales de los mismos.

Los compuestos son inhibidores de la actividad PI3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de PI3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad inapropiada de la PI3-quinasa, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En consecuencia, la invención se dirige adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención se dirige además a 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 para su uso en inhibición de la actividad PI3-quinasa y el tratamiento de trastornos asociados con la misma. La invención se dirige además a procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

40

Descripción detallada de la invención

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

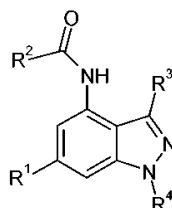


(I)

en la que

- 5 R^1 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^5$, halo, $-CN$, $-COR^6$, CO_2R^7 , $-CONR^8R^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-SO_2R^{13}$, $-(CH_2)_mSO_2NR^{14}R^{15}$, $-NHSO_2R^{16}$ y heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} - OR^{17} , halo, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-NHSO_2R^{21}$ y $-NHCOR^{24}$;
- 10 R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo opcionalmente sustituido con $-CN$ o $-NR^{22}R^{23}$; heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo o $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$; o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con fenilo;
- R^3 es hidrógeno o flúor;
- 15 R^4 es hidrógeno o metilo;
- R^7 , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{23} , R^{27} , R^{28} y R^{29} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-CF_3$;
- R^6 , R^{12} , R^{13} , R^{18} , R^{33} y R^{34} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ;
- R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^8 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- 20 R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- 25 R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-fenilo (CH_2)_p$, o R^{14} y R^{15} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- R^{16} es alquilo C_{1-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;
- R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-CF_3$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^{27}$, $-CO_2R^{28}$ y halo; $-(CH_2)_uNR^{35}R^{36}$, o heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} ;
- 30 R^{24} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR^{29}$;
- 35 R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros en el que el heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente contiene un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halo, piridinilo, $-(CH_2)_rOR^{30}$, $-(CH_2)_sNR^{31}R^{32}$, $-COR^{33}$ y $-SO_2R^{34}$;
- 40 R^{30} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-fenilo (CH_2)_t$;
- R^{31} y R^{32} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- R^{35} y R^{36} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene 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} ; m, n, p, c, r, s y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y u es 1 o 2;
- 45 y sales de los mismos (en lo sucesivo en este documento "compuestos de la invención").

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



(IA)

en la que

R¹ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁵, halo -CN, -COR⁶, CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹, -NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹², -SO₂R¹³, -(CH₂)_mSO₂NR¹⁴R¹⁵, -NHSO₂R¹⁶, y heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR¹⁷, halo, -SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁹R²⁰, -NHSO₂R²¹ y -NHCOR²⁴;

R² es -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido con -CN o -NR²²R²³, heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo o -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶, o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo;

R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁷, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²², R²³, R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CF₃;

R⁶, R¹², R¹³, R¹⁸, R³³ y R³⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_pfenilo, o R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -CF₃, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR²⁷, -CO₂R²⁸ y halo;

R²⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -OR²⁹;

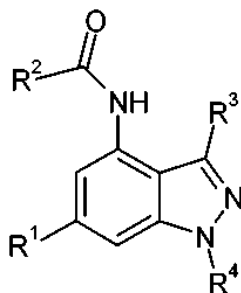
R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros en el que el heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente contiene un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halo, piridinilo, -(CH₂)_qOR³⁰, -(CH₂)_sNR³¹R³², -COR³³ y -SO₂R³⁴;

R³⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -fenilo (CH₂)_i;

R³¹ y R³², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, y

m, n, p, c, r, s y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y sales de los mismos.

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



(IB)

en la que

R^1 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^5$ halo, $-CN$, $-COR^6$, CO_2R^7 , $-CONR^8R^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-SO_2R^{13}$, $-(CH_2)_mSO_2NR^{14}R^{15}$, $-NHSO_2R^{16}$, y heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^{17}$, halo, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$ y $-NHSO_2R^{21}$;

R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo opcionalmente sustituido con $-CN$ o $-NR^{22}R^{23}$, heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o halo, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con fenilo;

R^3 es hidrógeno o flúor;

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^7 , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-CF_3$;

R^6 , R^{12} , R^{13} y R^{18} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ;

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

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

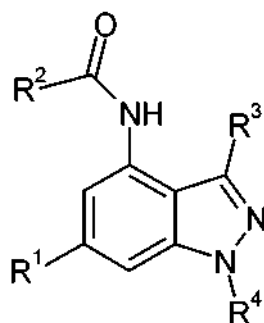
R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o $-fenilo (CH_2)_p$, o R^{14} y R^{15} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

R^{16} y R^{21} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; y

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

y sales de los mismos.

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



(IC)

en la que

R^1 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^5$, halo, $-CN$, $-COR^6$, CO_2R^7 , $-CONR^8R^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-(CH_2)_mSO_2NR^{14}R^{15}$, $-NHSO_2R^{16}$, y heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; o piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^{17}$, halo, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-NHSO_2R^{21}$ y $-NHCOR^{24}$;

R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo opcionalmente sustituido con $-CN$ o $-NR^{22}R^{23}$, heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está sustituido con alquilo C_{1-6} , halo o $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$; o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con fenilo;

R^3 es hidrógeno o flúor;

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^7 , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{23} , R^{27} , R^{28} y R^{29} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-CF_3$;

R^6 , R^{12} , R^{18} , R^{33} y R^{34} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} ;

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

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

R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o -fenilo $(CH_2)_p$, o R^{14} y R^{15} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

R^{16} es alquilo C_{1-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

- 5 R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-CF_3$; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^{27}$, $-CO_2R^{28}$ y halo; $-(CH_2)_uNR^{35}R^{36}$, o heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} ;

- 10 R^{24} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $-OR^{29}$;

R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros en el que el heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente contiene un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , halo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halo, piridinilo, $-(CH_2)_rOR^{30}$, $-(CH_2)_sNR^{31}R^{32}$, $-COR^{33}$ y $-SO_2R^{34}$;

R^{30} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o -fenilo $(CH_2)_i$;

R^{31} y R^{32} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;

- 20 R^{35} y R^{36} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene 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} ;

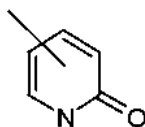
m, n, p, c, r, s y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

- 25 u es 1 o 2;

y sales de los mismos.

En una realización, R^1 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^5$, halo, $-CN$, $-COR^6$, CO_2R^7 , $-CONR^8R^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-SO_2R^{13}$, $-(CH_2)_mSO_2NR^{14}R^{15}$, $-NHSO_2R^{16}$, y heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^{17}$, halo, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$ y $-NHSO_2R^{21}$. En otra realización, R^1 es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^5$, halo, $-CN$, $-COR^6$, CO_2R^7 , $-CONR^8R^9$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{12}$, $-(CH_2)_mSO_2NR^{14}R^{15}$, $-NHSO_2R^{16}$, y heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; o piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^{17}$, halo, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2NR^{19}R^{20}$, $-NHSO_2R^{21}$ y $-NHCOR^{24}$. En otra realización, R^1 es fenilo sustituido con $-OR^5$. En otra realización, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , $-OR^{17}$, halo y $-NHSO_2R^{16}$. En otra realización, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido con $-OR^{17}$. En otra realización, R^1 es piridinilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} , halo y $-NHSO_2R^{21}$. En otra realización, R^1 es piridinilo sustituido con alquilo C_{1-6} , por ejemplo alquilo C_{1-4} , tal como metilo, y $-NHSO_2R^{21}$. En otra realización, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido con halo, por ejemplo cloro y $-NHSO_2R^{21}$. En una realización más, R^1 es piridinilo sustituido con $-OR$ y $-NHSO_2R^{21}$.

El experto en la materia apreciará que cuando R^1 es piridinilo sustituido con $-OR^{17}$ en el que R^{17} es hidrógeno, el grupo R^1 pueden dibujarse como el correspondiente tautómero ceto. Por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo puede dibujarse como sigue a continuación:

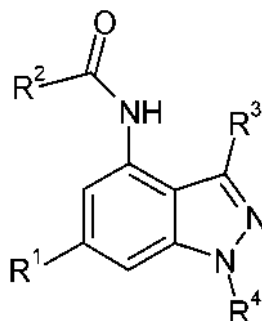


Todas las tales formas tautoméricas se incluyen si existen tales tautómeros en equilibrio o predominantemente en una forma.

- 50 En una realización, R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo opcionalmente sustituido con $-CN$ o $-NR^{22}R^{23}$, heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o halo, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con fenilo. En otra realización, R^2 es $-(CH_2)_n$ -fenilo opcionalmente sustituido con $-CN$ o $-NR^{22}R^{23}$, heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está sustituido con alquilo C_{1-6} , halo o $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con fenilo. En otra realización, R^2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o halo. En otra realización, R^2 es heteroarilo de 5 o

- 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo. En otra realización, R² es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆. En otra
- 5 realización, R² es tiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, por ejemplo alquilo C₁₋₄, tal como metilo. En otra realización, R² es piridinilo. En otra realización, R² es heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶. En otra realización, R² es heteroarilo de 5 o 6
- 10 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está sustituido con -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶. En una realización más, R² es tiazolilo sustituido con -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶.
- En una realización, R³ es hidrógeno.
- En una realización, R⁴ es hidrógeno. En una realización más, R⁴ es metilo.
- En una realización, R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, tal como metilo o isopropilo, o -CF₃. En una realización más, R⁵ es
- 15 hidrógeno.
- En una realización, R⁶ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R⁷ es hidrógeno.
- En una realización, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, tal como metilo o etilo. En una realización más, R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar pirrolidinilo.
- 20 En una realización, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₄, tal como metilo. En una realización más, R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar morfolinilo.
- En una realización, R¹² es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R¹³ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, tal como metilo, cicloalquilo
- 25 C₃₋₆, tal como ciclopropilo o -(CH₂)_qfenilo. En otra realización, R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno. En otra realización, R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar pirrolidinilo. En una realización más, R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar morfolinilo.
- 30 En una realización, R¹⁶ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo. En una realización más, R¹⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R¹⁷ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R¹⁸ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R¹⁹ y R²⁰ son cada uno hidrógeno.
- 35 En una realización, R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -CF₃, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR²⁷, -CO₂R²⁸ y halo. En otra realización, R²¹ es alquilo C₁₋₆, o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆. En otra realización, R²¹ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo. En otra realización, R²¹ es fenilo. En otra realización, R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₆, por ejemplo alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con -CF₃, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
- 40 seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR²⁷, -CO₂R²⁸ y halo. En otra realización, R²¹ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo opcionalmente sustituido con -CF₃, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR²⁷ y halo. En otra realización, R²¹ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo opcionalmente sustituido con -CF₃. En otra realización, R²¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR²⁷ y halo. En una realización más, R²¹ es fenilo sustituido
- 45 con -OR²⁷.
- En una realización, R²² y R²³ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R²⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR²⁹.
- En una realización, R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional, en el
- 50 que el heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ y oxo. En otra realización, R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están

- unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, en el que el heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄. En otra realización, R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, en el que el heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo. En una realización más, R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar morfolinilo sustituido con dos grupos metilo.
- En una realización, R²⁷ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.
- En una realización, R²⁸ es hidrógeno.
- 10 En una realización, R²⁹ es hidrógeno.
- En una realización, R³⁵ y R³⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆.
- 15 En una realización, m es 0 o 1.
- En una realización, n es 0 o 2.
- En una realización, p es 1.
- En una realización, q es 1.
- En una realización, u es 2.
- 20 Debe apreciarse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyente descritos anteriormente en el presente documento.
- En una realización, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la formula (ID)



(ID)

- en la que
- 25 R¹ es piridinilo sustituido con -OR¹⁷ y -NHSO₂R²¹;
- R² es tiazolilo sustituido con -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶;
- R³ es hidrógeno;
- R⁴ es hidrógeno o metilo;
- R¹⁷ y R²⁷ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₄;
- 30 R²¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -CF₃, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -OR²⁷ y halo;
- R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar morfolinilo sustituido con dos grupos metilo; y q es 1;
- y sales de los mismos.
- 35 Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 116 y 118 a 131 y sales de los mismos.
- En una realización, el compuesto de la invención es:

6-bromo-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;

- N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida;
 4-ciano-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 3-(dimetilamino)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 (1R,2R)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida;
 5 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-[6-[5-(aminosulfonil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-[(aminosulfonil)metil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 ácido 3-(4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino)-1H-indazol-6-il]benzoico;
 N-[6-(6-cloro-5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[4-(acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-[(metilsulfonil)amino]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-[(4-metilfenil)sulfonil]amino]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 15 N-[6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[4-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 20 N-[6-[3-[(fenilmetil)amino]sulfonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-cianofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[3-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 25 N-[6-[3-(etiloxi)-2-fluorofenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-[(dietilamino)carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[3-[(metilamino)sulfonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 30 N-[6-(3-acetilfenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[3-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 35 2-metil-N-[6-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-(acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-(aminocarbonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-[(ciclopropilamino)sulfonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 40 N-[6-(3-metilfenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 3-(dimetilamino)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 45 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida;
 (1R,2R)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida;
 2-metil-N-[6-[5-(metilsulfonil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(4-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 50 2-metil-N-[6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 55 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 60 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 65 N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

- 2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 5 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{5-[(etilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(3-(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 10 N-(6-{5-[(ciclohexilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{5-[(1-metiletil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(2-(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 15 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(4-(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(propilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 20 ácido 4-[[5-(4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino)sulfonil]benzoico;
- ácido 3-[[5-(4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino)sulfonil]benzoico;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 25 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-2-piridincarboxamida;
- 30 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;
- N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
- N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
- 35 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
- 6-[[1,1-dioxido-4-tiomorfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
- N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
- 40 N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-(4-morfolmilmilmetil)-2-piridincarboxamida;
- 6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
- 6-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
- 6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
- 45 N-(6-{5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-(6-{5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-metil-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-(6-{5-[(2-hidroxiopropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 50 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
- N-(6-{5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[2-metil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 55 N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-il-metil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[2-etil-4-morfolmilmil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(1-metil-6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 60 N-(6-{5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(1H-pirazol-4-ilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 65 N-(6-{5-[[[(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-{6-[5-[[[(2-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-{6-[6-(metiloxi)-5-[[[2-tienilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-{6-[5-[(1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-{6-[6-(metiloxi)-5-[[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[(2-metilfenil)sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 N-[6-(6-cloro-5-[[[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-etiloxi)-5-[[[fenilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[metilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[metilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-6-metil-2-piridincarboxamida;
 15 N-[6-(6-cloro-5-[[[5-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[ciclopropilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(2,3-diaminofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[5-[[[metilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 20 N-[6-[4-(aminosulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[metilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[5-[[[ciclopropilsulfonil]amino]-6-hidroxi-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[metilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[5-[[[fenilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 25 Trifluoroacetato de N-[6-(5-hidroxi-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(4-cloro-3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(4-hidroxi-3-metilfenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 30 N-[6-(4-cloro-3-[[[metilsulfonil]amino]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[5-[[[metilamino]sulfonil]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[5-[[[dietilamino]sulfonil]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-hidroxi-5-[[[fenilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[metilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- 6-bromo-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida;
 40 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida;
 4-ciano-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 3-(dimetilamino)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 (1R,2R)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida;
 45 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-[6-[5-(aminosulfonil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[3-[[[aminosulfonil]metil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 50 ácido 3-(4-[[[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]-1H-indazol-6-il]benzoico;
 N-[6-(6-cloro-5-[[[fenilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[4-(acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-[[[metilsulfonil]amino]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-[[[4-metilfenil]sulfonil]amino]fenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 55 N-[6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-[[[metilamino]carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[4-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 60 N-[6-(3-[[[fenilmetil]amino]sulfonil]fenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-cianofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;

- 2-metil-N-(6-{3-[(1-metiletil)oxi]fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-(etiloxi)-2-fluorofenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-fluorofenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-[(dietilamino)carbonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5 N-(6-{3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-{3-[(metilamino)sulfonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-acetilfenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{2,3-difluorofenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-{3-(4-morfolinilsulfonil)fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 2-metil-N-(6-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-{3-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-{3-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-(acetilamino)fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-(aminocarbonil)fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 15 N-(6-{3-[(ciclopropilamino)sulfonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-(dimetilamino)fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-metilfenil}-1H-indazol-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il)ciclohexanocarboxamida;
 20 N-(6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 3-(dimetilamino)-N-(6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il)benzamida;
 N-(6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il)-3-fenilpropanamida;
 (1R,2R)-N-(6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida;
 N-(6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il)-2-furancarboxamida;
 25 2-metil-N-(6-{5-(metilsulfonil)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-(4-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 30 2-metil-N-(6-{6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 35 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 40 N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 45 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{5-[(etil)sulfonil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 50 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(3-(metiloxi)fenil)sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{5-[(ciclohexilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{5-[(1-metiletil)sulfonil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 55 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(2-(metiloxi)fenil)sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(4-(metiloxi)fenil)sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 60 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(propilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 ácido 4-[[5-(4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino)sulfonil]benzoico;
 ácido 3-[[5-(4-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino)sulfonil]benzoico;
 65 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-

- indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[[[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 6-[[[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)metil]-N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;
 6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 6-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[(2-hidroxiopropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2-metil-4-morfolinil)metil]-N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-il-metil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2-etil-4-morfolinil)metil]-N-(6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(1-metil-6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o
- 40 una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- 6-bromo-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida;
 4-ciano-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 3-(dimetilamino)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 (1R,2R)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida;
 N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-[6-[5-(aminosulfonil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[3-[(aminosulfonil)metil]fenil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 ácido 3-(4-[[[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]-1H-indazol-6-il]benzoico;
 N-(6-[6-cloro-5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[4-(acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[3-[(metilsulfonil)amino]fenil]-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[3-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[3-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-[4-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;

N-[6-(3-[(fenilmetil)amino]sulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(3-cianofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5 2-metil-N-[6-(3-[(1-metiletil)oxi]fenil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-(etiloxi)-2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-[(dietilamino)carbonil]fenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-[(dimetilamino)carbonil]fenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 2-metil-N-[6-(3-[(metilamino)sulfonil]fenil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-acetilfenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(3-(4-morfolinilsulfonil)fenil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 15 2-metil-N-[6-(3-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(3-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-(acetilamino)fenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-(aminocarbonil)fenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-[(ciclopropilamino)sulfonil]fenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 20 N-[6-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(3-metilfenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 25 3-(dimetilamino)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida;
 (1R,2R)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida;
 2-metil-N-[6-(5-(metilsulfonil)-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 30 2-metil-N-[6-(4-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

35 una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 40 2-metil-N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-
 45 -tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[[2-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-3-piridinil)-1H-
 indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[[2,2,2-trifluoroetil]sulfonil]amino]-3-piridinil)-1H-
 indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 50 N-[6-[5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-
 morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(1-metil-6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-
 4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-
 55 4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

una sal del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[[2-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[[2,2,2-trifluoroetil]sulfonil]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[5-[[[(2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida];
 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(1-metil-6-[6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

una al del mismo.

En otra realización, el compuesto de la invención es:

- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[[2-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

una sal del mismo.

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

- 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[[2-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

20 Términos y Definiciones

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

- "Cicloalquilo"** se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclico. 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. Los grupos cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes si así se define en el presente documento. Se apreciará que el sustituyente puede estar en cualquier posición en el anillo, que incluye el átomo de carbono que es el punto de unión al resto de la molécula. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, cicloalquilo es ciclopropilo. En una realización más, cicloalquilo es ciclohexilo.

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

- "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 % ee). Sin embargo, si un enantiómero se enriquece, tal que constituye el 95 % del producto, después el exceso enantiomérico sería el 90 % ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).

- "Enantioméricamente puro"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es el 99 % ee o mayor.

"Semi vida" (o "semi vidas") se refiere al tiempo requerido para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta a otra especie químicamente distinta *in vitro* o *in vivo*.

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

- "Heteroarilo"**, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo aromático que contiene 1 o 2 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes si así se definen en el presente documento. Los grupos heteroarilo en el presente documento son sistemas de anillo

monocíclicos que tienen 5 o 6 átomos miembros. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. En una realización, un grupo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos es tiazolilo. En otra realización, un grupo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos es furanilo. En una realización más, un grupo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos es piridinilo.

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

"Heterociclilo", a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene 1 o 2 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Sin embargo, los anillos de 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 en el presente documento son sistemas de anillo monocíclico que tienen 5, 6 o 7 átomos miembros. En una realización, los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas de anillo monocíclicos que tienen 5 o 6 átomos miembros. En otra realización, los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas de anillo monocíclicos que tienen 7 átomos miembros. Los grupos heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes si así se definen en el presente documento. Heterociclilo monocíclico incluye pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidro-1H-azepinilo y tetrahydro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilo. En una realización, heterociclilo monocíclico incluye pirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo y morfolinilo. En otra realización, heterociclilo monocíclico incluye piperazinilo, tiomorfolinilo y tetrahydro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilo. En una realización, heterociclilo es pirrolidinilo. En una realización adicional, heterociclilo es morfolinilo. En una realización los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas bicíclicos que tienen 10 átomos miembros. Heterociclilo bicíclico incluye octahidro-4H-1,4-benzoxazinilo y octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo.

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

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como heteroarilo, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes si así se define en el presente documento.

"Sustituido" en referencia a un grupo indica que se reemplaza un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro de un grupo. Se debe entender que el término "sustituido" incluye la provisión implícita de que tal sustitución este de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que los resultados de sustitución en un compuesto estable (es decir uno que no se somete espontáneamente transformación tal como por transposición, ciclación o eliminación). En ciertas realizaciones, un único átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre y cuando tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen en el presente documento para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

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

Como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Para designar residuos de aminoácidos se usan generalmente abreviaturas de una sola letra o de tres letras estándar, que se supone 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 usan sin purificación adicional. Especialmente, las abreviaturas siguientes pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva:

Ac.	Acuoso
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₃ N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
h o h	Hora (s)
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	Cloruro de hidrógeno
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento

	IPA	Isopropanol
	CL/EM	Cromatografía líquida/espectroscopia de masas
	M	Molar
	MDAP	HPLC dirigida a masa preparativa automática
5	MeOH	Metanol
	MeCN	Acetonitrilo
	mg	Miligramos
	min o mins	Minutos
	ml	Mililitros
10	mmol	Milimoles
	pf	Punto de fusión
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio (II)
	Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	aducto diclorometano [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₄	<i>Tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
15	T _r	Tiempo de retención
	TA	Temperatura ambiente
	s	Segundos
	SCX	Catión de intercambio fuerte
	SPE	Extracción de fase sólida
20	THF	Tetrahidrofurano
	TFA	Ácido trifluoroacético

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

Se incluye dentro del ámbito de los "compuestos de la invención" todos los solvatos (incluyendo hidratos), complejos, polimorfos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que los solvatos farmacéuticamente aceptables pueden formarse en los que las moléculas de disolventes 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 normalmente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El experto en la materia apreciará que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, que incluyen los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir la capacidad de suceder en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen normalmente 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. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos normalmente exhiben diferentes puntos de fusión, espectro IR y patrones de difracción de rayos X, que pueden usarse para la identificación. El experto en la materia apreciará que los diferentes polimorfos pueden producirse, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados en la fabricación o recristalización del compuesto. Por ejemplo, los cambios de temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente a otro polimorfo en determinadas 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 número másico diferente de la masa atómica o número de masa más comúnmente encontrado 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, ¹¹C, ¹⁴C y ¹⁸F.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como un centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como átomos quirales de carbono, pueden presentarse 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 contenían 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 contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede realizarse (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un estereoisómero reactivo específico, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía gaseosa-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 en la materia apreciará que donde 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, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero al otro por transformación asimétrica.

Los compuestos de acuerdo con fórmula (I) también pueden contener centros de geometría asimétrica. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, se pretende incluir la estructura del isómero geométrico trans, del isómero geométrico cis y mezclas de los mismos. De forma análoga, también se incluyen todas las formas tautoméricas en la fórmula (I) si existen tales tautómeros 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 abarca 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 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 en la materia 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, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con fórmula (I) puede preferirse sobre la respectiva base libre o ácido libre porque tales sales imparten mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando de esta manera la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la invención se dirige además 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 deseada del compuesto objeto y exhiben mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base adecuada o ácido, respectivamente.

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

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con fórmula (I) pueden obtener un grupo funcional ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de tales grupos funcionales ácidos. Las sales representativas incluyen sales metálicas farmacéuticamente aceptables, tales como sales sódicas, potásicas, de litio, de calcio, de magnesio, de aluminio y de cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, tal como as 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 hidroxi alquilaminas, tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxietilamina, dietilamina, TEA, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, compuestos de acuerdo con fórmula (I) pueden contener un grupo básico funcional y por lo tanto son capaces de formar sales de adición de ácido 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 ácido 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, bencenosulfonato (besilato), p-aminobencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato), y naftaleno-2-sulfonato.

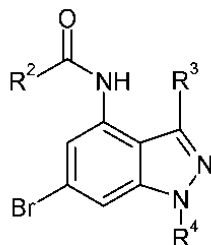
Preparación del compuesto

Los compuestos de la invención pueden fabricarse por una variedad de procedimientos, que incluyen patrones químicos. Cualquier variable definida previamente continuará teniendo el significado definido previamente a menos

que se indique otra cosa. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se muestran a continuación y después, se preparan los compuestos específicos en la sección Ejemplos.

Procedimiento a

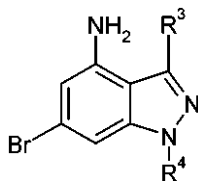
- 5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente y las sales de los mismos, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (II)



(II)

- 10 en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, por un procedimiento que comprende un tratamiento con un éster de ácido borónico adecuado, tal como 3-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (disponible en el mercado), en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, y a una temperatura adecuada, tal como 60-150 °C, por ejemplo a aproximadamente 150 °C.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (III) (que está disponible en el mercado)

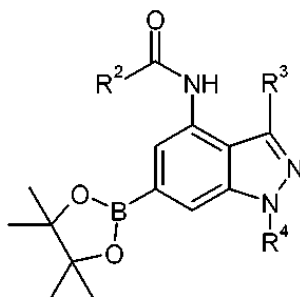


(III)

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

Procedimiento b

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente y las sales de los mismos, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV)



(IV)

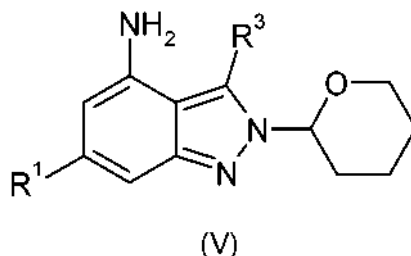
en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, por un procedimiento que comprende un tratamiento con un haluro adecuado, tal como 5-bromo-3-piridinasulfonamida (disponible en el mercado), en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como isopropanol, en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato sódico acuoso, y a una temperatura adecuada, tal como entre 60-150 °C, por ejemplo a aproximadamente 120 °C.

Los compuestos de fórmula (IV) en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un éster de ácido borónico adecuado, tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (disponible en el mercado), en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio, en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilacetamida, en presencia de una base adecuada, tal como acetato potásico, y a una temperatura adecuada, tal como 60-150 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (III) como se ha descrito anteriormente.

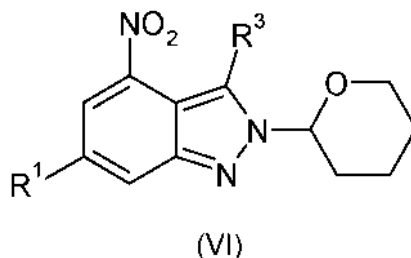
Procedimiento c

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^4 es H, y las sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V)



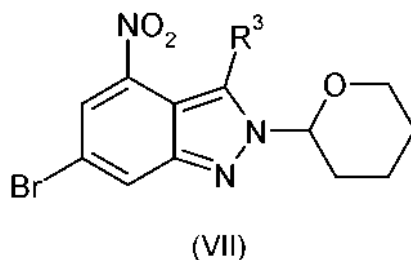
en la que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, por un procedimiento que comprende un tratamiento ya sea con (i) un ácido adecuado de fórmula $R^2\text{COOH}$, en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, seguido de desprotección usando un ácido adecuado, o (ii) tratamiento con un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

Los compuestos de fórmula (V) en la que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI)



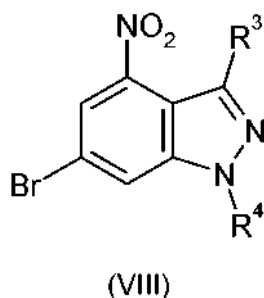
en la que donde R^1 y R^3 son como se han descrito anteriormente, por hidrogenación en un Thales H-Cube®, en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, a una temperatura adecuada, tal como 20-40 °C, por ejemplo a aproximadamente 30 °C, y a una presión adecuada, tal como 0,1-5 MPa (1-50 bar), por ejemplo a aproximadamente 3 Mpa (30 bar).

Los compuestos de fórmula (VI) en la que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII)



5 en la que R^3 es como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un ácido borónico adecuado, tal como ácido [4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]borónico, en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio, en un disolvente adecuado tal como isopropanol, en presencia de una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y a una temperatura adecuada, tal como 60-180 °C, por ejemplo a aproximadamente 150 °C.

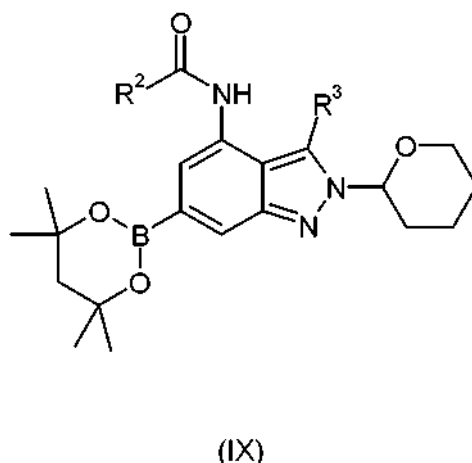
10 Los compuestos de fórmula (VII) en la que R^3 es H, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (VIII) (que está disponible en el mercado)



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

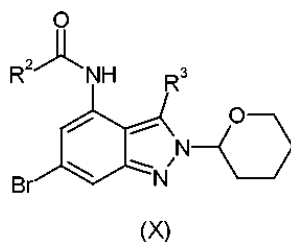
15 **Procedimiento d**

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^4 es H, y sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX)



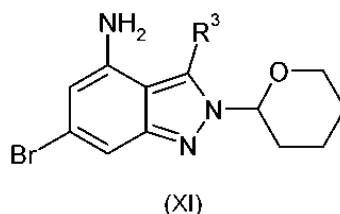
20 en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, por un procedimiento que comprende un tratamiento con un haluro adecuado, tal como 3-bromopiridina, en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1), en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como trifosfato potásico adecuado, y a una temperatura adecuada, tal como entre 60-180 °C, por ejemplo a aproximadamente 110 °C.

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



- 5 en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, por tratamiento con un boronato adecuado, tal como 4,4,4',4',6,6,6',6'-octametil- 2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano, en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como acetato potásico, y a una temperatura adecuada, tal como 60-150 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C.

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



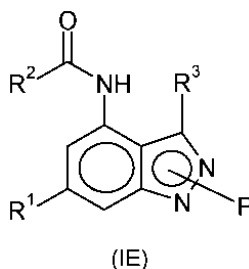
- 15 en la que R^3 es como se ha descrito anteriormente, por tratamiento ya sea con (i) un ácido adecuado de fórmula $R^2\text{COOH}$, en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, o (ii) por tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula $R^2\text{COCl}$, en la que R^2 es como se ha definido anteriormente. Las condiciones adecuadas para (i) incluyen agitar un ácido, tal como, por ejemplo, ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (disponible en el mercado), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 20 °C, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como hexafluorurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, y en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropilammina. Como alternativa, (ii) puede realizarse por acilación con un agente de acilación adecuado, tal como un cloruro de ácido, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropilamina, y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 20 °C.

- 25 Los compuestos de fórmula (XI) en la que R^3 es como se ha definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII) como se ha descrito anteriormente, por tratamiento con un agente reductor, tal como filamentos de hierro y cloruro de amonio, en un disolvente adecuado tal como etanol y agua, y a una temperatura adecuada, tal como entre 60-100 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de fórmula (VII), en la que R^3 es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VIII) como se ha descrito anteriormente.

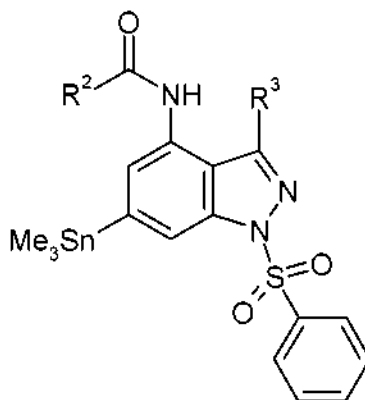
Procedimiento e

- 30 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^4 es hidrógeno, y sales de los mismos, pueden prepararse por un procedimiento que comprende desprotección de derivados de compuestos de fórmula (IE) adecuadamente protegidos. Ejemplos de grupos de protección adecuados y los medios para su retirada pueden encontrarse T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª Ed., J. Wiley and Sons, 1999).



Como un ejemplo más de este, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IE) en la que el nitrógeno de anillo de indazol está protegido (P), por ejemplo con 1-fenilsulfonilo, por desprotección en las condiciones apropiadas, tales como tratar con una base, por ejemplo hidróxido sódico acuoso.

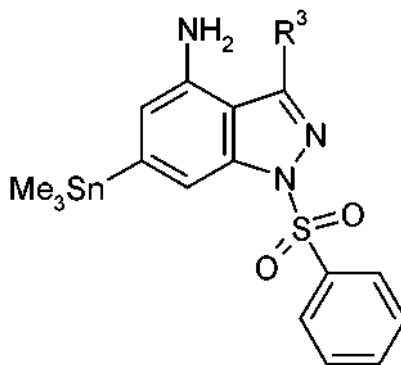
5 Los compuestos de fórmula (IE), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII)



(XII)

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

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

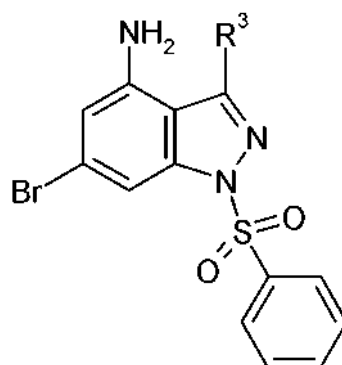


(XIII)

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

20

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

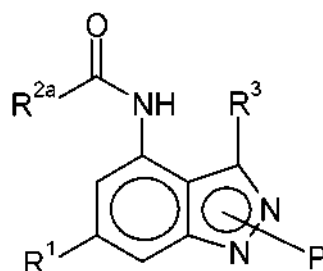


(XIV)

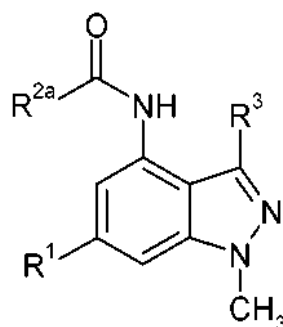
- 5 en la que R^3 es como se ha definido anteriormente, por tratamiento con un estannano adecuado, tal como hexametildiestannano, en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado tal como tolueno,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

Procedimiento f

- 10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente y R^2 es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$, y sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVA) o (XVB)



(XVA)

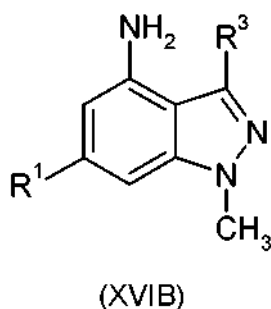
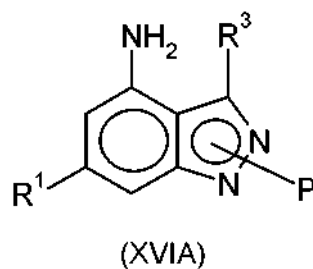


(XVB)

- 15 en la que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^{2a} es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qX$, en el que X es un grupo saliente, por ejemplo Cl, y en el que P es un grupo protector, por ejemplo benzenosulfonyl, por un procedimiento que comprende un tratamiento con una amina de fórmula $NHR^{25}R^{26}$ en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, un agente de activación adecuado, tal como yoduro sódico y en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, que se calienta a una temperatura adecuada, tal como 20 °C -120 °C, por ejemplo a aproximadamente 70 °C.
- 20

Como apreciará la persona experta, en el compuesto de fórmula (XVA), el grupo protector P puede estar en la posición 1 o 2 del indazol. La reacción siguiente con la amina, el grupo protector P puede retirarse por desprotección en las condiciones apropiadas.

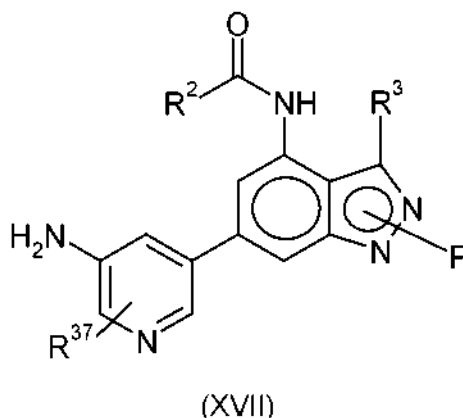
- 5 Los compuestos de fórmula (XVA) y (XVB) en las que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^{2a} es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qX$, en el que X es un grupo saliente, por ejemplo Cl, y en el que P es un grupo protector, por ejemplo bencenosulfonilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIA) o (XVIB)



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

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

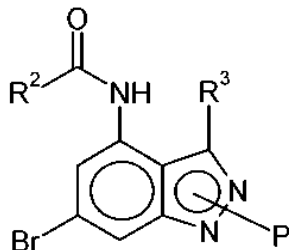
- 20 Los compuestos de fórmula (IE) en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, P es un grupo protector, por ejemplo tetrahidropirano o bencenosulfonilo, y R^1 es piridinilo sustituido con $-NHSO_2R^{21}$ y de manera además opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{37} que es alquilo C_{1-6} , $-OR^{17}$ o halo, y sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVII)



- 25 en la que R^2 , R^3 y R^{37} son como se han definido anteriormente y P es un grupo protector, por ejemplo tetrahidropirano o bencenosulfonilo, por tratamiento con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de etanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, y a una temperatura adecuada, tal

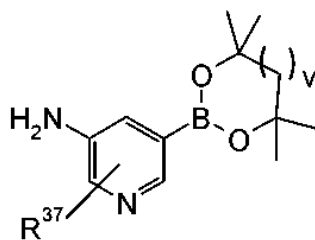
como temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XVII) en la que R^2 , R^3 y R^{37} son como se han definido anteriormente y P es un grupo protector, por ejemplo tetrahidropirano o bencenosulfonilo, y sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVIII)



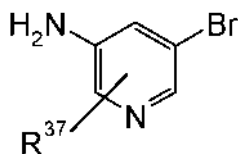
(XVIII)

en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y P es un grupo protector, por ejemplo tetrahidropirano o bencenosulfonilo, por tratamiento con un éster borónico adecuado de fórmula (XIX) en la que R^{37} es como se ha definido anteriormente y $v = 0$ o 1 , en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1), en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano acuoso, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato tripotásico, y a una temperatura adecuada, tal como 60-150 °C, por ejemplo a aproximadamente 140 °C.



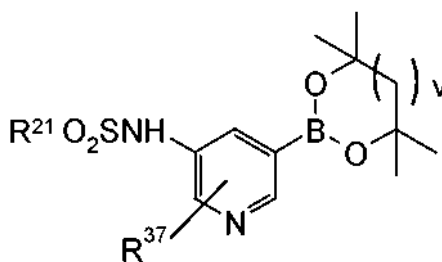
(XIX)

Los compuestos de fórmula (XIX) en la que R^{37} es como se ha definido anteriormente y $v = 0$ o 1 , pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XX) en la que R^{37} es como se ha definido anteriormente, para los que están disponibles en el mercado un intervalo de análogos.



(XX)

En un enfoque alternativo, los compuestos de fórmula (IE) en la que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, P es un grupo protector, por ejemplo tetrahidropirano o bencenosulfonilo, y R^1 es piridinilo sustituido con $-NHSO_2R^{21}$ y además opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{37} que es alquilo C_{1-6} , $-OR^{17}$ o halo, y sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula (XVIII) anterior, por tratamiento con un éster borónico de fórmula (XXI)



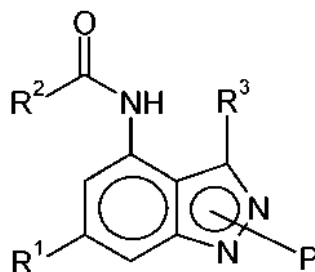
(XXI)

en la que R^{37} , R^{21} y v son como se han definido anteriormente, en irradiación por microondas, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1), en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como fosfato tripotásico, y a una temperatura adecuada, tal como 60-150 °C, por ejemplo a aproximadamente 140 °C.

Los compuestos de fórmula (XXI) en la que R^{21} y R^{37} son como se han definido anteriormente, y sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula (XIX) anterior, por tratamiento con un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de etanosulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como piridina, en un disolvente adecuado tal como cloroformo, y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

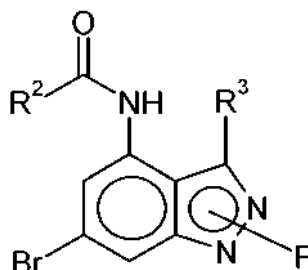
Procedimiento g

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, R^4 es H y R^2 es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$, y sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII) por desprotección de un grupo protector adecuado, por ejemplo 4-metilbencenosulfonilo, como se ha descrito anteriormente.

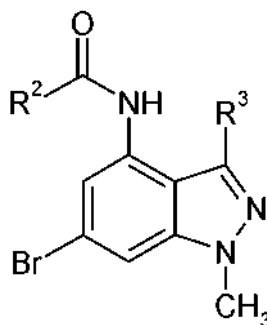


(XXII)

Los compuestos de fórmula (XXII) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, y compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^4 es metilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIIIA) o (XXIIIB)



(XXIIIA)

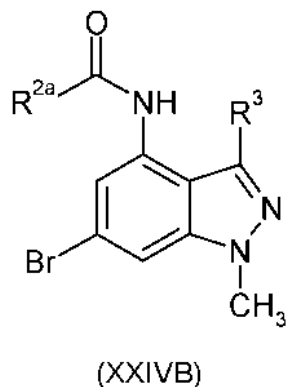
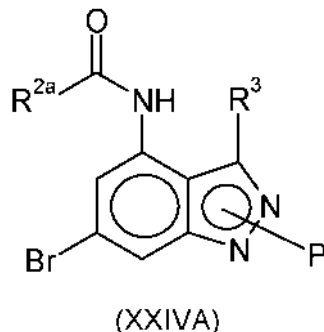


(XXIIIB)

en la que R^2 , R^3 y P son como se han definido anteriormente, por un procedimiento que comprende un tratamiento con un éster borónico adecuado, ya sea en irradiación por microondas o térmicamente, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio, en un disolvente adecuado tal como

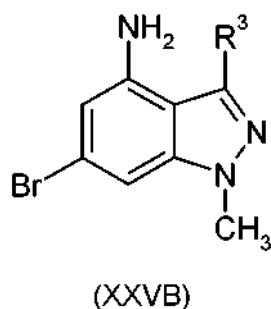
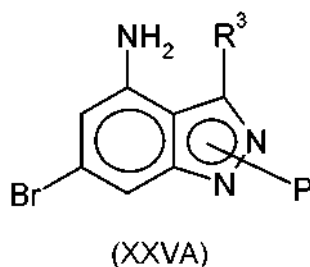
1,4-dioxano acuoso, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato sódico, y a una temperatura adecuada, tal como 60-140 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de fórmula (XXIIIA) y (XXIIIB) en las que R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIVA) y (XXIVB)



en la que R^3 es como se ha definido anteriormente y R^{2a} es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qX$, en el que X es un grupo saliente, por ejemplo Cl por un procedimiento que comprende un tratamiento con una amina de fórmula $NHR^{2b}R^{2c}$ y en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, calentándose a una temperatura adecuada, tal como 20 °C-120 °C, por ejemplo a aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de fórmula (XXIVA) y (XXIVB) en las que R^3 es como se ha definido anteriormente y R^{2a} es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qX$, en el que X es un grupo saliente, por ejemplo Cl, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVA) y (XXVB)

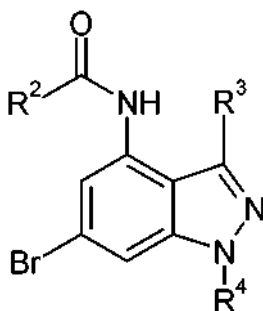


en las que R^3 y P son como se han definido anteriormente, por un procedimiento que comprende un tratamiento con un cloruro de ácido de fórmula $R^{2a}COCl$, en la que R^{2a} es como se ha definido anteriormente, en presencia de una base adecuada, tal como piridina, en un disolvente adecuado tal como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

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

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

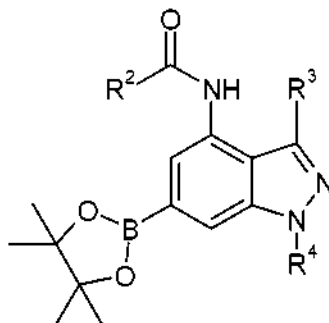
- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

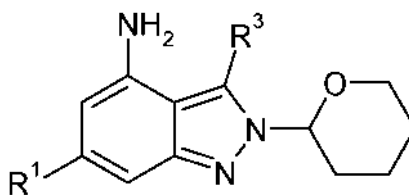
en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, con un éster de ácido borónico adecuado;

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

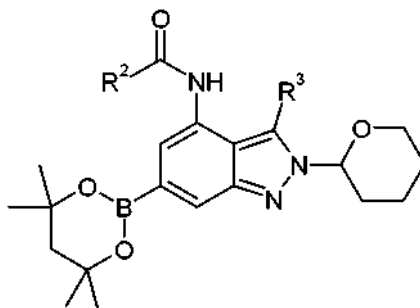
- 15 en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, con un haluro adecuado;
- c) para un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^4 es H, o una sal del mismo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

- 20 en la que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, ya sea con (i) un ácido adecuado de fórmula R^2COOH en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, seguido de desprotección usando un ácido adecuado, o (ii) con un cloruro de ácido de fórmula R^2COCl , en la que R^2 es como se ha definido anteriormente, seguido de desprotección por un ácido adecuado;

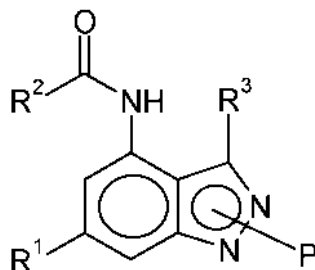
d) para un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^4 es H, o una sal del mismo, hacer reaccionar un compuesto de (IX)



(IX)

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

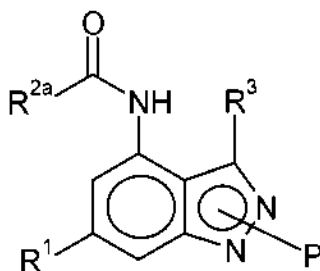
5 e) desprotección de un derivado protegido adecuadamente de un compuesto de fórmula (IE)



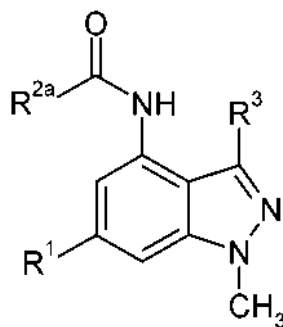
(IE)

f) para un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente y R^2 es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qNR^{25}R^{26}$, y sales de los mismos, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVA) o (XVB)

10



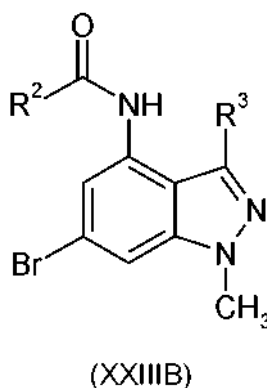
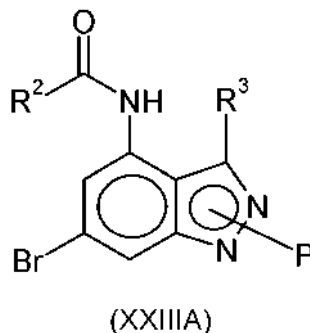
(XVA)



(XVB)

en las que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente y R^{2a} es heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_qX$, en el que X es un grupo saliente, y en el que P es un grupo protector, con una amina de fórmula $NHR^{25}R^{26}$, seguido cuando fuese necesario por desprotección; o

- 5 g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIIIA) o (XXIIIB)



en las que R^2 , R^3 y P son como se han definido anteriormente, con un éster borónico adecuado, seguido cuando fuese necesario por desprotección.

10 Procedimientos de uso

Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad PI3-quinasa. Los compuestos que son inhibidores de PI3-quinasa pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a una actividad inapropiada de la PI3-quinasa, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). "Actividad inapropiada de la PI3-quinasa" se refiere a cualquier actividad de la PI3-quinasa que se desvíe de actividad normal de la PI3-quinasa esperada en un paciente particular. La actividad inapropiada de la PI3-quinasa puede tomar forma, por ejemplo, de un aumento anómalo de la actividad, o una aberración en el momento y/o control de la actividad de la PI3-quinasa. Por tanto, dicha actividad inapropiada puede producir, por ejemplo, la sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa lo que conduce a una activación inapropiada o descontrolada. En consecuencia, en otro aspecto, la invención se dirige a compuestos para tratar dichos trastornos.

- 20 Dichos trastornos incluyen enfermedades respiratorias entre las que se incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades alérgicas incluyendo rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares incluyendo trombosis y aterosclerosis; tumores malignos hematológicos; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica;
- 25 enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dorsalgia, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

- 30 Para su uso en la invención, los compuestos comprenden administrar, a un paciente que lo necesite, una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las realizaciones individuales de la invención incluyen compuestos para tratar uno 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.

Como se usa en el presente documento, “tratar” en referencia a un trastorno significa: (1) aliviar o prevenir el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable del trastorno o (b) uno o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con el trastorno, o (4) ralentizar la progresión del trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

Como se ha indicado anteriormente, “tratamiento” de un trastorno incluye prevención del trastorno. El experto en la materia apreciará que la “prevención” no es un término absoluto. En medicina, se entiende que “prevención” se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un trastorno o manifestación biológica del mismo, o retardar la aparición de dicho trastorno o manifestación biológica del mismo.

Como se usa en el presente documento, “cantidad segura y eficaz” en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero suficientemente bajo para evitar efectos secundarios graves (en una relación de beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del criterio médico fiable. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular seleccionado (por ejemplo considerando la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración seleccionada; el trastorno que se trata; la gravedad del trastorno que se trata; la edad, la talla, el peso y la condición física del paciente que se trata; el historial médico del paciente para tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero puede determinarse de forma rutinaria no obstante por el experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, “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 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por cualquier vía 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 vías de administración distintas de la entérica o transdérmica, y es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye aplicación a la piel así como administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente, bien inhalada a través de la boca o a través de los conductos nasales. En una realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse por vía oral. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por inhalación. En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía intranasal. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran por inhalación.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a diversos 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, una dosis se administra una vez al día. En una realización adicional, se administra una dosis dos veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se consigue el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable 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, se administran regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de dichos regímenes, para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependen del trastorno que se trate, la gravedad del trastorno que se trate, la edad y la condición física del paciente que se trate, el historial médico del paciente para tratar, la naturaleza de la terapia simultánea, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto de la técnica. Se entenderá adicionalmente por dichos expertos en la materia que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que cambian las necesidades del paciente individual.

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

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como profármacos. 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, libera con el tiempo el compuesto de fórmula (I) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (I) como un profármaco puede permitir al experto en la materia realizar uno 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 la 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 química 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.

- 5 La invención proporciona por tanto compuestos para tratar un trastorno mediado por una actividad inapropiada de la PI3-quinasa que 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.

En una realización, el trastorno mediado por una actividad inapropiada de la PI3-quinasa 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 autoinmunitarias (incluyendo artritis reumatoide y esclerosis múltiple); trastornos inflamatorios (incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino);
10 enfermedades cardiovasculares (incluyendo trombosis y aterosclerosis); tumores malignos hematológicos; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades del riñón; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad de los espermatozoides; rechazo de trasplante; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor (incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dorsalgia, dolor
15 inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central).

En una realización, el trastorno mediado por una actividad inapropiada de la PI3-quinasa es una enfermedad respiratoria. En una realización adicional, el trastorno mediado por actividad PI3-quinasa inapropiada es asma. En una
20 realización adicional, el trastorno mediado por actividad PI3-quinasa inapropiada es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

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

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad respiratoria que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de 2- $\{[(2R,6S)\text{-}2,6\text{-dimetil-4-morfolinil}]\text{metil}\}\text{-}N\text{-}\{6\text{-}[6\text{-}(\text{metiloxi})\text{-}5\text{-}(\{[2\text{-}(\text{metiloxi})\text{fenil}]\text{sulfonil}\}\text{amino})\text{-}3\text{-piridinil}]\text{-}1H\text{-indazol-4-il}\}\text{-}1,3\text{-tiazol-4-carboxamida}$ o una sal farmacéuticamente
25 aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar asma que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de 2- $\{[(2R,6S)\text{-}2,6\text{-dimetil-4-morfolinil}]\text{metil}\}\text{-}N\text{-}\{6\text{-}[6\text{-}(\text{metiloxi})\text{-}5\text{-}(\{[2\text{-}(\text{metiloxi})\text{fenil}]\text{sulfonil}\}\text{amino})\text{-}3\text{-piridinil}]\text{-}1H\text{-indazol-4-il}\}\text{-}1,3\text{-tiazol-4-carboxamida}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
a un paciente que lo necesite.

30 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar EPOC que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de 2- $\{[(2R,6S)\text{-}2,6\text{-dimetil-4-morfolinil}]\text{metil}\}\text{-}N\text{-}\{6\text{-}[6\text{-}(\text{metiloxi})\text{-}5\text{-}(\{[2\text{-}(\text{metiloxi})\text{fenil}]\text{sulfonil}\}\text{amino})\text{-}3\text{-piridinil}]\text{-}1H\text{-indazol-4-il}\}\text{-}1,3\text{-tiazol-4-carboxamida}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

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

40 **Composiciones**

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

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma a granel en la que puede extraerse una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y proporcionarse después al paciente tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando
50 se prepare en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente pueden contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, o de 1 mg a 700 mg o de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

55

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en proporcionar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se entremezclan de modo que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administran a un paciente e interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe por supuesto ser farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de pureza suficientemente alta.

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

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden seleccionarse para una función particular que pueden cumplir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables puede seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar el transporte o el porte del compuesto o compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos una vez administrados al paciente de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para potenciar la observancia por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguiente tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes anti apelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de cuánto del excipiente esté presente en la formulación y qué otros excipientes estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, hay varios recursos que están disponibles para el experto en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

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

En consecuencia, en otro aspecto la invención se dirige al proceso 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, por ejemplo, por mezcla a temperatura ambiente y presión atmosférica.

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

En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una 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 cálcico y fosfato cálcico 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, goma de tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetil celulosa sódica. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato cálcico y talco.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para administración oral pueden estar microencapsuladas. La composición también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo por revestimiento o inclusión de material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden acoplarse también con polímeros solubles como vehículos farmacológicos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, o polietilén óxido polilisisina sustituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona polépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral líquida. Pueden prepararse líquidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que se preparan elixires mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones 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 polioxietilensorbitol éteres, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

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

Las composiciones de polvo seco para suministro al pulmón por inhalación típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un polvo finamente dividido junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Se conocen por expertos en la materia excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados particularmente para su uso en polvos secos e incluyen lactosa, almidón, manitol y mono-, di- y polisacáridos. El polvo finamente dividido puede prepararse, por ejemplo, por micronización y molienda. En general, el compuesto de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) puede definirse por un valor D_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo como se mide usando difracción por láser).

El polvo seco puede administrarse al paciente mediante 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 típicamente incluyen un medio para medir cada dosis de medicamento del depósito a una posición de suministro. Por ejemplo, los medios de medición pueden comprender una copa de medición, que puede moverse de una primera posición en la que puede llenarse la copa con medicamento del depósito a una segunda posición en la que la dosis del medicamento medida se pone a disposición del paciente para inhalación.

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

Pueden formarse 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 del mismo típicamente se administrarán a un paciente mediante un inhalador de dosis medida (MDI). Dichos dispositivos se conocen por los expertos en la materia.

El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales típicamente usados con 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.

Se proporciona por lo tanto como un aspecto adicional de la invención una formulación de aerosol farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fluorocarburo o clorofluorocarburo 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 de aerosol farmacéutica en la que el propulsor se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.

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

Pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, de por ejemplo gelatina, que contienen 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 en general de 20 µg a 10 mg del compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede presentarse sin excipientes tales como lactosa.

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

Las formulaciones de aerosol se disponen preferentemente de modo que cada dosis medida o "descarga" 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, proporcionando por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg a 10 mg, preferentemente de 200 µg a 2000 µg. La dosis diaria global y la dosis medida suministrada por cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador generalmente será el doble de la suministrada con formulaciones de aerosol.

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

Las formulaciones de la invención pueden prepararse por dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el propulsor seleccionado en un recipiente apropiado, por ejemplo, con ayuda de sonicación o un mezclador de alta cizalla. El proceso se lleva a cabo convenientemente en condiciones de humedad controlada.

La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención pueden determinarse por técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Por lo tanto, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse por ensayo de HPLC, por ejemplo, después de almacenamiento prolongado del producto. Pueden conseguirse datos de estabilidad física de otras técnicas analíticas convencionales tales como, por ejemplo, por ensayo de fuga, por ensayo de suministro de válvula (pesos de descarga promedio por actuación), por ensayo de reproducibilidad de dosis (principio activo por actuación) y análisis de distribución de pulverización.

La estabilidad de las formaciones de aerosol en suspensión de acuerdo con la invención puede medirse por técnicas convencionales, por ejemplo, midiendo la distribución del tamaño de floculación usando un instrumento de dispersión de la luz posterior o midiendo la distribución de tamaños de partículas por impacto de cascada o por el proceso analítico de "borboteador doble". Como se usa en el presente documento la referencia al ensayo de "borboteador doble" significa "determinación de la deposición de la dosis emitida en inhalaciones presurizadas usando aparato A" como se define en la Farmacopea británica 1988, páginas A 204-207, apéndice XVII C. Dichas técnicas permiten calcular la "fracción respirable" de las formulaciones de aerosol. Un procedimiento usado para calcular la "fracción respirable" es por referencia a "fracción de particular fina" que es la cantidad de principio activo recogida en la cámara

de colisión inferior por actuación expresada como porcentaje de la cantidad total de principio activo suministrada por actuación usando el procedimiento de borboteador doble descrito anteriormente.

La expresión "inalador de dosis medida" o MDI significa una unidad que comprende un bote, un tapón fijado que cubre el bote y una válvula de medición de la formulación situada en el tapón. El sistema de MDI incluye un dispositivo de canalización adecuado. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden por ejemplo, un actuador de válvula y un pasaje cilíndrico o de tipo cónico a través del que puede suministrarse el medicamento desde la lata cargada mediante la válvula de medición a la nariz o la boca de un paciente tal como un actuador de boquilla.

Las latas de MDI comprenden en general un recipiente capaz de soportar la presión de vapor del propulsor usado tal como un frasco de plástico o de vidrio revestido con plástico o preferentemente un bote metálico, por ejemplo, aluminio o un aleación del mismo que puede opcionalmente estar anodizado, revestido con laca y/o revestido con plástico (por ejemplo documento WO96/32099 en el que parte o todas de las superficies internas están revestidas con uno o más polímeros de fluorocarburo opcionalmente en combinación con uno o más polímeros no de fluorocarburo), estando dicho recipiente cerrado con una válvula de medición. El tapón puede fijarse al bote mediante soldadura ultrasónica, ajuste por rosca o engaste. Los MDI enseñados en el presente documento pueden prepararse por procedimientos de la técnica (por ejemplo véase Byron, anteriormente y documento WO96/32099). Preferentemente la lata se equipa con un ensamblaje de tapón, en el que se sitúa una válvula de medición de fármaco en el tapón, y dicho tapón se coloca por engaste.

En una realización de la invención la superficie interna metálica del bote se reviste con un fluoropolímero, más preferentemente mezclado con un no fluoropolímero. En otra realización de la invención la superficie interna metálica del bote se reviste con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES). En una realización adicional de la invención la totalidad de la superficie metálica del bote se reviste con una mezcla polimérica de politetrafluoroetileno (PTFE) y polietersulfona (PES).

Las válvulas de medición se diseñan para suministrar una cantidad medida de la formulación por actuación e incorporan una junta para evitar la fuga 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, negras y blancas, goma de butilo y neopreno. Las válvulas adecuadas están disponibles en el mercado de fabricantes bien conocidos en la industria del aerosol, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo BK300, BK357) y 3M-Neotech Ltd, Reino Unido (por ejemplo Spraymiser™).

En diversas realizaciones, los MDI también pueden usarse junto con otras estructuras tales como, sin limitación, envases envueltos para almacenamiento y que contienen los MDI, incluyendo los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 6.119.853; 6.179.118; 6.315.112; 6.352.152; 6.390.291; y 6.679.374, así como unidades de recuento de dosis tales como, pero sin limitación, las descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 6.360.739 y 6.431.168.

Pueden emplearse procedimientos de fabricación en masa convencionales y maquinaria bien conocidos por los expertos en la materia de la fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes cargados. Por lo tanto, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación en masa para preparar formulaciones de aerosol en suspensión una válvula de medición se engasta en un bote de aluminio para formar una lata vacía. El medicamento en partículas se añade a un recipiente de carga y se carga a presión un propulsor licuado junto con los excipientes opcionales a través del recipiente de carga a un recipiente de fabricación. La suspensión farmacológica se mezcla antes de la recirculación a una máquina de llenado y una alícuota de la suspensión farmacológica se carga después a través de la válvula de medición a la lata. En un ejemplo de procedimiento de fabricación en masa para preparar formulaciones de aerosol en solución, se engasta una válvula de medición en un bote de aluminio para formar un bote vacío. El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto se carga a presión a través del recipiente de carga en un recipiente de fabricación.

En un proceso alternativo, se añade una alícuota de la formulación licuada a una lata abierta en condiciones que son suficientemente frías para asegurar que la formulación no se vaporice, y después se engasta una válvula de medición en la lata.

Típicamente, en lotes preparados para uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada lata cargada, se codifica con un número de lote y se envasa en una bandeja para almacenamiento antes del ensayo de liberación.

También pueden administrarse suspensiones y soluciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente mediante un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión utilizado para nebulización puede ser cualquier líquido farmacológicamente aceptable tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etc. o mezclas de los mismos. Las soluciones salinas utilizan sales que presentan poca o ninguna actividad farmacológica después de su administración. Para este fin pueden usarse tanto sales orgánicas, tales como metales alcalinos o sales halógenas 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.

- Otros excipientes farmacológicamente aceptables pueden añadirse a la suspensión o solución. El compuesto de fórmula (I) o 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 de formación de complejos 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 el compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Pueden añadirse conservantes tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sales de los mismos. Puede añadirse tensioactivo particularmente 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 administración a la nariz pueden incluir formulaciones de aerosol presurizadas y formulaciones acuosas administradas a la nariz por bomba presurizada. Son de interés particular formulaciones que no están presurizadas y están adaptadas para administrarse por vía tópica a la cavidad nasal. Formulaciones adecuadas contiene agua como el diluyente o vehículo para este fin. Pueden proporcionarse formulaciones acuosas para administración al pulmón o la nariz con excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de la tonicidad y similares. También pueden administrarse formulaciones acuosas a la nariz por nebulización.
- Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como una formulación fluida para suministro desde un dosificador de fluidos, por ejemplo un dosificador de fluidos que tiene una boquilla de dosificación u orificio de dosificación a través del que se dosifica una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por un usuario a un mecanismo de bomba del dosificador de fluidos. Dichos dosificadores de fluidos se proporcionan en general con un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, siendo las dosis dosificables tras las actuaciones de bomba secuenciales. La boquilla o el orificio de dosificación pueden configurarse para inserción en los orificios nasales del usuario para dosificación de pulverización de la formulación fluida en la cavidad nasal. Se describe e ilustra un dosificador de fluidos del tipo anteriormente mencionado en el documento WO05/044354. El dosificador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una formulación de fluido. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable por el dedo que se puede mover hacia adentro con respecto a la carcasa para mover el recipiente hacia arriba en la carcasa para hacer que la bomba se comprima y bombee una dosis medida de la formulación fuera de un tubo de bombeo a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dosificador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO05/044354.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración intranasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para 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 que se pretende que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del paciente durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986).
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Las pomadas, cremas y geles, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Dichas bases pueden por lo tanto, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetostearílico, polietilenglicoles, lanolina, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o gliceril monoestearato y/o agentes emulsionantes no iónicos.
- Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes espesantes.
- Pueden formarse polvos para aplicación externa 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.
- Pueden administrarse preparaciones tópicas por una o más aplicaciones al día al área afectada; sobre áreas de la piel pueden usarse provechosamente apósitos oclusivos. Puede conseguirse suministro continuo o prolongado por un sistema de depósito adhesivo.

Para 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede emplearse con una base de pomada parafínica o una miscible en agua. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) o 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 de inyección estéril acuosa y no acuosa que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición criodesecada (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

El compuesto y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con o incluyen uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de receptor $M_1/M_2/M_3$), agonistas de β_2 -adrenorreceptor, agentes anti infecciosos, tales como antibióticos o antivirales, o antihistamínicos. La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo seleccionados de un agente antiinflamatorio, tal como un corticosteroide o un AINE, un agente anticolinérgico, un agonista de β_2 -adrenorreceptor, un agente anti infeccioso, tal como un antibiótico o un antivírico, 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.

Ciertos compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para PI3K δ frente a otras PI3-quinasas. La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se selecciona para PI3K δ junto con un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es selectivo para otra PI3-quinasa, por ejemplo PI3K γ .

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

Resultará evidente para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el otro o los otros ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma de sales, por ejemplo como sales metálicas alcalinas o de amina o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo alquil ésteres inferiores, o como solvatos, por ejemplo hidratos para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. Resultará evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

En una realización, la invención abarca a 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 ejemplo de agonistas de β_2 -adrenorreceptor incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un único enantiómero tal como el *R*-enantiómero), salbutamol (que puede ser un racemato o un único enantiómero tal como el *R*-enantiómero), formoterol (que puede ser un racemato o un único diastereómero tal como el *R,R*-diastereómero), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, la sal de sulfato o base libre de los mismos, por ejemplo la sal de fumarato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) de salmeterol, la sal de sulfato o base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. En una realización, se prefieren agonistas de β_2 -adrenorreceptor de acción larga, por ejemplo, compuestos que proporcionan broncodilatación eficaz durante aproximadamente 12 horas o más.

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

Los ejemplos de agonistas de β_2 -adrenorreceptor incluyen:

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

El agonista de β_2 -adrenorreceptor puede estar en forma de una sal formada con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), cinámico, cinámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico. Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides. Los corticosteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico (furoato de fluticasona), S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-cianometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, 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 corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, S-cianometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrameticiclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-meticiclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico. En una realización el corticosteroide es S-fluorometil éster de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico.

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

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo de glucocorticoides que pueden poseer selectividad para transrepresión sobre transactivación y que pueden ser útiles en terapia de combinación incluyen los abarcados en las siguientes patentes: documentos WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/025665, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277. Se cubren compuestos no esteroideos adicionales en: documentos WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

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

Los ejemplos de AINE incluyen cromoglicato sódico, nedocromilo sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas de receptor de adenosina (por ejemplo agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocina (por ejemplo antagonistas de quimiocina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocina, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible) es preferentemente para administración oral. Los ejemplos de inhibidores de iNOS incluyen los desvelados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 y WO99/62875. Los ejemplos de inhibidores de CCR3 incluyen los desvelados en el documento WO02/26722.

En una realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de 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 que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4, y que son solamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-3-ciclo-propil-metoxi-4-difluorometoxifenil]ciclohexano-1-ol]. Además, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describen en la patente de Estados Unidos 5.552.438 expedida el 3 de septiembre de 1996.

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 Sept, Edimburgo) 1998, Abst P.98; referencia CAS n.º 247584020-9); un derivado de 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de benzodiazepina PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 Sep, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): res. P2393); roflumilast (referencia CAS n.º 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505 de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10fcS*)-

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 en Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1): 162), y T2585.

- 5 Se desvelan compuestos adicionales en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) y WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (por ejemplo, ejemplo 399 o 544 desvelado en el mismo). También se desvelan compuestos adicionales en los documentos WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 y WO2005/090354, todos a nombre de Glaxo Group Limited.

- 10 Son ejemplos de agentes anticolinérgicos los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas dobles de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o panantagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares para administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, comercializado con el nombre Spiriva). También son de interés
- 15 revatropato (por ejemplo, como el 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 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, como el
- 20 bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (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).

Se desvelan compuestos adicionales en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745. Las presentes combinaciones incluyen, pero sin limitación:

- 25 yoduro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; y
bromuro de (1*R*,5*S*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

- 30 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-tieniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
4-metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletenil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o
35 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-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
40 (*endo*)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;
3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
ácido 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
45 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;
50 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;
55 [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:

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

- 10 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, bromfeniramina, cetirizina, levocetirizina, efletirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindina, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, 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, los 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).

La invención proporciona por lo tanto, 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.

- 25 La invención proporciona por lo tanto, 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.

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

La invención proporciona por lo tanto, 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.

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

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

- 35 La invención proporciona por lo tanto, 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.

La invención proporciona por lo tanto, 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 PDE-4.

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

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

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

- 50 Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse bien secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. En una realización, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos se apreciarán fácilmente por los expertos en la materia.

La invención proporciona por lo tanto, 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.

La invención proporciona por lo tanto, 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.

- 5 La invención proporciona por lo tanto, 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.

La invención proporciona por lo tanto, 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 corticosteroide.

- 10 La invención proporciona por lo tanto, 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.

- 15 La invención proporciona por lo tanto, 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.

La invención proporciona por lo tanto, 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.

- 20 La invención proporciona por lo tanto, 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.

La invención proporciona por lo tanto, 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.

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

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

- 30 La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el ámbito de la presente invención, sino más bien proporcionar una guía para el experto en la materia para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención.

- 35 **Procedimientos generales**

CL/EM (Cromatografía líquida /Espectroscopia de masas)

El análisis CL/EM se realizó usando uno de los procedimientos citados a continuación.

CL/EM Procedimiento A

- 40 Espectrómetro de masas Waters ZQ que funciona en modo de electronebulización de ión positivo, intervalo de masa 100 - 1000 amu.

Longitud de onda UV: 215 - 330 nm

Columna: 3,3 cm x 4,6 mm d.i., 3 μ m ABZ+PLUS

Caudal: 3 ml/min

Volumen de inyección: 5 μ l

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

Disolvente B: solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en 10 mmol acetato amónico (ac.)

Gradiente: Se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B con los siguientes perfiles de gradientes (expresados como % de Disolvente A en la mezcla): 0 % de A; 0,7 min, 0 - 100 % de A; 3,5 min, 100 % de A; 0,4 min, 100 - 0 % de A; 0,2 min.

50

CL/EM Procedimiento B

La instrumentación CL/EM consiste en lo siguiente:

Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm, 2,1 mm x 50 mm. Horno de columna a 40 °C

Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua que contenía 10 mmol acetato amónico

5 Disolvente B: MeCN:Agua (95:5, v/v) que contenía ácido fórmico al 0,05 %

Volumen de inyección: 0,5 µl

Técnica de inyección: Sobrellenado parcial del bucle

Detección UV: 220 - 330 nm

Tasa de muestreo UV: 40 puntos/s

10 Intervalo exploración EM: 100 - 1000 amu

Tasa de exploración EM: 0,2 s/exploración con un lapso entre exploraciones de 0,1 s

Función de exploración EM: Electronebulización con conmutación pos neg

Tiempo del ciclo: 150 s

Caudal: 1 ml/min

15 Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	97	3
0,1	97	3
1,4	0	100
1,9	0	100
2	97	3

CL/EM Procedimiento C

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

20 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)	% A	% 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

25 La detección UV fue una señal promedio de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registró en un espectrómetro de masa usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

HPLC preparativa automática dirigida a masas

Los procedimientos para HPLC preparativa automática dirigida a masas usada para la purificación de compuestos se describe a continuación:

30 **Columna HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente del procedimiento A**

Columna

La columna usada es normalmente una columna Supelco LCABZ++ con dimensiones de 20 mm d.i. por en longitud. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 5 µm.

Disolventes

35 A: Agua que contiene ácido fórmico al 0,1 %

B: MeCN:Agua (95:5, v/v) que contiene ácido fórmico al 0,05 %

Disolvente auxiliar: MeOH:Agua (8:2, v/v) + acetato amónico 50 mmol
Disolvente de enjuague de agujas = MeOH:Agua:DMSO (8:1:1, v/v/v)

Procedimientos

Hay cinco procedimientos usados dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés.

- 5 Todos tienen un tiempo de ejecución de 15 min, que comprende un gradiente de 10 min seguido de un enjuague de columna de 5 min y una etapa de reequilibración.
tiempo de retención del compuesto 1,5-2,2 min = B al 0-30 %
tiempo de retención del compuesto 2,0-2,8 min = B al 5-30 %
tiempo de retención del compuesto 2,5-3,0 min = B al 15-55 %
10 tiempo de retención del compuesto 2,8-4,0 min = B al 30-80 %
tiempo de retención del compuesto 3,8-5,5 min = B al 50-90 %

Caudal

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

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

15 Columna HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente del procedimiento B

Columnas

Columna preparativa a pequeña escala

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

20 Columna preparativa a gran escala

Columna Supelcosil ABZ+Plus cuyas dimensiones son 30 mm d.i. por 150 mm en longitud. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 12 µm.

Disolventes

- 25 A: Agua que contiene ácido fórmico al 0,1 %
B: MeCN: Agua (95:5, v/v) que contiene ácido fórmico al 0,05 % fórmico
Disolvente auxiliar: MeOH:Agua (4:1, v/v) que contiene 50 mmol de acetato amónico
Disolvente de enjuague de agujas: MeOH:Agua:DMSO (8:1:1, v/v/v)

Procedimientos para prep. a pequeña escala hasta 30 mg

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

Cinco procedimientos tienen un tiempo de ejecución de 15 min, este comprende un gradiente de 10 min seguido de un enjuague de 5 min y una etapa de reequilibración. Los otros cinco tienen un tiempo de ejecución de 25 min. Aquí los procedimientos tienen los mismos puntos inicial y final para el contenido orgánico de B pero los gradientes se han extendido durante un periodo de 20 min para proporcionar una mayor resolución cromatográfica.

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

Procedimientos para prep. a gran escala para hasta 90 mg

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

- 50 Cinco procedimientos tienen un tiempo de ejecución de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un enjuague de columna de 5 min y una etapa de reequilibración. Los otros cinco tienen un tiempo de ejecución 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.

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

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

Columna HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente del procedimiento C

Detalles de la columna: columna XBRIDGE C₁₈(100 mm x 19mm d.i., 5 µm diámetro de empaquetamiento)

10 Disolventes:

A: 10 mmol de bicarbonato amónico (ac.) ajustado a pH 10 con amoníaco (ac.)
 B: MeCN

15 La detección UV fue una señal promedio de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

Columna HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente del procedimiento D

Detalles de la columna: columna ATLANTIS dC18 5µm (19 x 100 mm)

Los disolventes empleados fueron:

20 A= solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua.
 B= solución al 0,05 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo al 95 % más agua al 5 %.

Gradiente:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,0	20	90	10
1,0	20	90	10
9,0	20	1	99
9,6	20	1	99
9,7	20	90	10
11,7	20	90	10

La colección se provocó por UV, EM o una combinación de los dos.

25 La detección UV fue una longitud de onda seleccionada generalmente de 230 nm, 210 nm o 254 nm. El espectro de masa se registró en un espectrómetro de masa usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

Columna HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente del procedimiento E

Fase estacionaria

La fase estacionaria usada para esta purificación fue Sunfire C18 con un tamaño de partícula de 5 µm.

30 Columna preparativa pequeña escala

Dimensión columna : 100mm x 19mm d.i.

Columna preparativa a gran escala

Dimensión columna : 150mm x 30mm d.i.

Eluyente

35 Los eluyentes empleados fueron:

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

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

Procedimientos para prep. a pequeña escala hasta 30 mg de muestra en bruto

Hay diez procedimientos preparativos a pequeña escala enfocados, disponibles para su uso. La elección del procedimiento depende de dos factores

- 5 1. El tiempo de retención del componente o componentes de interés en el procedimiento CLEM analítico genérico.
2. La presencias de impurezas que eluyen estrechamente al componente o componentes de interés.

A partir del tiempo de retención analítico se realizó la selección de uno de los cinco procedimientos de preparación a pequeña escala enfocado. Los procedimientos prep a pequeña escala contienen un gradiente de 7 o 10 minutos en un intervalo especificado orgánico, seguido de un enjuague de 8 o 5 minutos, respectivamente. El tiempo de ejecución total es de 15 minutos.

Si hay impurezas que eluyen estrechamente al componente o componentes de interés, después hay cinco procedimientos prep. a pequeña escala enfocados extendidos disponibles usando los mismos gradientes durante un tiempo más largo. Los procedimientos prep a pequeña escala extendidos contienen un gradiente de 20 o 14 minutos durante el intervalo orgánico especificado seguido de un enjuague de 5 o 11 minutos, respectivamente. El tiempo total de ejecución son 25 minutos.

Los caudales para todos los procedimientos a pequeña escala son 20 ml/min y la purificación se realiza a temperatura ambiente.

El volumen de inyección para prep. a pequeña escala es 500 µl.

Los 5 gradientes de pequeña escala se muestran a continuación.

- 20 B al 5-30 %
- B al 15-55 %
- B al 30-85 %
- B al 50-99 %
- B al 80-99 %

25 Procedimientos para prep. a gran escala hasta 90 mg de muestra en bruto

Hay diez procedimientos prep a gran escala enfocados, disponibles para su uso. La elección del procedimiento depende de los mismos dos factores que para prep. a pequeña escala. Los tiempos de ejecución (gradiente y enjuague) son los mismos que para los procedimientos prep a pequeña escala.

30 Los caudales para todos los procedimientos a gran escala son 40 ml/min y la purificación se realiza a temperatura ambiente.

El volumen de inyección para prep. a gran escala es 980 µl.

Detección UV

EM:	Waters ZQ
Modo de ionización:	Electronebulización por exploración positiva y negativa alterna
Intervalo de exploración:	100 a 1000 amu
Tiempo de exploración:	0,50 segundos
Lapso entre exploración:	0,20 segundos

Columna HPLC preparativa automática dirigida a masas, condiciones y eluyente del procedimiento F

35 **Detalles de la columna:** columna SUNFIRE C18 (100 mm x 19 mm id. 5 µm)

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.

40 Los procedimientos a continuación se seleccionan basándose en el tiempo de retención analítico de los compuestos purificados.

Procedimiento 1

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

La colección se provocó por UV, EM o una combinación de los dos.

- 5 La detección UV fue una longitud de onda seleccionada generalmente de 230 nm, 210 nm o 254 nm. El espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

Procedimiento 2

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,0	20	85	15
1,0	20	85	15
10	20	45	55
10,5	20	5	95
12,5	20	5	95
13	20	85	15
14	20	85	15

La colección se provocó por UV, EM o una combinación de los dos.

- 10 La detección UV fue una longitud de onda seleccionada generalmente de 230 nm, 210 nm o 254 nm. El espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

Procedimiento 3

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

- 15 La colección se provocó por UV, EM o una combinación de los dos.

La detección UV fue una longitud de onda seleccionada generalmente de 230 nm, 210 nm o 254 nm. El espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo.

Procedimiento 4

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0,0	20	50	50
1,0	20	50	50
10	20	1	99
12,5	20	1	99
13	20	50	50
14	20	50	50

La colección se provocó por UV, EM o una combinación de los dos.

- 5 La detección UV fue una longitud de onda seleccionada generalmente de 230 nm, 210 nm o 254 nm. El espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo.

Procedimiento 5

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	%A	%B
0,0	20	20	80
1,0	20	20	80
7,0	20	1	99
12,5	20	1	99
13	20	20	80
14	20	20	80

La colección se provocó por UV, EM o una combinación de los dos.

- 10 La detección UV fue una longitud de onda seleccionada generalmente de 230 nm, 210 nm o 254 nm. El espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo.

Intermedios y Ejemplos

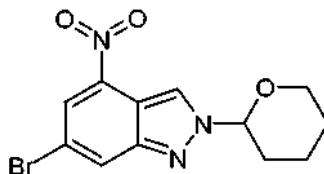
- 15 Cuando se da el nombre de un proveedor comercial después del nombre de un compuesto o un reactivo, por ejemplo "compuesto X (Aldrich)" o "compuesto X/Aldrich", esto significa que el compuesto X se obtiene de un proveedor comercial, tal como el proveedor comercial nombrado. Si no se hace referencia en el presente documento el compuesto o reactivo pueden comprarse de un proveedor estándar, tal como Sigma Aldrich Lancaster, Fluorochem, TCI etc.

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

Los nombres de los Ejemplos se han obtenido usando un programa de nomenclatura de compuestos que coincide con el nombre de la estructura (por ejemplo, ACD/Nombre de lote v 9,0).

Intermedio 1

- 25 **6-Bromo-4-nitro-2-(tetrahidro-2*N*-piran-2-il)-2*N*-indazol**



Procedimiento A:

6-Bromo-4-nitro-1H-indazol (10 g, 41 mmol), 3,4-dihidropirano (8,5 ml, 93 mmol) y sulfonato de p-tolueno piridinio (125 mg, 0,496 mmol) en DCM (150 ml) se calentaron a reflujo durante 4,5 h. La reacción se enfrió a TA y después se vertió sobre bicarbonato sódico saturado (ac.) (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico al 5 % (ac.) (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título, 12,9 g, usado sin purificación adicional.

CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 3,42$ min, $MH^+ = 328$.

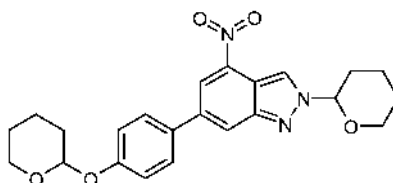
Procedimiento B:

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

CLEM (Procedimiento A) $T_r = 3,51$ min, $MH^- = 326/328$

Intermedio 2

4-Nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol

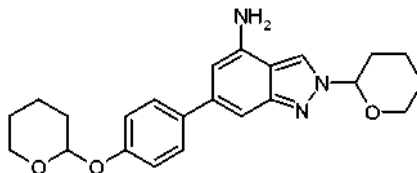


6-Bromo-4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (500 mg, 1,53 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (125 mg, 0,153 mmol), ácido [4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]borónico (511 mg, 2,3 mmol), hidrogenocarbonato sódico saturado (ac.) (3 ml) y alcohol isopropílico (12 ml) se añadieron a cada uno de los 5 recipientes de microondas. Todas las 5 reacciones se calentaron a 150 °C durante 10 min en un microondas Biotage. La mezcla de reacciones se combinó y se añadieron agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La mezcla se filtró y la fase orgánica se recogió. La fase orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se secó al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0 - 25 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 2,3 g del compuesto del título

CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 3,85$ min, $MH^+ = 424$.

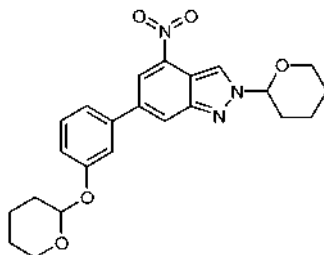
Intermedio 3

2-(Tetrahidro-2N-piran-2-il)-6-[4-(tetrahidro-2N-piran-2-iloxi)fenil]-2N-indazol-4-amina



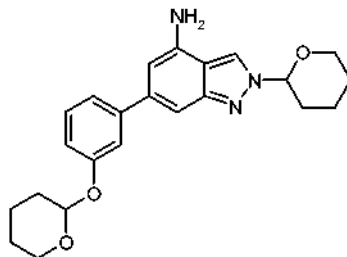
Se disolvió 4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-[4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol (2,31 g, 5,45 mmol) en acetato de etilo (109 ml) y el compuesto se redujo usando el H-cube (disponible de ThalesNano) con cartucho catalizador de Pd al 10 %/C a 30 °C y 3 MPa (30 bar). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0 - 50 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 963 mg del compuesto del título

CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 3,22$ min, $MH^+ = 394$.

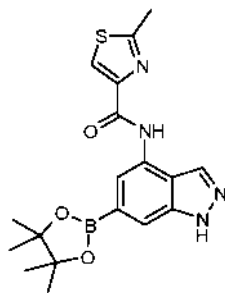
Intermedio 4**4-Nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol**

6-Bromo-4-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (500 mg, 1,53 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (125 mg, 0,153 mmol), 2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]oxi]tetrahydro-2H-pirano (700 mg, 2,3 mmol), hidrogenocarbonato sódico saturado (ac.) (2 ml) y alcohol isopropílico (8 ml) se añadieron a cada uno de los 5 recipientes de microondas. Todas las 5 reacciones se calentaron a 150 °C durante 10 min en un microondas iniciador Biotage. Las mezclas de reacción 1, 4, 5 se combinaron y se añadieron agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua seguido de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 - 35 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. Este procedimiento se repitió después en las mezclas de reacción combinadas 2 y 3. Finalmente, los residuos se combinaron para dar 1,06 g del compuesto del título

CL/EM (Procedimiento A) T_r = 3,86 min, MH⁺ = 424.

Intermedio 5**2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol-4-amina**

Se disolvió 4-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol (1,06 g, 2,5 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y Pd al 10 %/C (53 mg) se añadió. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno gas (1 atm) a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró al vacío para producir 828 mg del compuesto del título, usado sin purificación adicional. CL/EM (Procedimiento A) T_r = 3,21 min, MH⁺ = 394.

Intermedio 6**2-Metil-N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

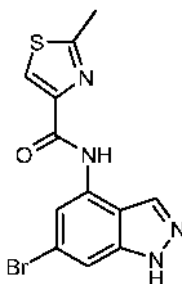
N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (500 mg, 1,48 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (414 mg, 1,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (121 mg, 0,148 mmol) y acetato potásico (437 mg, 4,45 mmol) se combinaron en DMA (19 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min antes de calentarse en un microondas Biotage a 80 °C durante 20 min. Se añadió más Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (121 mg, 0,148 mmol) y la reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min antes de calentarse en un iniciador Biotage a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (2 x 200 ml) y agua (200 ml)

usando agitación para ayudar a depositarse las capas. Las fases orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0 - 15 % (que contenía Et₃N al 1 %) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío así como los desechos de la purificación. Estos residuos se combinaron y se purificaron adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0 - 100 % en ciclohexano seguido de MeOH al 0 - 30 % (que contenía Et₃N al 1 %) en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 0 - 100 % en DCM, seguido de MeOH al 0 - 20 % (que contenía Et₃N al 1 %) en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 23 mg del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento B) T_r = 1,11 min, MH⁺ = 385.

Intermedio 7

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

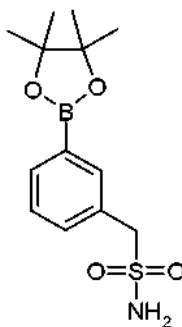


Ácido 2-Metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (4,59 g, 32,1 mmol), HATU (13,4 g, 35,3 mmol) y DIPEA (16,8 ml, 96 mmol) se agitaron en DMF (140 ml) durante 30 min a 20 °C. Se añadió 6-bromo-1H-indazol-4-amina (3,40 g, 16,03 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 2 días. El disolvente se redujo a ~40 ml y la mezcla de reacción se aplicó a 5 x 70 g de cartuchos SPE de aminopropilo y se dejó reposar durante 3 h. Los cartuchos eluyeron con DCM:MeOH (1:1, v/v) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0 - 15 % (que contenía Et₃N al 1 %) en DCM. Las fracciones apropiadas se evaporaron para dar el compuesto del título 1,02 g.

CL/EM (Procedimiento B) T_r = 0,96 min, MH⁺ = 339.

Intermedio 8

1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida



Se añadió gota a gota cloruro de (3-bromofenil)metanosulfonilo (49 g, 179 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante 10 min a amoniaco al 28 % (ac.) (500 ml) a -15 °C. La reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche. La reacción se filtró, se lavó con agua (30 ml) y hexano (30 ml), después se secó para dar 38,8 g de un material asumido para ser 1-(3-bromofenil)metanosulfonamida, que se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización.

1-(3-Bromofenil)metanosulfonamida en bruto (32,5 g, 130 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (46,4 g, 180 mmol), acetato potásico (51 g, 520 mmol) y 1,4-dioxano (560 ml) se desgasificaron durante 10 min con argón. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,9 g, 2,6 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ adicional (0,5 g, 0,68 mmol) y la mezcla se calentó durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, la masa de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a reflujo repetidamente con hexano (100 ml), después se trituró y se secó para dar el 37,8 g del compuesto del título.

GC: T_r = 14,8 min (sistema GC a continuación), LC: T_r = 1,58 min (sistema LC a continuación)

Sistema GC:

Columna: columna Varian VF5ms, 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm

Condiciones: 40 °C durante 2 min; 40 - 250 °C durante 15 min; 250 °C durante 4 min.

Sistema LC:

Columna: XBridge 2,1 mm x 30 mm 5 μ m C₁₈

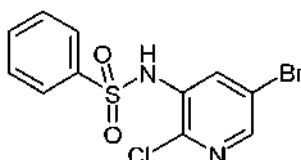
Disolvente A: bicarbonato de amonio 10 mM (ac.)

Disolvente B: MeCN

5 Gradiente: A al 5 % a B al 95 % durante 3,1 min, se mantuvo durante 0,8 min.

Intermedio 9

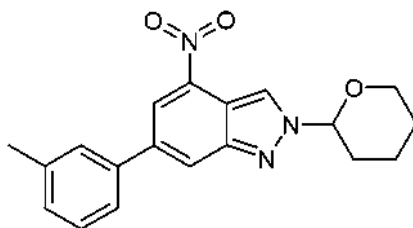
N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)bencenosulfonamida



10 Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (2,24 ml, 17,5 mmol) durante 5 - 10 min a una solución de 5-bromo-2-cloro-3-piridinamina (2,5 g, 12,1 mmol) y piridina (1,5 ml, 18,56 mmol) en DCM (25 ml). La reacción se agitó durante 18 h a TA antes de la evaporación a sequedad al vacío. El residuo se dividió en dos y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM al 0 - 100 % en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 1,81 g del compuesto del título.
CL/EM (Procedimiento B) T_r = 1,09 min, MH⁻ = 347.

15 Intermedio 10

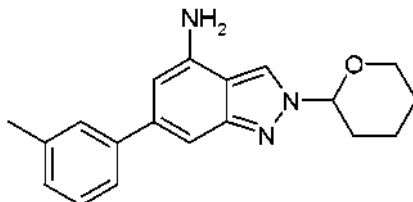
6-(3-Metilfenil)-4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol



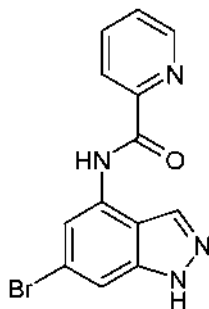
20 6-Bromo-4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (500 mg, 1,53 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (125 mg, 0,15 mmol), ácido (3-metilfenil)borónico (313 mg, 2,3 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), carbonato sódico 2 M (ac.) (2,3 ml) y agua (5 ml) se combinaron y se calentaron en un microondas Biotage a 150 °C durante 30 min. La reacción en bruto se combinó con una reacción separada llevada a cabo en una escala 1/10. Las reacciones combinadas se repartieron entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), se filtraron y la fase orgánica separada se lavó varias veces con agua, seguido de salmuera, antes de secarse sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0 - 25 % en ciclohexano, para dar 422 mg del compuesto del título.
25 CL/EM (Procedimiento A) T_r 3,78 min, MH⁺ = 338.

Intermedio 11

6-(3-Metilfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina



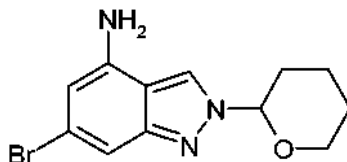
30 Se disolvió 6-(3-metilfenil)-4-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (422 mg, 1,25 mmol) en acetato de etilo (25 ml) y se redujo usando el H-cube (disponible de ThalesNano) con un cartucho catalizador de Pd/C a una presión superior a 8 MPa (80 bar). El disolvente se retiró al vacío para dar 286 mg del compuesto del título.
CL/EM (Procedimiento A) T_r 3,13 min, MH⁺ = 308.

Intermedio 12**N-[6-Bromo-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

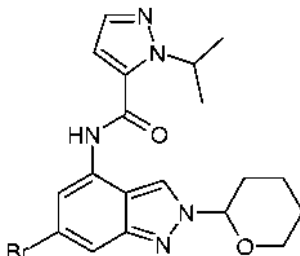
- 5 6-Bromo-1H-indazol-4-amina (100 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-piridincarbonilo (100 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (0,164 ml, 0,94 mmol) se agitaron en DCM (10 ml) a TA durante una noche. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por MDAP (Procedimiento B) y las fracciones apropiadas se evaporaron para dar 38 mg del compuesto del título.
CL/EM (Procedimiento B) $T_r = 0,97$ min, $MH^+ = 319$.

Intermedio 13

- 10 **6-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina**



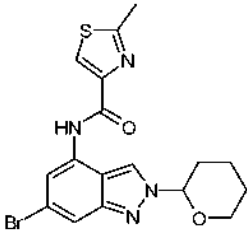
- 15 6-Bromo-4-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol (6 g, 18,40 mmol), limaduras de hierro (3,29 g, 58,9 mmol) y cloruro de amonio (0,492 g, 9,20 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadió etanol (60 ml) y después agua (18 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. No había separación visible de fases, por lo que la reacción se evaporó para retirar el acetato de etilo y etanol. Después, se añadieron 250 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 50 ml más de agua, antes de pasar a través de una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó a sequedad para dar 6 g del material en bruto. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y después con acetato de etilo.
20 El extracto de DCM se evaporó a sequedad para dar una pequeña cantidad de producto impuro que se descargó. El lote de 6 g de material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (columna de sílice de 120 g, ISCO companion technology) eluyendo con un gradiente de metanol al 1 - 2 % en DCM durante 25 minutos. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3,95 g).
CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 2,87$ min, $MH^- = 298$.

Intermedio 14**N-[6-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida**

- 30 Se disolvió 6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (2,25 g, 7,59 mmol) en DCM (40 ml) y se añadió DIPEA (2,85 ml, 16,34 mmol). Se añadió cloruro de 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carbonilo (1,41 g, 8,17 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase de DCM se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El material se combinó con el obtenido de una reacción previa a menor escala llevada a cabo de una manera idéntica pero partiendo con 6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (0,2 g, 0,675 mmol). Los materiales en bruto combinados se purificaron por cromatografía sobre sílice usando un cartucho de 50 g y eluyendo progresivamente con DCM,

después metanol al 1 - 4 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,8 g).
CL/EM (Procedimiento B) $T_r = 1,24$ min, $MH^- = 434$.

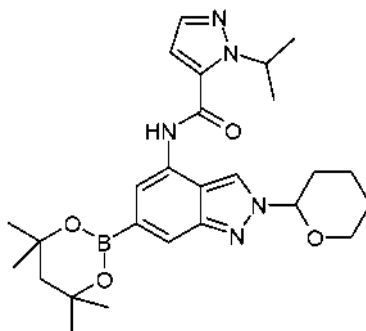
De forma análoga se preparó

Intermedio número	Nombre	Estructura	Cloruro ácido	CL/EM T_r min	CL/EM MH^+
15	<i>N</i> -[6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida		cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo	1,18	423

5

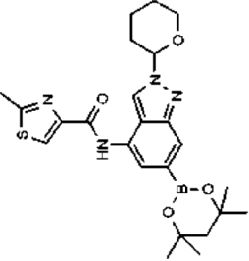
Intermedio 16

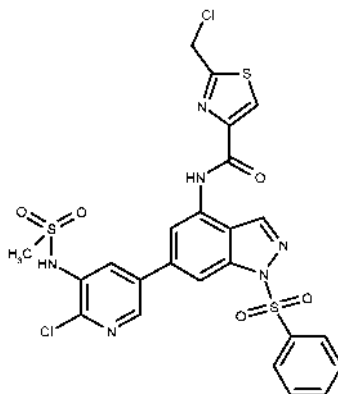
1-(1-Metiletil)-*N*-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1*N*-pirazol-5-carboxamida



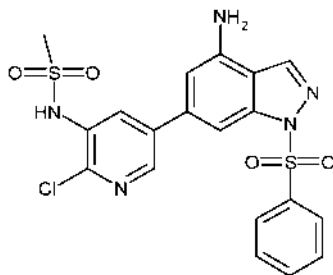
- 10 *N*-[6-Bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-carboxamida (500 mg, 1,16 mmol), aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (94 mg, 0,115 mmol), acetato potásico (341 mg, 3,47 mmol) y 4,4,4',4',6,6,6'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinane (978 mg, 3,47 mmol) se combinaron en un vial de microondas. Se añadió 1,4-dioxano (8 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. El análisis por CLEM mostró la reacción incompleta así que la mezcla se calentó de nuevo en condiciones de microondas durante 30 min a 80 °C. Después se
- 15 añadió más aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (38 mg) y la reacción se calentó durante 30 min más a 80 °C. La mezcla de reacción se aplicó a la parte superior de un cartucho de sílice y se lavó a través del con metanol. Después de la retirada del disolvente, el residuo se repartió entre DCM y agua y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc al 40 % - 60 % en ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se secaron
- 20 al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
CL/EM T_r 1,33 min m/z 494 $[MH]^+$. Procedimiento C

De forma análoga se preparó:

Intermedio número	Nombre	Estructura	Bromuro de arilo	CL/EM T _r min	CL/EM MH ⁺
17	2-metil-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida		N-[6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	1,36	483

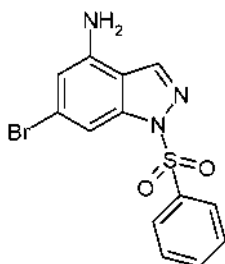
Intermedio 18**2-(Clorometil)-N-[6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

- 5 Se disolvió N-{5-[4-amino-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-cloro-3-piridinil}metanosulfonamida (780 mg, 1,632 mmol) en DCM (32 ml) y piridina (0,198 ml, 2,448 mmol) y se enfrió a 0 °C. A esta se le añadió gota a gota cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (320 mg, 1,632 mmol) como una solución en DCM (6 ml). La reacción se dejó calentar y después de la adición final se agitó durante 66 h más a 20 °C. La reacción estaba incompleta así que la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota una porción más de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (320 mg, 1,632 mmol) como una solución en DCM (6 ml). La reacción se dejó calentar y se agitó durante 23 h más a 20 °C. La reacción seguía incompleta por lo que la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota una porción más de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (320 mg, 1,632 mmol) como una solución en DCM (6 ml). La reacción se dejó calentar y se agitó durante 23 h más a 20 °C. La solución se trató con DCM (25 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min.
- 10 Después, la fase orgánica se separó, se lavó con cloruro sódico acuoso diluido (30 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba, y se cargó directamente en un cartucho de sílice de 100 g. Este eluyó con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano durante 60 min usando el Flashmaster II. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (321 mg).
- 15 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,13$ min, $MH^+ = 636$.

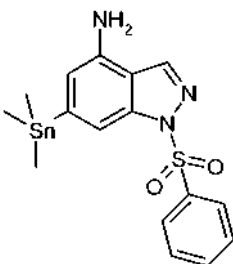
Intermedio 19**N-{5-[4-Amino-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-cloro-3-piridinil}metanosulfonamida**

- 25 Se realizaron cuatro reacciones idénticas en un vial de microondas de 20 ml, cada uno usando un cuarto de las cantidades indicadas. Después se combinaron para el tratamiento y la purificación. Una solución de un cuarto de 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (4,329 g, 9,93 mmol) en un cuarto de DMF (24 ml) se trató con un cuarto de N-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida (3,26 g, 11,42 mmol) seguido de un cuarto de $Pd(PPh_3)_4$ (1,032 g, 0,893 mmol). Cada vial se calentó a 120 °C durante 50 min en un iniciador Biotage. Las soluciones de color naranja se combinaron y se cargaron en un cartucho de sílice de 20 g, y los viales se lavaron con metanol (10 ml) que también se cargó en el cartucho que después eluyó con metanol. Después los eluyentes se evaporaron para dejar un aceite de color naranja. Este se diluyó con DCM (10 ml) y se cargó directa y uniformemente en un 2 cartuchos de sílice x 100 g. Estos eluyeron con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano durante 80 min usando el Flashmaster II. Las fracciones puras apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,939 g).
- 30 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,94$ min, $MH^+ = 478$.

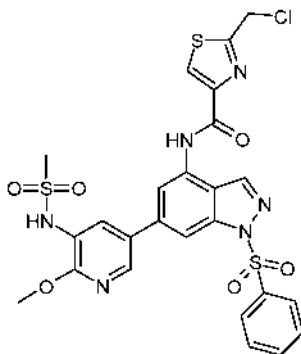
35

Intermedio 20**6-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-amina**

- 5 A hidruro sódico (1,886 g, 47,2 mmol) en DMF (10 ml) agitado a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 6-bromo-1H-indazol-4-amina (10 g, 47,2 mmol, disponible de Sinova) en DMF (30 ml). NOTA- desprendimiento de gas. Tras la adición completa la mezcla se trató gota a gota con cloruro de bencenosulfonilo (6,08 ml, 47,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml). Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Después, los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, después se filtraron y se evaporaron para producir una goma de color pardo que se trituró usando DCM para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color melocotón (8,72 g).
- 10 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,14$ min, $MH^+ = 352/354$.

Intermedio 21**1-(Fenilsulfonil)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina**

- 15 Una mezcla agitada de 6-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-amina (1,3 g), hexametildiestaño (2,4 g), trietil-amina (1 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 g) en tolueno (15 ml) se calentó en irradiación por microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se aplicó a un cartucho de sílice usando éter de petróleo a 40-60 °C como eluyente. Este se cambió a éter/éter de petróleo a 40-60 °C. Las fracciones apropiadas se evaporaron para dar el compuesto del título (1,2 g).
- 20 CLEM (Procedimiento C) $T_r = 3,3$ min, $MH^+ 438$.

Intermedio 22**2-(Clorometil)-N-[6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

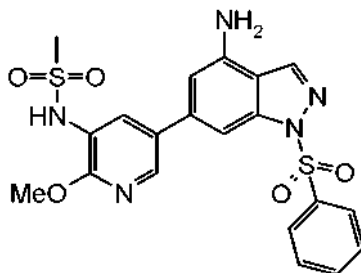
- 25 Se disolvió N-[5-[4-amino-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (700 mg, 1,478 mmol) en DCM (30 ml) y se enfrió a 0 °C, antes se añadió piridina (0,179 ml, 2,217 mmol). A esta mezcla se le añadió gota a gota cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (290 mg, 1,478 mmol) como una solución en DCM (10 ml) durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución acuosa saturada de

bicarbonato sódico (20 ml) a la mezcla y se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, se lavó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (697 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,14$ min, $MH^+ = 634$.

5 Intermedio 23

N-[5-[4-Amino-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-yl]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida

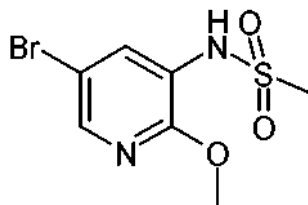


1-(Fenilsulfonyl)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (4,2 g, 9,63 mmol), *N*-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil] metanosulfonamida (3,25 g, 11,56 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,113 g, 0,963 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo. Se añadió DMF (30 ml) y la reacción se calentó a 120 °C durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto (9,8 g) se disolvió en DCM y se cargó en la parte superior de un cartucho RediSep de 750 g que después eluyó con EtOAc 0-100 %/ciclohexano durante 10 volúmenes de columna usando la Companion XL. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,39 g).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,95$ min, $MH^+ = 474$

Intermedio 24

N-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida



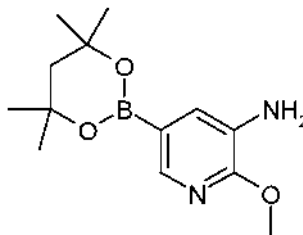
Procedimiento A:

A *N*-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-*N*-(metilsulfonyl)metanosulfonamida (4,64 g, 12,92 mmol) en un matraz de fondo redondo se le añadió metanol (10 ml) e hidróxido sódico (10 ml, 12,92 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró al vacío y la fase y la fase acuosa se acidificó a ~pH 2 con HCl 2 M (ac.). El precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío durante una noche para dar un sólido de color blanco. La CLEM seguía mostrando que todavía presentaba algún material de partida, así que se añadieron metanol (10 ml) e hidróxido sódico (10 ml, 12,92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron más metanol (10 ml) e hidróxido sódico (10 ml, 12,92 mmol). Después de 30 min el metanol se retiró al vacío y la fase acuosa se acidificó a ~pH 3 con HCl 2 M (ac.). El precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,28 g). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,83$ min, $MH^+ = 282$.

30 Procedimiento B:

A 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (3,11 g) en piridina (30 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonylo (2,96 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se ajustó a pH 7 con HCl 2 M y se extrajo en DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El sólido residual se disolvió en metanol (15 ml), antes se añadió NaOH 2 M (15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El metanol se retiró al vacío y la mezcla acuosa se lavó con DCM. El DCM se separó de la fase acuosa que después se acidificó a pH 2 con HCl 2 M. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,79 g).

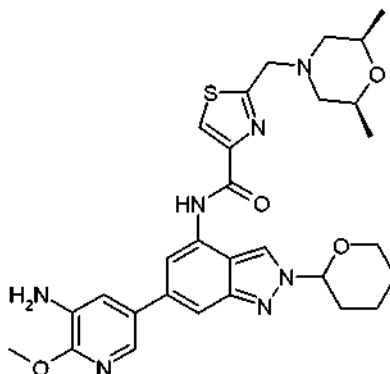
CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,86$ min, $MH^+ = 282$

Intermedio 25**2-(Metiloxi)-5-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-piridinamina**

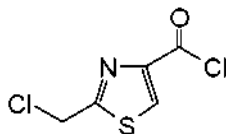
- 5 5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (500 mg, 2,463 mmol), acetato potásico (725 mg, 7,39 mmol), 4,4,4',4',6,6,6'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (1991 mg, 7,06 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (180 mg, 0,246 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo y se añadió 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche, después se pasó a través de un cartucho de sílice de 5 g que se lavó con metanol, después se evaporó en sequedad. El residuo se repartió entre DCM y agua. La fase de DCM se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter, después se filtró. El éter se evaporó y el residuo se trituró con hexano, después se calentó a 60 °C durante 1 hora antes de la evaporación a sequedad. El residuo se purificó a través de un cartucho de sílice de 10 g, eluyendo con DCM, después metanol al 1-2 % en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (274 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r 1,13 min, MH⁺ 265.

Intermedio 26

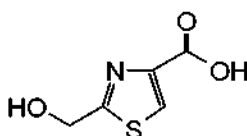
- 15 ***N*-[6-[5-Amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida**



- Fosfato tripotásico (910 mg, 4,29 mmol), cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (105 mg, 0,143 mmol) y 2-(metiloxi)-5-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-piridinamina (453 mg, 1,715 mmol) se pesaron en un vial de microondas de 20 ml. Se disolvió *N*-[6-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (764 mg, 1,429 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añadió, seguido de agua (2,000 ml). La reacción se calentó a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de sílice de 10 g, eluyendo con metanol. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre 200 ml DCM y 200 ml agua. El DCM se recogió y eluyó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de 100 g), eluyendo con metanol al 0-25 % en DCM durante 40 min, después en un cartucho de gel de sílice adicional de 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 40 min y después metanol al 0-25 % en DCM durante 20 min para proporcionar el compuesto del título (512 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,84 min, MH⁺ 578.

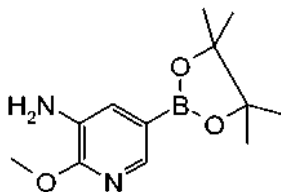
Intermedio 27**Cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo**

5 A una solución de ácido 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (370 mg, 2,33 mmol) en cloroformo (5 ml) y DMF (0,1 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con cloroformo (5 ml) y se secó en una línea de alto vacío durante 30 min para proporcionar el compuesto del título. La CLEM se ejecutó como una solución en MeOH (Procedimiento B) T_r 0,77 min, MH^+ 191. El material no era adecuado para el almacenamiento a largo plazo así que se usó inmediatamente o almacenado a -20 °C hasta 2 semanas.

Intermedio 28**Ácido 2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-carboxílico**

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

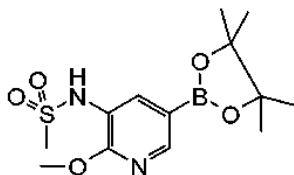
20 CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,36 min, MH^+ = 160.

Intermedio 29**2-(Metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina**

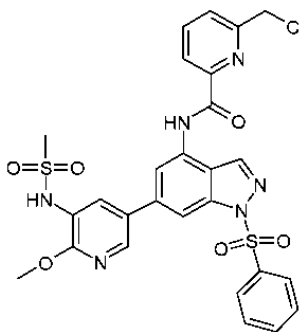
25 A 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (18,93 g, 93 mmol, disponible de Asymchem) en un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió 1,4-dioxano (500 ml) purgado con nitrógeno seguido de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (47,4 g, 186 mmol), acetato potásico (27,5 g, 280 mmol) y aducto $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (7,61 g, 9,32 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La mezcla se filtró a través de una fase 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 secaron sobre sulfato de magnesio durante una noche. El residuo se purificó en un cartucho de sílice de 1,5 Kg, eluyendo a acetato de etilo al 0-50 %/DCM sobre 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 para dejar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (11,1 g). Se obtuvo un

30 segundo cultivo a partir del filtrado anterior y después de secarse do una porción más del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (2,95 g).

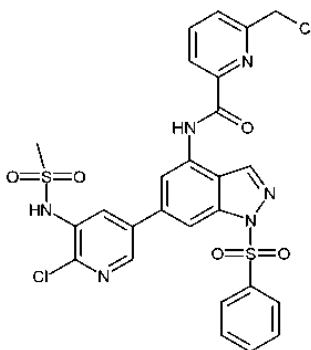
35 CLEM (Procedimiento B) T_r 0,91 min, MH^+ 251.

Intermedio 30**N-[2-(Metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida**

- 5 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 DCM (20 ml), se separó por una frita hidrófoba y se purificó por un cartucho de sílice (70 g) en Flashmaster II usando un gradiente de DCM y metanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,46 g). CLEM (Procedimiento B) T_r 0,98 min, MH^+ 329.

10 Intermedio 31**6-(Clorometil)-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida**

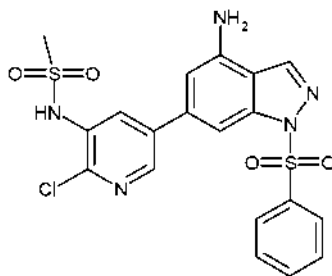
- 15 Se disolvió N-[5-[a-Amino-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (750 mg, 1,584 mmol) en DCM (20 ml), se enfrió a 0 °C antes se añadió piridina (0,192 ml, 2,376 mmol). Después, se añadió gota a gota cloruro de 6-(clorometil)-2-piridin-carbonilo (354 mg, 1,584 mmol) en DCM (10 ml) durante 15 min y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h; el hielo se dejó fundir durante este tiempo. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) a la mezcla y se agitó vigorosamente durante 10 min. La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, se lavó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para dar un aceite de color naranja.
- 20 El aceite se trituroó con éter y el sólido resultante se retiró por filtración, después se pre adsorbió sobre sílice. La sílice se añadió a la parte superior de un cartucho SPE de sílice de 50 g que posteriormente eluyó con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano durante 60 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (253 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r = 1,20 min, MH^+ = 628.

25 Intermedio 32**6-(Clorometil)-N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-2-piridin-carboxamida**

A una solución de ácido 6-(hidroximetil)-2-piridincarboxílico (500 mg, 3,27 mmol) en cloroformo (10 ml) y DMF (0,1 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1 ml, 13,70 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con cloroformo (5 ml) después se secó en una línea de alto vacío durante 30 min para proporcionar un aceite de color naranja (650 mg), se supone que es cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo. Se disolvió N-{5-[4-amino-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-yl]-2-cloro-3-piridinil} metanosulfonamida (600 mg, 1,255 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió piridina (0,122 ml, 1,506 mmol) seguido de cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo (281 mg, 1,255 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una porción más de cloruro de 6-(clorometil)-2-piridincarbonilo (281 mg, 1,255 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla en bruto se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, se lavó con agua (10 ml) y se concentró al vacío para dar un sólido de color naranja que se purificó por cromatografía en columna (columna RediSep de sílice de 80 g) eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM sobre 20 volúmenes de columna. La separación fue incompleta, así que todas las fracciones se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El sólido de color naranja resultante se volvió a purificar por cromatografía en columna sobre sílice (columna RediSep de sílice de 80 g) eluyendo con EtOAc al 50-100 %/ciclohexano durante 40 min en el ISCO Companion. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (141 mg). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,19$ min, $MH^+ 631$.

Intermedio 33

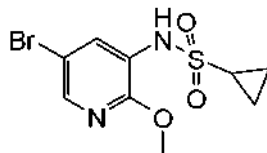
N-{5-[4-Amino-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-yl]-2-cloro-3-piridinil}metanosulfonamida



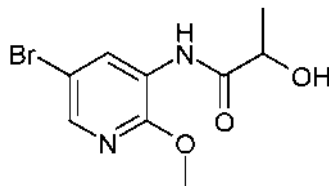
Se realizaron cuatro reacciones idénticas en un vial de microondas de 20 ml, usando cada uno un cuarto de las cantidades indicadas. Después se combinaron para el tratamiento y la purificación. Una solución de un cuarto de 1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (4,329 g, 9,93 mmol) en un cuarto de DMF (24 ml) se trató con un cuarto de N-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida (3,26 g, 11,42 mmol) seguido de un cuarto de $Pd(PPh_3)_4$ (1,032 g, 0,893 mmol). Cada vial se calentó a 120 °C durante 50 min en un iniciador Biotage. Las soluciones de color naranja se combinaron y se cargaron en un cartucho de sílice de 20 g, y los viales se cargaron con metanol (10 ml) que también se cargó en el cartucho que después eluyó con metanol. Después, los eluyentes se evaporaron para dejar un aceite de color naranja. Este se diluyó con DCM (10 ml) y se cargó directa y uniformemente en 2 cartuchos de sílice x 100 g. Estos eluyeron con acetato de etilo al 0-100 %/ciclohexano durante 80 min usando el Flashmaster II. Las fracciones puras apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,939 g). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,94$ min, $MH^+ = 478$.

Intermedio 34

N-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]ciclopropanosulfonamida

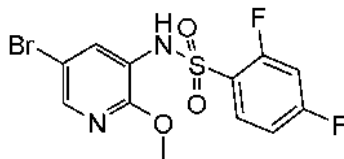


Se disolvió 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (1,05 g, 5,17 mmol, disponible de Asymchem) en piridina (10 ml) y se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (1,818 g, 12,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó a aprox. pH 2 con HCl 2 M (ac.) y se extrajo en DCM. El DCM se pasó a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,48 g). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,99$ min, $MH^+ = 309$.

Intermedio 35***N*-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-hidroxiopropanamida**

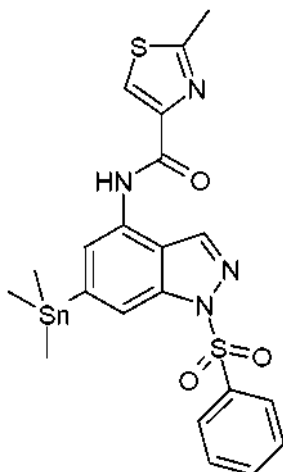
Se disolvió ácido 2-hidroxipropanoico (444 mg, 4,93 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió (1-cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,652 ml, 4,93 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (500 mg, 2,463 mmol, disponible de Asymchem) y la mezcla de reacción se diluyó con más DCM (5 ml). La agitación se continuó a temperatura ambiente, después, después de 3 horas se añadió una porción más de cloro-2-metil-1-propen-1-il)dimetilamina (0,652 ml, 4,93 mmol) y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y la fase de DCM separada se lavó con bicarbonato sódico saturado (ac.) antes de pasar a través de una fritada hidrófoba y la evaporación a sequedad. El residuo se agitó con NaOH 2 M (ac., 5 ml). Después de agitar durante 4 horas el precipitado resultante se recogió por filtración y después se disolvió en DCM y se lavó con HCl 2 M (ac.). La fase de DCM se separó. La fase acuosa restante se lavó con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (220 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,89$ min, $MH^+ = 276$.

Intermedio 36***N*-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida**

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-difluorobencenosulfonyl (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 mayoría 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 cantidades abundantes de agua para dar 21 g de del producto deseado en bruto. Apareció más sólido en el licor madre y se filtró y se lavó con agua para dar 1,5 g adicionales del material deseado. Los dos lotes se combinaron, se trituraron con DCM (70 ml) y se secaron en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (15 g).

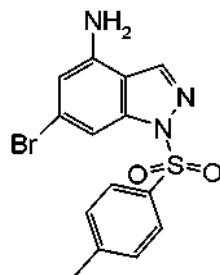
CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,11$ min, $MH^+ = 378/380$.

Intermedio 37**2-Metil-*N*-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilstannil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

Se añadió gota a gota cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (350 mg) en DCM (4 ml) a 1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (300 mg) en DCM (15 ml) y piridina (0,167 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado (ac.) (25 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 15 min. El DCM se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se purificó sobre un cartucho de sílice, preacondicionado con ciclohexano, se lavó con ciclohexano seguido de elución con éter. El éter se evaporó para dar el compuesto del título (373 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r 1,42 min, MH^+ 563.

Intermedio 38

6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-amina

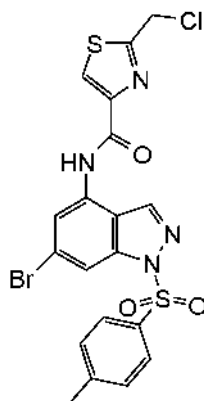


A una suspensión de hidruro sódico (5,66 g) en DMF anhidra (75 ml) en agitación a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de 6-bromo-1H-indazol-4-amina (30 g), también en DMF anhidra (125 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, después se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonyl (27 g) en DMF anhidra (100 ml). La reacción se agitó durante 2 h. Se añadió una porción más de hidruro sódico (0,57 g) seguido de cloruro de 4-metilbencenosulfonyl (2,70 g). La mezcla de reacción se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente, antes de verter en agua enfriada con hielo (1800 ml). Un precipitado formado que se recogió por filtración, se trituró usando éter dietílico:metanol (1:1, v/v), después se volvió a recoger por filtración y se secó al vacío a 40 °C durante el fin de semana para dar el compuesto del título (26,5 g).

CLEM (Procedimiento B) T_r = 1,16 min, MH^+ = 368.

Intermedio 39

N-(6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il)-2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida

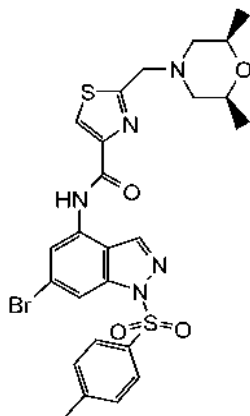


Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con 6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4- amina (12,7 g), DCM anhidro (100 ml) y piridina (7,5 ml), después se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -10 °C. Se añadió en una porción una suspensión de cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (9,39 g) en DCM anhidro (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~4 h. Se añadió en una porción cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (1,36 g) adicional en DCM anhidro y la reacción se agitó durante una noche. La suspensión se filtró, se lavó con moderación con DCM, después se secó en la bomba de vacío para dar el compuesto del título (15,8 g).

CLEM (Procedimiento B) T_r = 1,34 min, MH^+ = 527.

Intermedio 40

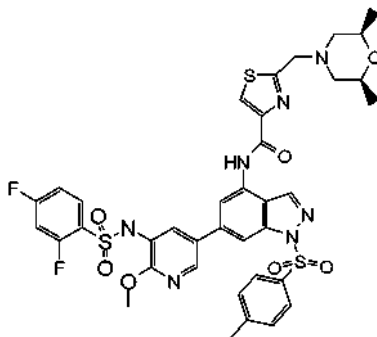
N-{6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il}-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 Se añadieron acetonitrilo (15 ml) y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (1,4 ml) a N-{6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il}-2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (2 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Al enfriarse, precipitó un sólido. La mezcla se diluyó con acetonitrilo (15 ml) y el sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo. El sólido se secó en la bomba de vacío durante una noche para dar el compuesto del título (1,86 g).
- 10 CLEM T_r 1,18 min, MH^+ 604/606.

Intermedio 41

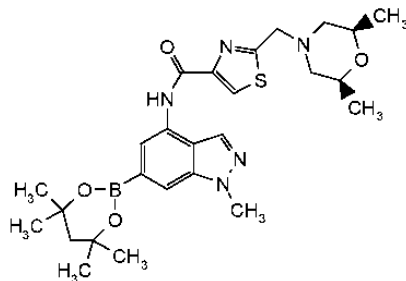
N-{6-[5-{[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il}-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 15 2,4-Difluoro-N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida (116 mg), N-{6-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il}-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (150 mg), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg), carbonato sódico (79 mg), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (5 ml) se combinaron y se calentaron a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un cartucho de sílice de 1 g, se lavó con metanol, después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. El DCM se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por ISCO companion, cartucho de sílice de 12 g usando MeOH al en DCM durante 16 min. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (105 mg).
- 20 CLEM (Procedimiento B) T_r = 1,12 min, MH^+ = 824.

Intermedio 42

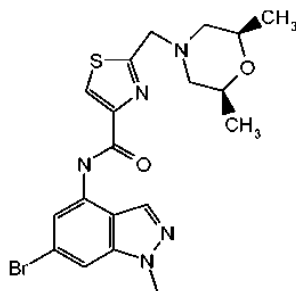
2-[[[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[1-metil-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 *N*-(6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (500 mg, 1,077 mmol), 4,4,4',4',6,6,6'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinano (364 mg, 1,292 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (79 mg, 0,108 mmol) y acetato potásico (423 mg, 4,31 mmol) se pesaron en un vial de microondas. Se añadió 1,4-dioxano (5 ml) anhidro y la reacción se calentó en el microondas a 80 °C durante 45 min. Se añadió más catalizador (50 mg) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y (DCM 20 ml). La fase orgánica se recogió usando una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 50 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 40 min para dar el compuesto del título (356 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r = 1,11 min, MH⁺ = 526.

Intermedio 43

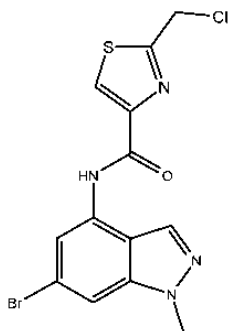
- 15 ***N*-(6-Bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida**



- Se colocó *N*-(6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (860 mg, 2,230 mmol) en dimetil morfolina (3 ml, 2,230 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas a 90 °C durante 15 min. El disolvente se descargó en una corriente de nitrógeno, después el residuo se repartió entre agua (100 ml) y DCM (100 ml) y la fase orgánica se recogió, se lavó con agua (2 x 75 ml), se secó usando una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La amina residual todavía era evidente por lo que el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y metanol (20 ml) y después se puso en el buchi con el baño de agua a 60 °C durante 3 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/pardo (1 g). CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,88 min, MH⁺ = 464/466.

Intermedio 44

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

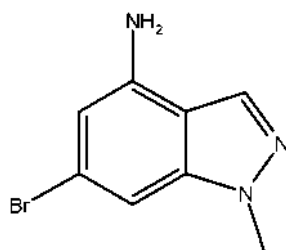


Se disolvió 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-amina (1 g, 4,42 mmol) en DCM (DCM) (10 ml) y se añadió piridina (0,429 ml, 5,31 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió en porciones cloruro de 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-carbonilo (0,867 g, 4,42 mmol) en DCM (10 ml) durante 5 min. La mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y DCM (50 ml), pero un precipitado todavía estaba presente. Este se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo/pardo (860 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r 1,11 = min, MH^+ = 385/387.

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

Intermedio 45

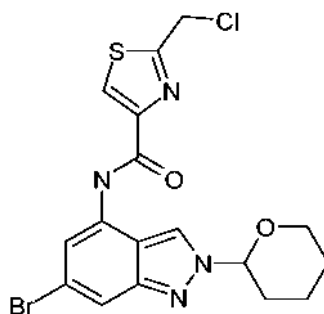
Cloruro de 4-(clorometil)-1,3-tiazol-2-carbonilo



Se añadió 6-bromo-1H-indazol-4-amina (5 g, 23,58 mmol) a THF (100 ml) y la mezcla se agitó en un baño de agua enfriado con hielo. Después, se añadió en porciones hidruro sódico (1,037 g, 25,9 mmol) - (dispersión al 60 % en aceite mineral) a la mezcla. Después de 10 minutos, se añadió yodometano (1,622 ml, 25,9 mmol) al matraz. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, se añadió acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (2 cartuchos x 100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 min para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,96 g). CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,83 min, MH^+ = 226/228.

Intermedio 46

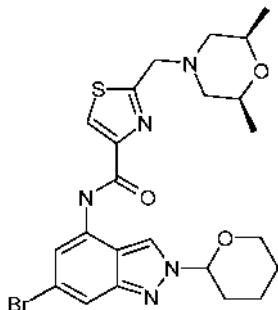
N-[6-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



A 6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (1,47 g) en DCM (20 ml) se le añadió piridina (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de añadir gota a gota cloruro de 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carbonilo (1,21 g) en DCM (20 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y la reacción se agitó vigorosamente antes de separar la fase orgánica usando una frita hidrófoba. La fase acuosa se extrajo con más DCM y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El sólido residual se secó en una línea de alto vacío antes de triturarse con ciclohexano para dar el compuesto del título (1,52 g). CLEM (Procedimiento B) T_r = 1,21 min, MH^- = 453/455

Intermedio 47

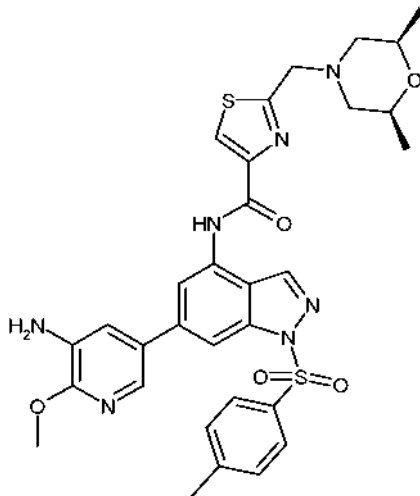
N-[6-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-[[2,6-dimetil-4-morfoNnil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 Se combinaron N-[6-Bromo-2-tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-(clorometil)-1,3-tiazolcarboxamida (1 g) y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (3 ml) en un vial de microondas y se calentó en irradiación por microondas a 90 °C durante 15 minutos. Se añadieron DCM (100 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se separó mediante una frita hidrófoba. La fase acuosa se lavó adicionalmente con DCM y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad. El sólido residual se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 100 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 40 min para dar el compuesto del título.
10 CLEM (Procedimiento B) T_r 1,07 min, MH⁻ = 532/534

Intermedio 48

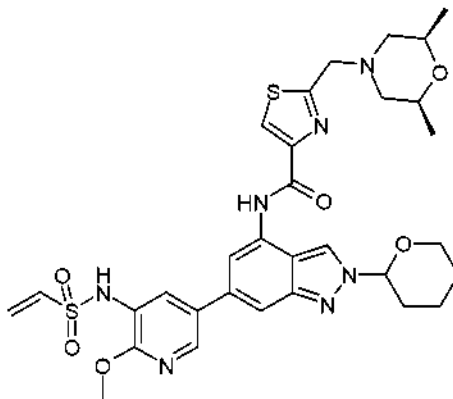
N-{6-[5-Amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il}-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 15 N-{6-Bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il}-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (4 g), 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (1,8 g), carbonato sódico (2,8 g) y Pd(dppf)Cl₂ (0,48 g) se pesaron en un matraz de fondo Redondo de 500 ml y se añadieron 1,4-dioxano (150 ml) y agua (150 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, después se pasó a través de un cartucho de sílice de 10 g, se lavó con DCM:metanol. La reacción se concentró para dejar solamente la fase acuosa. Se añadió DCM y se extrajo el producto. El DCM se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice cromatografía eluyendo con metanol al 0 - 6 % en DCM durante 30 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se volvió a purificar por cromatografía de sílice usando un gradiente de metanol al 1,5 - 5 % en DCM durante 30 min.
20 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (1,9 g).
25 CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,95 min, MH⁺ = 648.

Intermedio 49

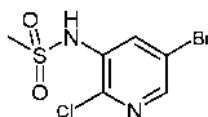
2-[[[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[5-[(etenilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 Se disolvió N-[6-[5-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]m etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (250 mg) en DCM (6 ml) y se añadió N-metilmorfolina (0,143 ml). La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, después se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,047 ml). La reacción se dejó calendar a TA durante una noche. La reacción se había secado, por lo que se volvió a disolver en DCM (6 ml). Se
10 añadió más cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,047 ml) y se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió agua (6 ml) a la reacción. El DCM se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en bruto (250 mg) usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,83$ min, $MH^+ = 668$.

Intermedio 50

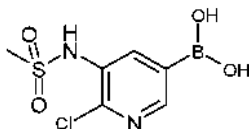
- 15 **N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida**



- Se disolvió 5-bromo-2-cloro-3-piridinamina (10 g) en piridina (75 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,5 ml) y se agitó durante una noche. Se añadió más cloruro de metanosulfonilo (2,1 ml) y la reacción se agitó a TA durante 5 h. Se añadió más cloruro de metanosulfonilo (2,1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. El pH se ajustó a 6
20 mediante la adición de HCl 2 M (ac.). Después, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en metanol (200 ml) y se añadió NaOH 2 M (50 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (250 ml) y se lavó con DCM (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 para dar el compuesto del título (13,45 g) en forma de un sólido de color blanquecino.
25 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,81$ min, $MH^- = 285$.

Intermedio 51

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



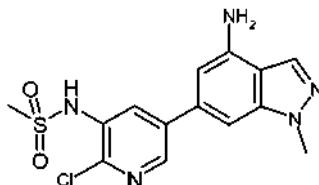
- 30 N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida (1 g), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,98 g), acetato potásico (1,03 g) y Pd(dppf)Cl₂ (0,256 g) se pesaron en un vial de microondas de 10 - 20 ml y se añadió 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante un total de 2 h en el microondas. Se añadieron más 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,489 g), acetato potásico (0,516 g) y Pd(dppf)Cl₂ (0,128 g) y la reacción se calentó a 90 °C durante un total de 1,5 h en el microondas. La reacción se filtró a través de una frita
35 hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en el ISCO companion usando un cartucho de sílice de 80 g, y un gradiente de metanol al 2 - 8 % en DCM (que contenía amoniaco al 1 %) durante 25 min. Las fracciones

puras se combinaron y se evaporaron a sequedad, después se secó en la línea de vacío para dar el compuesto del título (439 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,46$ min, $MH^+ = 251$.

Intermedio 52

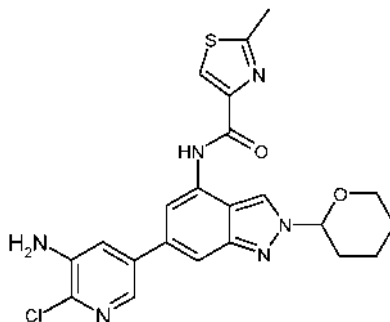
5 N-[5-(4-Amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil]metanosulfonamida



6-Bromo-1-metil-1H-indazol-4-amina (340 mg), carbonato sódico (638 mg) y $Pd(dppf)Cl_2$ (110 mg) se pesaron en un vial de microondas de 10 - 20 ml. Ácido {6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}borónico (377 mg) disuelto en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió seguido de agua (6 ml). La reacción se calentó durante 15 min a 120 °C en el microondas. La reacción se pasó a través de un cartucho de sílice de 2 g, se lavó con metanol. El disolvente se evaporó en extracción de nitrógeno. El residuo se purificó en el ISCO companion usando un cartucho de sílice de 40 g y un gradiente de metanol al 2 - 8 % en DCM (que contenía amoniaco al 1 %) durante 15 min a 40 ml/min. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se secaron para dar el compuesto del título (158 mg). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,73$ min, $MH^+ = 352$.

15 Intermedio 53

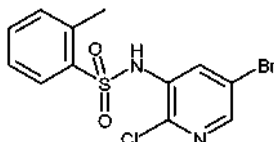
N-[6-(5-Amino-6-cloro-3-piridinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida



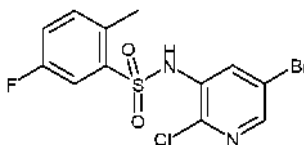
2-Metil-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,75 g), 5-bromo-2-cloro-3-piridinamina (0,39 g), carbonato sódico (0,66 g) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,114 g) se pesaron en un vial de microondas de 10 - 20 ml y se añadieron 1,4-dioxano (8 ml) y después agua (8 ml). La reacción se calentó a 140 °C durante 20 min. La reacción se pasó a través de un cartucho de sílice 10 g, se lavó con metanol:DCM (1:1, v/v). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho de sílice ISCO companion de 40 g, eluyendo con metanol al 1,5 - 7,5 % en DCM (que contenía amoniaco al 1 %) a 40 ml/min. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (335 mg). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,05$ min, $MH^+ = 469/471$.

Intermedio 54

N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)-2-metilbencenosulfonamida

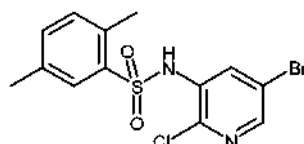


Se trató 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (767 mg) en piridina seca (8 ml) con cloruro de 2-metilbencenosulfonilo (641 µl) después se agitó a TA durante una noche. La reacción se purificó por HPLC prep. Las fracciones deseadas se combinaron, se diluyeron con bicarbonato sódico saturado (ac.) y salmuera y se extrajeron en EtOAc. El disolvente se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (500 mg). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,1$ min, $MH^+ = 363$.

Intermedio 55**N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)-5-fluoro-2-metilbencenosulfonamida**

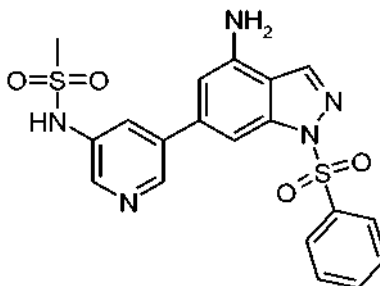
Se trató 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (797 mg) en piridina seca (10 ml) con cloruro de 5-fluoro-2-metilbencenosulfonilo (962 mg), después se agitó a TA durante el fin de semana. La reacción se purificó por HPLC prep. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se diluyó con bicarbonato sódico saturado (ac.) y salmuera y se extrajeron en DCM. El disolvente se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, después se evaporó para dar el compuesto del título (865 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,12$ min, $MH^+ = 381$.

Intermedio 56**N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)-2,5-dimetilbencenosulfonamida**

Se trató 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (510 mg) en piridina seca (7 ml) con cloruro de 2,5-dimetilbencenosulfonilo (962 mg), después se agitó a TA durante una noche. La reacción se purificó por HPLC prep. Las fracciones combinadas se concentraron para dar una suspensión, después se filtraron, se aclararon con agua y se secaron durante una noche para dar el compuesto del título (441 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,18$ min, $MH^+ = 377$.

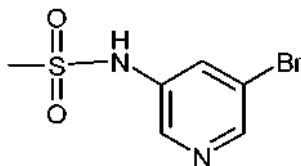
Intermedio 57**N-{5-[4-Amino-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida**

1-(Fenilsulfonil)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (700 mg), N-(5-bromo-3-piridinil)metanosulfonamida (484 mg) y cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (45 mg) se disolvieron en DMF (10 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas 30 min a 120 °C.

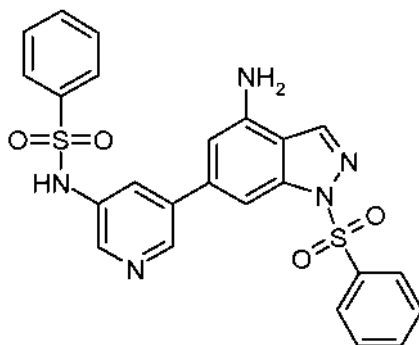
En un vial de microondas separado, se disolvieron 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (50 mg), N-(5-bromo-3-piridinil)metanosulfonamida (35 mg) y cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (3,2 mg) en DMF (0,5 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas durante 30 min a 120 °C.

Las dos reacciones se combinaron y se vertieron en agua (350 ml) dando un precipitado que se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc y se evaporó a sequedad. El precipitado y el residuo filtrado se disolvieron separadamente en MeOH y se adsorbieron en fluorosilo, después se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 50-100 % /ciclohexano, después MeOH al 0-5 %/EtOAc. La combinación de las fracciones que contenían producto y la evaporación a sequedad dio el compuesto del título (314 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,85$ min, $MH^+ = 444$.

Intermedio 58**N-(5-Bromo-3-piridinil)metanosulfonamida**

Se disolvió 5-bromo-3-piridinamina (200 mg) en piridina (5 ml), se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml) y la reacción continuó agitándose durante 1 h. Se añadió HCl 2 M (ac.) (5 ml) y la reacción se extrajo con DCM, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se adsorbió en fluorosilo y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con éter al 50 %/ciclohexano, después MeOH al 0-10 %/DCM para dar el compuesto del título (96 mg). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,68$ min, $MH^+ = 251/253$.

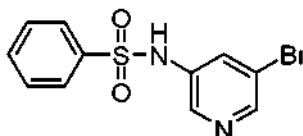
Intermedio 59**N-{5-[4-Amino-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-3-piridinil}bencenosulfonamida**

1-(Fenilsulfonil)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (500 mg), N-(5-bromo-3-piridinil)bencenosulfonamida (395 mg) y cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (64 mg) se disolvieron en DMF (10 ml) y se calentó en irradiación por microondas a 120 °C durante 15 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se calentó en irradiación por microondas durante 10 min más a 120 °C.

En un vial de microondas separado, 1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilestannanil)-1H-indazol-4-amina (50 mg), N-(5-bromo-3-piridinil)bencenosulfonamida (39,5 mg) y cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (6,4 mg) se disolvieron en DMF (1 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas durante 15 min a 120 °C.

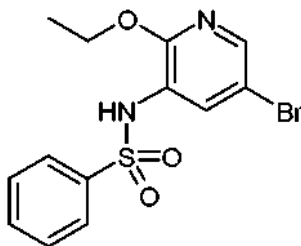
Las dos reacciones se combinaron y se repartieron entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) antes de evaporarse a sequedad. El residuo se disolvió en DCM/MeOH y se preadsorbió en fluorosilo, después se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM, para dar el compuesto del título (294 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1$ min, $MH^+ = 506$.

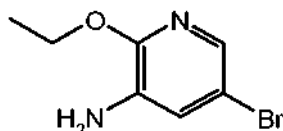
Intermedio 60**N-(5-Bromo-3-piridinil)bencenosulfonamida**

Se disolvió 5-bromo-3-piridinamina (5 g) en piridina (150 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (1,86 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió más cloruro de bencenosulfonilo (1,86 ml) y la reacción se continuó agitando durante 1 h. La reacción se neutralizó con HCl 2 M y se extrajo con DCM (60 ml), después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se preadsorbió en fluorosilo, después se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con MeOH al 1-5 %/DCM, para dar el compuesto del título (8 g).

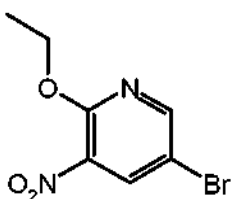
CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,95$ min, $MH^+ = 313/315$.

Intermedio 61**N-[5-Bromo-2-(etiloxy)-3-piridinil]bencenosulfonamida**

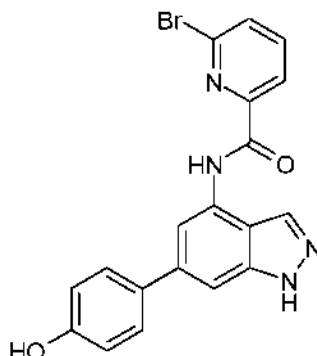
- 5 Una solución de 5-bromo-2-(etiloxy)-3-piridinamina (1,45 g) en piridina anhidra (15 ml) se trató con cloruro de bencenosulfonilo (1,03 ml), después se agitó a TA durante 20 h. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con hexanos al 30 % en DCM, para dar el compuesto del título (1,86 g).
RMN ¹H: δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 10,09 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,57 (2H, d), 4,05 (2H, c), 1,07 (3H, t).

10 Intermedio 62**5-Bromo-2-(etiloxy)-3-piridinamina**

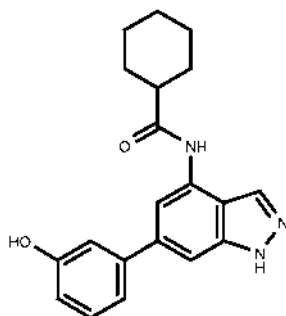
- 15 Una solución de 5-bromo-2-(etiloxy)-3-nitropiridina (15,5 g) en EtOAc (300 ml) se trató con cloruro de estaño (II) anhidrato (56,6 g), después se calentó a reflujo durante 2,5 h. La reacción se enfrió a TA, después se evaporó a sequedad. El residuo se trató con NaOH 2 M (ac.) (500 ml) que se trató con sulfato de magnesio anhidro (~ 50 g) después se suspendió para dar una suspensión filtrable. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM, para dar el compuesto del título.
RMN ¹H: δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 7,37 (1H, d), 6,98 (1H, d), 5,24 (2H, s a), 4,27 (2H, c), 1,31 (3H, t).

20 Intermedio 63**5-Bromo-2-(etiloxy)-3-nitropiridina**

- 25 Se disolvió sodio (3,22 g) en etanol absoluto (100 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (30,2 g) en etanol (100 ml) a 0 °C durante 10 min. El baño frío se retiró y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se evaporó a aproximadamente la mitad de su volumen, después se diluyó con cloruro de amonio saturado (ac.) (600 ml). La reacción se agitó a TA durante una noche, después los sólidos se filtraron y se aclararon bien con agua. Los sólidos se disolvieron en etanol caliente (100 ml), después se diluyeron con agua caliente (500 ml) y se agitaron con refrigeración a TA durante 2 h. Los sólidos se recogieron y se aclararon bien con agua, después se secaron por succión y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (26,4 g) en forma de un sólido de color pardo oscuro.
30 RMN ¹H: δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,68 (1H, d), 8,65(1H, d), 4,48 (2H, c), 1,34 (3H, t).

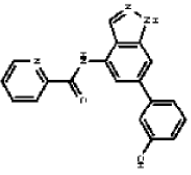
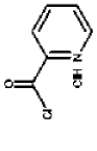
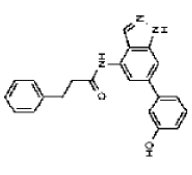
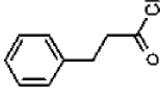
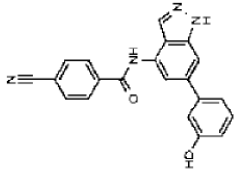
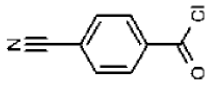
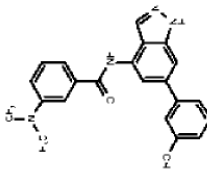
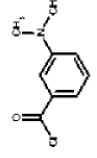
Ejemplo 1**6-Bromo-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida**

- 5 2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol-4-amina (500 mg, 1,27 mmol), ácido
6-bromo-2-piridincarboxílico (272 mg, 1,35 mmol), HATU (531 mg, 1,35 mmol) y DIPEA (0,442 ml, 2,54 mmol) se
combinaron en DMF (10 ml) y se calentó a 70 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se
purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco. Las fracciones apropiadas se
combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y HCl 4 M en dioxano (2 ml) y se
agitó a TA durante 5 días. Una pequeña cantidad de la mezcla de reacción se retiró (2 ml), el disolvente se retiró al
10 vacío y el residuo se purificó por MDAP (Procedimiento B) para dar el compuesto del título.
CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 3,28$ min, $MH^+ = 411$.

Ejemplo 2**N-[6-(3-Hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida**

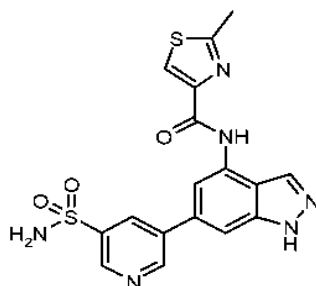
- 15 Se disolvió 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol-4-amina (50 mg, 0,127 mmol)
en DCM (1 ml) y se añadieron DIPEA (0,111 ml, 0,635 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (45 mg, 0,254 mmol).
La reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió hidróxido sódico 2 M (ac.) (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante
1 h, antes se pasó la fase orgánica a través de una frita hidrófoba. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM, que
se pasó a través de una frita hidrófoba. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron en una corriente de nitrógeno.
20 El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h. El
disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO:MeOH (1:1, v/v) y se purificó por
MDAP (Procedimiento B). El residuo se disolvió en 1,4-dioxano:agua y se liofilizó para producir el compuesto del título.
CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 3,16$ min, $MH^+ = 336$.

De forma análoga se prepararon los siguientes, usando la cantidad apropiada del cloruro de ácido apropiado:

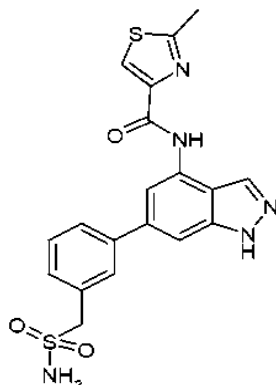
Ejemplo número	Nombre del producto	Estructura	Nombre del material de partida	Material de partida (Cloruro ácido)	T _r (min)	MH ⁺
3	N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		Clorhidrato de cloruro de 2-piridincarbonilo		3,05	331
4	N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida		Cloruro de 3-fenilpropanoilo		3,12	358
5	4-ciano-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida		Cloruro de 4-cianobenzóilo		2,98	355
6*	3-(dimetilamino)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida		Cloruro de 3-(dimetilamino)benzóilo		3,11	373

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del producto	Estructura	Nombre del material de partida	Material de partida (Cloruro ácido)	T _r (min)	MH ⁺
7	(1R,2R)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida		Cloruro de (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxamida		3,28	370
8	N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida		Cloruro de 2-furancarboxamida		2,77	320
9	N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida		Cloruro de ciclopropanocarboxamida		2,76	294
Se purificó adicionalmente por HPLC usando los siguientes: Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua Disolvente B: ácido fórmico al 0,05 % en MeCN Gradiente: B al 30 - 80 % durante 20 min.						

Ejemplo 10**N-[6-[5-(Ammosulfonil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

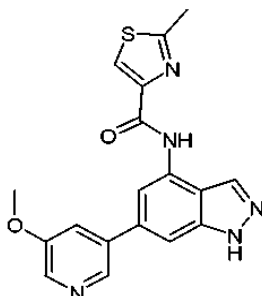
- 5 2-Metil-N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (23 mg, 0,06 mmol), 5-bromo-3-piridinasulfonamida (18 mg, 0,078 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol) se combinaron en IPA (0,5 ml) y bicarbonato sódico 1 M (ac.) (0,18 ml). La reacción se calentó en un microondas Biotage a 120 °C durante 10 min. Después de enfriarse, el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el sólido se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo:DCM (3 x 10 ml, 1 :1, v/v). Se añadieron unas pocas gotas de salmuera para ayudar la separación. Las fases orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrófoba y se secaron en una corriente de nitrógeno.
- 10 El residuo se disolvió en MeOH:DMSO (0,5 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título, 1,5 mg. CL/EM (Procedimiento B) $T_r = 0,81$ min, $\text{MH}^+ = 415$.

Ejemplo 11**N-(6-{3-[(Aminosulfonil)metil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

- 15 N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,148 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12 mg, 0,015 mmol), 2 M carbonato sódico (ac.) (0,222 ml, 0,444 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml) se añadieron a 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanosulfonamida (53 mg, 0,178 mmol). La reacción se calentó en un microondas Biotage a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y la fase orgánica, combinada, separada se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se secaron en una corriente de nitrógeno para dar 5 mg del compuesto del título.
- 20 CL/EM (Procedimiento B) $T_r = 0,86$ min, $\text{MH}^+ = 428$.

Ejemplo 12

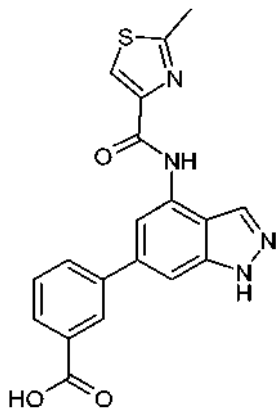
- 25 **2-Metil-N-[6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**



5 N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,148 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,015 mmol), 2 M carbonato sódico (ac.) (0,222 ml, 0,444 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml) se añadieron a 3-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (42 mg, 0,178 mmol). La reacción se calentó en un microondas Biotage a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y la fase orgánica, combinada, separada se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se secaron en una corriente de nitrógeno para dar 11 mg del compuesto del título 11 mg. CL/EM (Procedimiento B) T_r = 0,86 min, MH⁺ = 366.

Ejemplo 13

Ácido 3-(4-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino)-1H-indazol-6-il)benzoico



Material A:

15 N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (80 mg, 0,237 mmol), ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (71 mg, 0,285 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,024 mmol) y carbonato sódico 2 M (ac.) (0,356 ml, 0,712 mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó en un microondas Biotage a 150 °C durante 15 min. El pH se ajustó a ~2 con HCl 2 M (ac.) y el sólido formado se separó. El sólido se extrajo con DCM al 80 % en MeOH (3 x 25 ml) y el disolvente orgánico combinado se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). El disolvente de las fracciones que contenían producto se secó en una corriente de nitrógeno.

Material B:

20 La síntesis, escala, tratamiento y purificación fueron la misma que para el Material A, excepto que el sólido se extrajo con DCM al 50 % en acetato de etilo (4 x 25 ml) en lugar de DCM al 80 % en MeOH (2 x 25 ml).

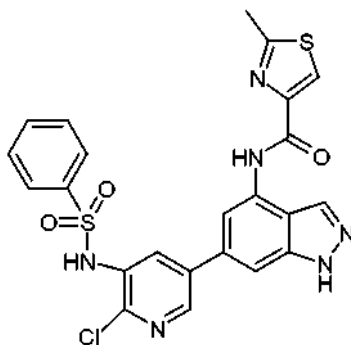
El Material A y B se combinaron y se purificaron adicionalmente por HPLC usando el siguiente sistema:

25 Columna: 5 µm Phenomenex Luna C₁₈(2) 100 x 21,2 mm d.i.
 Disolvente A: TFA al 0,05 % en agua
 Disolvente B: TFA al 0,05 % en MeCN:MeOH (1:1, v/v)
 Caudal: 20 ml/min
 Gradiente: Isocrático B al 46 %.

30 Las fracciones purificadas se secaron, se volvieron a disolver en MeCN, se volvieron a combinar y se secaron para dar 5 mg del compuesto del título 5 mg.
 CL/EM (Procedimiento B) T_r = 0,9 min, M+NH₄⁺ = 396.

Ejemplo 14

N-(6-{6-Cloro-5-[[fenilsulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida



Se añadió DMA (9 ml) a un vial de microondas Biotage que contenía N-(6-bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (175 mg, 0,519 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (85 mg, 0,104 mmol), acetato potásico (153 mg, 1,56 mmol) y 4,4,4',4'',5,5,5',5''-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 0,338 mmol). El vial se cerró herméticamente, la solución se desgasificó con nitrógeno, después calentó en un iniciador Biotage a 80 °C durante 20 min. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (85 mg, 0,104 mmol) a la reacción, el vial se cerró herméticamente, se desgasificó con nitrógeno, después se calentó en un iniciador Biotage a 80 °C durante 20 min. Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,026 mmol), N-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)bencenosulfonamida (361 mg, 1,038 mmol) y bicarbonato sódico (0,778 ml, 1,56 mmol) se añadieron a la reacción, que se calentó en un iniciador Biotage a 150 °C durante 15 min. Se añadió bicarbonato sódico saturado (100 ml) y la suspensión resultante se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se añadió cloruro sódico para mejorar la separación. Las fases orgánicas se filtraron a través de una frita hidrófoba, se combinaron y se secaron al vacío. El sólido obtenido se preadsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre sílice (cartucho de 100 g) usando MeOH al 0 - 15 % en DCM durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se separaron al vacío. El compuesto todavía en bruto se cargó sobre un cartucho SPE (50 g) DCM y la columna eluyó con acetato de etilo:tolueno:MeOH (200 ml, 14:5:1, v/v/v). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó. El material obtenido se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó adicionalmente por HPLC como sigue a continuación:

Columna: Supelco ABZ+ Plus

Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua

Disolvente B: ácido fórmico al 1 % en MeCN:agua (95:5, v/v)

Caudal: 20 ml/min

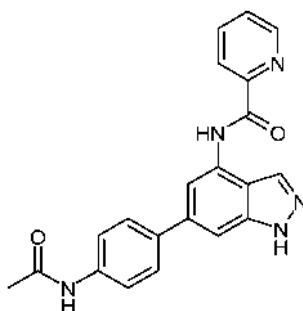
Gradiente: B al 35 - 65 %, durante 25 min.

El disolvente de las fracciones apropiadas se secó en una corriente de nitrógeno para dar 3 mg del compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento B) T_r = 1,04 min, MH⁺ = 525.

Ejemplo 15

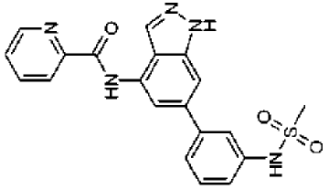
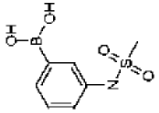
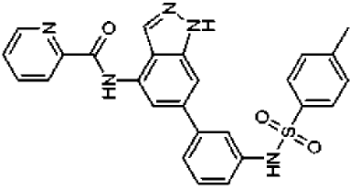
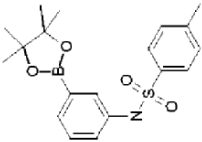
N-{6-[4-(Acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-piridincarboxamida



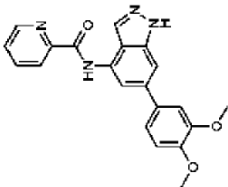
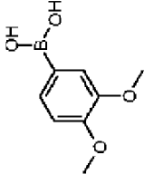
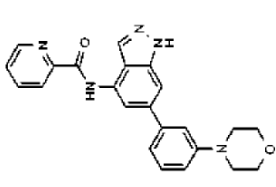
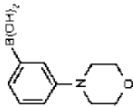
N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (70 mg, 0,22 mmol), ácido [4-(acetilamino)fenil]borónico (47 mg, 0,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,027 mmol) y carbonato sódico 2 M (ac.) (0,328 ml, 0,656 mmol) en 1,4- dioxano (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se calentaron en un microondas Biotage a 150 °C durante 30 min. La reacción se lavó a través de un cartucho de sílice eluyendo con MeOH. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC usando el procedimiento descrito a continuación para proporcionar el compuesto del título.

CL/EM (Procedimiento A) T_r = 2,92 min, MH⁺ = 372.

De forma análoga se prepararon los siguientes, usando la cantidad apropiada del ácido/éster borónico apropiado y se purificó usando el procedimiento adecuado indicado a continuación:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Monómero	Nombre del monómero	T _r (min)	MH ⁺
16		N-(6-((3-((4-metilsulfonil)amino)fenil)-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida		Ácido {3-[(metilsulfonil)amino]fenil}borónico	2,98	408
17		N-[6-((3-((4-metilfenil)sulfonil)amino)fenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		4-metil-N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]bencenosulfonamida	3,45	484

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Monómero	Nombre del monómero	T _r (min)	MH ⁺
18		N-{6-[3,4-bis(metiloxy)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-piridin carboxamida		ácido [3,4-bis(metiloxy)fenil]borónico	3,1	375
19		N-{6-[3-(4-morfolinil)p henil]-1H-indazol-4-il}-2-piridin carboxamida		ácido (3-{etil[2-(metiloxy)etil]amino}fenil)borónico (disponible de Asymchem International Inc)	3,47	411

Condiciones HPLC:

Columna:

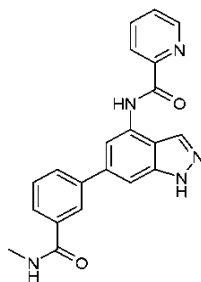
- (1) Waters Sunfire C₁₈ (100 mm x 19 mm, tamaño de partícula 5 µm), o;
 (2) Supelco ABZ+ C₁₈ (100 mm x 21,2 mm, tamaño de partícula 5 µm)

- 5 Disolvente A: Agua (que contenía ya sea ácido fórmico al 0,1 % o TFA al 0,2 %)
 Disolvente B: MeCN:agua (95:5, v/v) (que contenía ya sea ácido fórmico al 0,05 % o TFA al 0,1 %)
 Caudal: 20 ml/min
 Gradiente A (usado por los ejemplos 16, 17 y 18):

Tiempo (min)	%A	%B
0	75	25
1	75	25
12,5	1	99
13	1	99
13,5	75	25
15	75	25

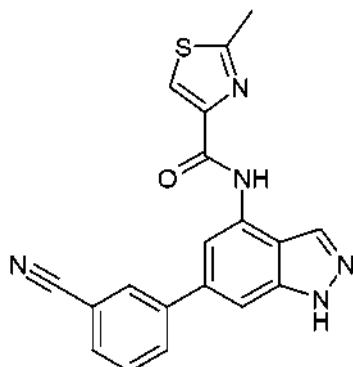
- 10 Gradiente B (usado por el Ejemplo 15):

Tiempo (min)	%A	%B
0	80	20
1	80	20
10	35	65
12,5	1	99
13	1	99
13,5	80	20
15	80	20

Ejemplo 20***N*-(6-{3-[(Metilamino)carbonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida**

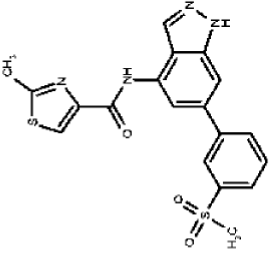
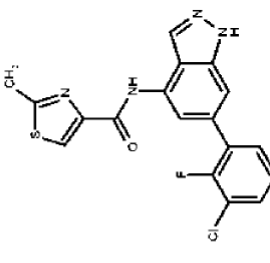
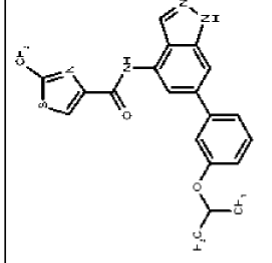
- 15 *N*-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (100 mg, 0,31 mmol), ácido {3-[(metilamino)carbonil]fenil}borónico (66 mg, 0,37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,038 mmol) y carbonato sódico 2 M (ac.) (0,468 ml, 0,936 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (1 ml) se calentaron en un microondas Biotage a 150 °C durante 30 min. La reacción se purificó por HPLC como sigue a continuación para dar 7 mg del compuesto del título.
 CL/EM (Procedimiento A) T_r = 2,89 min, MH⁺ = 372.
- 20 Columna: C₁₈ HPLC Supelcosil ABZ PLUS 100 mm x 21,2 mm, 5 µm.
 Disolvente A: 0,1 % TFA en agua
 Disolvente B: 0,1 % TFA en MeCN
 Gradiente: B al 20 - 60 % durante 10 min.
- 25 De forma análoga se prepararon los siguientes, usando la cantidad apropiada del ácido/éster borónico apropiado y se purificaron usando un procedimiento similar, con diferentes gradientes como se muestra:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Monómero	Nombre del monómero	Gradiente	T _r (min)	MH ⁺
21		N-[6-[3-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		2-[3-(2-furanil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano	B al 40 - 95 %	3,72	381
22		N-[6-[4-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		2-[4-(2-furanil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano	B al 40 - 95 %	3,81	381
23		N-[6-(3-[(fenilmetil)amino]sulfonyl)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		ácido (3-[(fenilmetil)amino]sulfonyl)fenil)borónico (Combiblocks)	B al 30 - 80 %	3,41	484

Ejemplo 24**N-[6-(3-Cianofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

- 5 Ácido (3-cianofenil)borónico (17 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico 0,6 M (ac.) (0,2 ml, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,014 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trataron con N-(6-bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (40 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). La reacción se calentó en un microondas CEM Discover a 150 °C durante 30 min. Después de enfriarse, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SPE C₁₈ eluyendo con TFA al 0,1 % en MeCN (3 x 3 ml). El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por MDAP (Procedimiento C) para dar el compuesto del título.
- 10 CL/EM (Procedimiento B) T_r = 0,97 min, MH⁺ = 360.

De forma análoga se prepararon los siguientes:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Ácido borónico precursor	T _r (min)	MH ⁺
25		2-metil-N-{6-[3-(metilsulfonil) fenil]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido [3-(metilsulfonil)fenil]borónico	0,86	413
26		N-[6-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico	1,11	387
27		2-metil-N-(6-{3-[(1-metiletil)oxil] fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido 3-[(1-metiletil)oxil]fenilborónico	1,14	393

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Ácido borónico precursor	T _r (min)	MH ⁺
28		N-{6-[3-(etiloxi)-2-fluorofenil]-1H-indazol-4-il}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido [3-(etiloxi)-2-fluorofenil]borónico	1,06	397
29		N-[6-(3-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido (3-fluorofenil)borónico	1,04	353
30		N-(6-{3-[(diethylamino)carbonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido {3-[(diethylamino)carbonil]fenil}borónico	0,95	434

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Ácido borónico precursor	T _r (min)	MH ⁺
31		N-(6-{3-[(dimetilamino) carbonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido {3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}borónico	0,84	406
32		2-metil-N-(6-{3-[(metilamino)sulfonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido {3-[(metilamino)sulfonil] fenil}borónico	0,87	428
33		N-[6-(3-acetilfenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido (3-acetilfenil)borónico	0,94	377

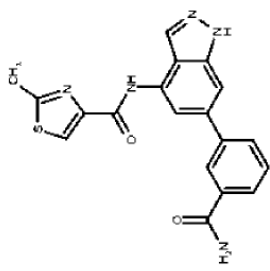
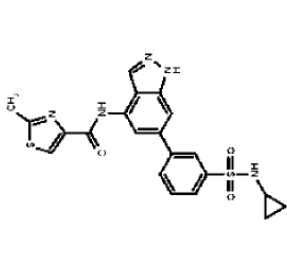
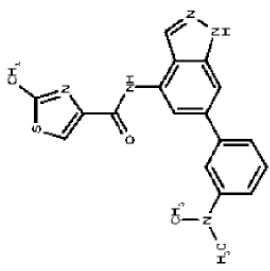
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Ácido borónico precursor	T _r (min)	MH ⁺
34		N-[6-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido (2,3-difluorofenil)borónico	1,03	371
35§		2-metil-N-[6-[3-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	4-{[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonil}morfolina	3,12*	484
36		2-metil-N-[6-[3-[(trifluorometil) oxil]fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido {3-[(trifluorometil)oxil]fenil}borónico	1,18	419

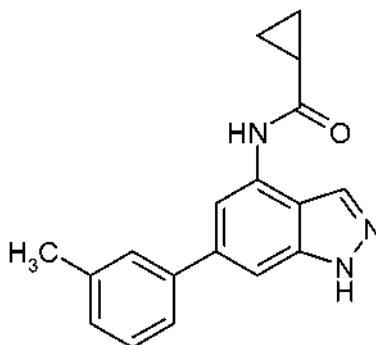
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Ácido borónico precursor	T _r (min)	MH ⁺
37		2-metil-N-{6-[3-(1-pirrolidinilcarbonyl)fenil]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido [3-(1-pirrolidinilcarbonyl)fenil]borónico	0,91	432
38		2-metil-N-{6-[3-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido [3-(1-pirrolidinilsulfonil)fenil]borónico	1,02	468
39		N-{6-[3-(acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido [3-(acetilamino)fenil]borónico	0,84	392

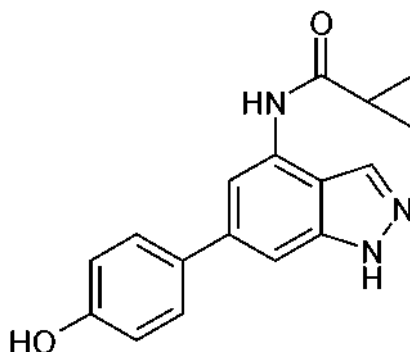
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Ácido borónico precursor	T _r (min)	T _r [MH ⁺ (min)]
40		N-{6-[3-(aminocarbonil)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido [3-(aminocarbonil)fenil]borónico	0,76	378
41		N-(6-{3-[(ciclopropilamino)sulfonil]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido {3-[(ciclopropilamino)sulfonil]fenil}	0,94	454
42		N-{6-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	Ácido [3-(dimetilamino)fenil]borónico	0,82	378
*CL/EM Procedimiento A § purificado adicionalmente como se muestra:					

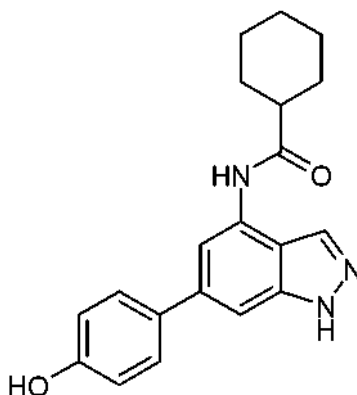
Columna: Supelco ABZ+plus 100 x 2,1 mm d.i.
 Disolvente A: ácido fórmico al 0,05 % en agua
 Disolvente B: fórmico al 0,05 % MeCN
 Caudal: 20 ml/min.
 Gradiente: B al 40 - 60 % B durante 25 min.

Ejemplo 43***N*-[6-(3-Metilfenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida**

- 5 Se añadieron THF (1 ml), DIPEA (0,142 ml, 0,813 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (34 mg, 0,325 mmol) a 6-(3-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-amina (50 mg, 0,163 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno y se añadió hidróxido sódico 2 M (ac.) (3 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió DCM (3 ml) y la reacción se agitó durante 30 min más. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se
- 10 concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió. La reacción se agitó durante 1 h, después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por MDAP (Procedimiento A), después se liofilizó para dar 17 mg del compuesto del título.
 CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 3,2$ min, $MH^+ = 292$.

Ejemplo 44***N*-[6-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida**

- Se añadieron DIPEA (82 mg, 0,635 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (15 mg, 0,14 mmol) a 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol-4-amina (50 mg, 0,127 mmol) en DCM (1 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por MDAP (Procedimiento B), se secó en una corriente de nitrógeno, después se liofilizó para dar 17 mg del compuesto del título.
 CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 2,66$ min, $MH^+ = 294$.

Ejemplo 45**N-[6-(4-Hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida**

- 5 Se añadieron DIPEA (82 mg, 0,635 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (37 mg, 0,254 mmol) a 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-[4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil]-2H-indazol-4-amina (50 mg, 0,127 mmol) en DCM (1 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió hidróxido sódico 2 M (ac.) (2 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), se añadió
- 10 HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por MDAP usando el siguiente procedimiento: Columna: columna Sunfire C18 (150 mm x 30 mm d.i. 5 µm diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,2 % v/v de ácido trifluoroacético en agua

B = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo:agua (95:5)

- 15 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	60	40
1	40	60	40
10	40	45	55
11	40	1	99
14	40	1	99
15	40	60	40

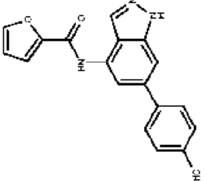
La detección UV fue una señal promedio de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

- 20 El residuo se liofilizó para dar 16 mg del compuesto del título. CL/EM (Procedimiento A) $T_r = 3,08$ min, $MH^+ = 336$.

De forma análoga se prepararon los siguientes:

Ejemplo número	Nombre del producto	Estructura	Cloruro ácido	T _r (min)	MH ⁺	Comentario purificación
46	N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida		Clorhidrato de cloruro de 2-piridincarbonilo	2,97	331	-
47	3-(dimetilamino)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida		Cloruro de 3-(dimetilamino)benzoilo	3	373	(a)
48	N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida		Cloruro de 3-fenilpropanoilo	3,03	358	(b)
49	(1 R,2R)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida		Cloruro de (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxamilo	3,22	370	(b)

(continuación)

Ejemplo número	Nombre del producto	Estructura	Cloruro ácido	T _r (min)	MH ⁺	Comentario purificación
50	N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-yl]-2-furancarboxamida		Cloruro de 2-furancarboxonilo	2,69	320	(c)

(a) Se requiere una segunda purificación usando MDAP usando el siguiente procedimiento:

Columna: columna Sunfire C18 (150mm x 30mm d.i. 5 µm diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.
Los disolventes empleados fueron:

- 5 A = solución al 0,2 % v/v de ácido trifluoroacético en agua
B = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo:agua(95:5)

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	75	25
1	40	75	25
20	40	45	55
21	40	1	99
24	40	1	99
25	40	75	25

- 10 La detección UV fue una señal promedio de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

(b) Purificado por MDAP usando el siguiente procedimiento:

Columna: columna Sunfire C18 (150mm x 30mm d.i. 5 µm diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleador fueron:

- 15 A = solución al 0,2 % v/v de ácido trifluoroacético en agua
B = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua (95:5)

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	60	40
1	40	60	40
10	40	25	75
11	40	1	99
14	40	1	99
15	40	60	40

- 20 La detección UV fue una señal promedio de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

(c) Purificado por MDAP usando el siguiente procedimiento:

Columna: columna Sunfire C18 (150mm x 30mm d.i. 5 µm diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

- 25 A = solución al 0,2 % v/v de ácido trifluoroacético en agua
B = solución al 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo:agua (95:5)

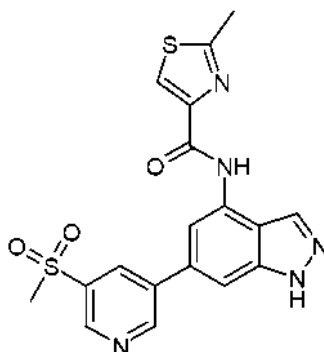
El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	40	85	15
1	40	85	15
10	40	55	45
12	40	1	99
14	40	1	99
15	40	85	15

La detección UV fue una señal promedio de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y el espectro de masa se registró en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo de exploración positivo y negativo alterno.

Ejemplo 51

2-Metil-N-{6-[5-(metilsulfonyl)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida

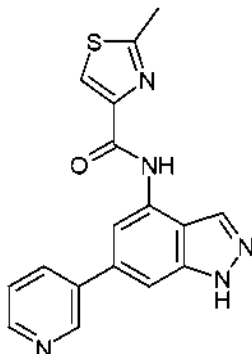


A una solución de ácido 5-(metilsulfonyl)-3-piridinilborónico (24 mg, 0,12 mmol, disponible de Combi-Blocks Inc.) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió una solución de N-(6-bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (34 mg, 0,10 mmol), también en 1,4-dioxano (1 ml). Después se añadió una solución de carbonato potásico (17 mg, 0,12 mmol) en agua (0,2 ml), seguido de Pd(dppf)Cl₂ (10 mg). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en CEM Discover a 150 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó al vacío usando el Genevac para dar los productos en bruto. La muestra se cargó en metanol y se aplicó un cartucho de fase inversa (C18) (500 mg) y eluyó usando MeCN/TFA al 0,1 % (3 x 3 ml). Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron en una corriente de nitrógeno, después el residuo se disolvió en (3:1, DMSO : MeOH, 0,5 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento C) para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg).

CL/EM (Procedimiento A) T_r = 0,77 min, MH⁺ = 414.

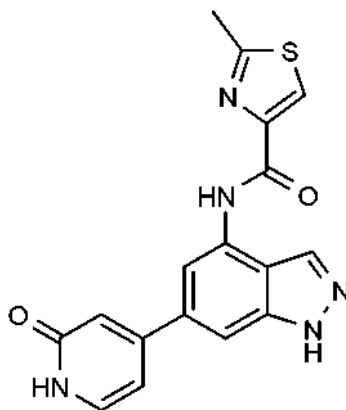
De forma análoga se preparó:

Ejemplo número	Nombre del producto	Estructura	Ácido borónico monómero	T _r (min)	MH ⁺
52	2-metil-N-[6-(4-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida		Ácido (4-metil-3-piridinil)borónico (disponible de Frontier Scientific Ltd)	0,57	350

Ejemplo 53**2-Metil-N-[6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

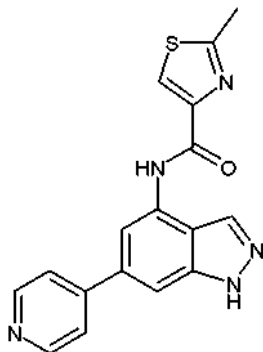
Se disolvió 2-metil-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (53 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml) y se añadió a 3-bromopiridina (16 mg, 0,1 mmol) en un recipiente de microondas. Se añadió 1,4-dioxano (0,4 ml), seguido de cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio - (1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (catalizador Solvias, 2 mg, 0,004 mmol, (microspátula apilada) disponible de ABCR) y una solución de trifosfato potásico (0,2 g, 0,1 mmol) en agua (0,2 ml). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en CEM Discover usando 150 W inicial a 110 °C durante 20 min. Después de enfriar la solución se cargó sobre un cartucho C18 SPE (preacondicionado con MeCN/TFA al 0,1 %) y se enjuagó a través de 3 ml más MeCN/TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró por extracción en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se cargó en un cartucho SCX-2 SPE (1 g) preacondicionado con MeOH. El material se dejó en la columna durante 1 h, después eluyó con amoníaco 2 M/MeOH y se evaporó a sequedad. La muestra se purificó por MDAP (Procedimiento C) para proporcionar el compuesto del título (4 mg).

CLEM (Procedimiento C) $T_r = 0,6$ min, $MH^+ = 336$.

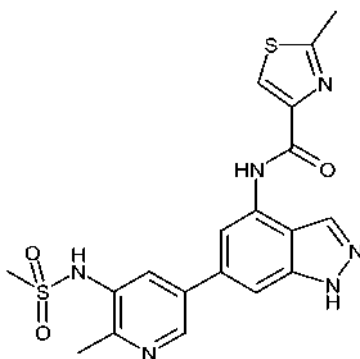
Ejemplo 54**2-Metil-N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg, 0,59 mmol), bis(pinacolato)diboro (166 mg, 0,652 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0,06 mmol) y acetato potásico (175 mg, 1,78 mmol) se combinaron en un vial de microondas y se añadió DMA (10 ml). La solución se desgasificó y después se calentó en un iniciador Biotage a 80 °C durante 20 minutos. Se añadió más Pd(dppf)Cl₂ (48,4 mg, 0,059 mmol), la solución se desgasificó y se calentó de nuevo a 80 °C durante 20 minutos. Se añadieron 4-bromo-2-piridona (206 mg, 1,19 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0,03 mmol) y bicarbonato sódico (0,89 ml, 1,78 mmol) a la mezcla, que se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos. Se añadió bicarbonato sódico saturado (100 ml) a la mezcla. La suspensión resultante se lavó tres veces con acetato de etilo (100 ml cada vez). Una espátula de cloruro sódico se añadió para mejorar la separación de la fase. Los extractos orgánicos se secaron y se filtraron con una frita hidrófoba, se combinaron y se secaron al vacío. El sólido obtenido se preadsorbió sobre sílice y se purificó sobre 100 g de sílice (Si) usando metanol al 0-15 %-DCM durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se secaron al vacío. La muestra se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B) eluyendo con disolventes A/B (A: Agua + ácido fórmico al 0,1 %, B: MeCN:Agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 %). Las fracciones puras se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,73$ min, $MH^+ = 352$.

Ejemplo 55**2-Metil-N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

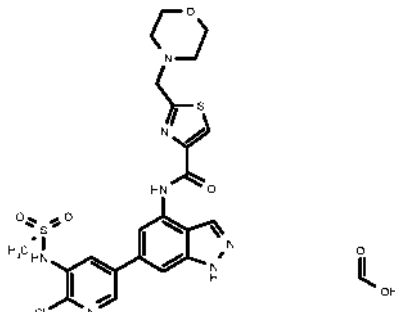
- Un vial de microondas se cargó con N-[6-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), catalizador Solvias (7 mg), fosfato tripotásico (76 mg), ácido 4-piridinilborónico (15 mg), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se calentó en irradiación por microondas durante un total de 60 min a 80 °C. Se añadió ácido 4-piridinilborónico (15 mg) y la mezcla se calentó durante 30 min a 80 °C, después 30 min a 120 °C. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de sílice preacondicionado con metanol, se lavó con metanol, después se secó al vacío. El residuo se extrajo con DCM/agua, se secó a través de una frita hidrófoba y se secó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento E). Las fracciones apropiadas se secaron en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol y se añadieron unas gotas de HCl 2 M (ac.) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de aminopropilo, preacondicionado con metanol, se lavó con metanol, después se secó para dar el compuesto del título (19 mg).
- CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,62$ min, $MH^+ = 336$.

Ejemplo 56**2-Metil-N-[6-{6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida**

- Un vial de microondas se cargó con 1-(1-metiletil)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (70 mg), N-(5-bromo-2-metil-3-piridinil) metanosulfonamida (39 mg), fosfato tripotásico (123 mg), catalizador Solvias (16 mg), 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se calentó en irradiación por microondas 10 min a 120 °C. La mezcla se pasó a través de un cartucho de sílice preacondicionado con metanol, se lavó con metanol, después se secó al vacío. El residuo se separó entre DCM y agua y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se secó al vacío. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). Las fracciones apropiadas se secaron en una corriente de nitrógeno, se volvieron a disolver en una cantidad mínima de metanol y se añadieron unas gotas de HCl 2 M (ac.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min. La reacción se pasó a través de un cartucho de aminopropilo, preacondicionado con metanol, se lavó con metanol, después se secó en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (21 mg).
- CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,71$ min, $MH^+ = 443$.

Ejemplo 57

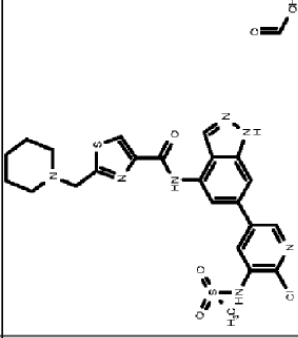
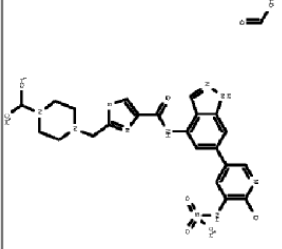
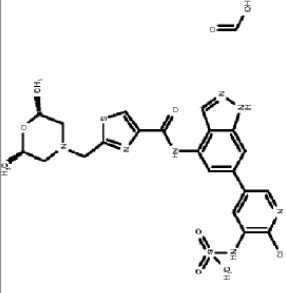
Ácido fórmico-*N*-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1*N*-indazol-4-il)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)



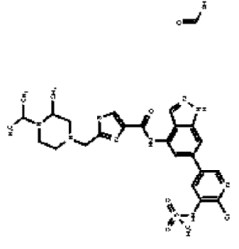
- 5 Se disolvió 2-(clorometil)-*N*-[6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,078 mmol) en MeCN (0,5 ml) y se añadió a morfolina (0,1 mmol). Se añadió DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) seguido de yoduro sódico (0,015 g, 0,1 mmol) y las soluciones se agitaron durante 18 h a 70 °C. Se disolvió trimetilsilanolato potásico (64 mg, 0,5 mmol) en THF (0,25 ml) y se añadió a la mezcla de reacción que se calentó a 50 °C durante 24 h. La solución se inactiva con MeCN acuoso (50:50, 1 ml) y se neutralizó. El disolvente se retiró en una unidad de soplado. El residuo en bruto se disolvió en DMF (200 µl), Acetona (200 µl) y agua (20 µl) y se purificó por MDAP (Procedimiento D). El disolvente se retiró al vacío usando el Genevac para dar el compuesto del título.

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,6$ min, $MH^+ = 548$.

De forma análoga se prepararon:

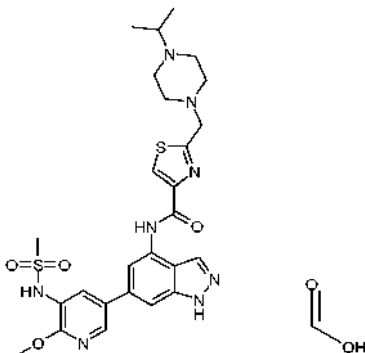
Ejemplo número	Estructura	Nombre	Monómero	MH ⁺	CLEM T _r (min)
58		Ácido fórmico-N-(6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)	piperidina	576	0,69
59		Ácido fórmico-N-(6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)	4-(1-metiletil)piperazina	546	0,59
60		Ácido fórmico-N-(6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)	(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (disponible de Lancaster Synthesis)	589	0,61

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Monómero	MH ⁺	CLEM T _r (min)
61		Ácido fórmico-N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)	2-metil-1-(1-metiletil)piperazina (disponible de Fluorochem)	603	0,63

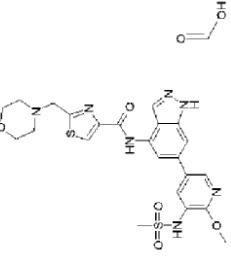
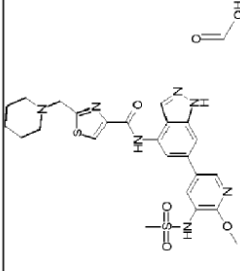
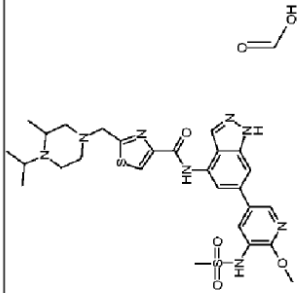
Ejemplo 62

Ácido fórmico-2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazmil]metil]-*N*-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1*H*-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)



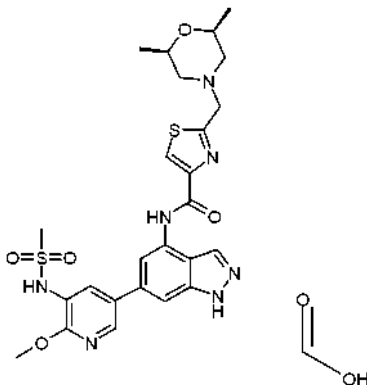
- 5 Se disolvió 2-(clorometil)-*N*-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,08 mmol) en MeCN (0,5 ml). Se disolvió 4-(1-metiletil)piperazina (13 mg, 0,1 mmol) en MeCN (0,3 ml) y se añadió a la mezcla, seguido de DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) y yoduro sódico (0,012 g, 0,078 mmol) (microspátula apilada). La solución se agitó y se calentó a 70 °C durante 18 h. Se disolvió trimetilsilanolato potásico (64 mg, 0,5 mmol) en THF (0,4 ml) y se añadió a la mezcla que después se calentó a 50 °C
- 10 durante 5 h. La solución se inactiva MeCN acuoso (50:50, 1 ml) y se neutralizó, después los disolventes se retiraron en una unidad de soplado. El residuo se disolvió en 0,5 ml de DMSO y se purificó por MDAP (Procedimiento D). El disolvente se evaporó usando el Genevac para dar el compuesto del título (11 mg). CLEM (Procedimiento B): $T_r = 0,62$ min, $MH^+ = 585$.

De forma análoga se prepararon:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Precursor amina	CLEM T _r (min)
63		Ácido fórmico- <i>N</i> -(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)	morfolina	0,61
64		Ácido fórmico- <i>N</i> -(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)	piperidina	0,60
65		Ácido fórmico-2-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]- <i>N</i> -(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)	2-metil-1-(1-metiletil)piperazina (disponible de Fluorochem)	0,64

Ejemplo 66

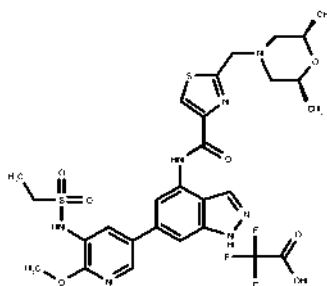
Ácido fórmico-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida (1:1)



- 5 Se disolvió 2-clorometil-N-[6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,08 mmol) en MeCN (0,5 ml). Se disolvió (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (23 mg, 0,1 mmol, disponible de Lancaster Synthesis) en MeCN (0,3 ml) y se añadió a la mezcla, seguido de DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) y yoduro sódico (0,012 g, 0,078 mmol) (microspátula apilada). La solución se agitó y se calentó a 70 °C durante 18 h. Se disolvió trimetilsilanolato potásico (64 mg, 0,5 mmol) en THF (0,4 ml) y se añadió a la mezcla que
10 después se calentó a 50 °C durante 5 h. La solución se inactivó con MeCN acuoso (50:50, 1 ml) y se neutralizó, después los disolventes se retiraron en una unidad de soplado. El residuo se disolvió en DMSO 0,5 ml y se purificó por MDAP (Procedimiento D). El disolvente se evaporó usando el Genevac para dar el compuesto del título (19 mg).
CLEM (Procedimiento B): $T_r = 0,69$ min, $MH^+ = 572$.
RMN 1H : δ_H (DMSO- d_6 , 600 MHz) 13,20 (1H, s ma, NH), 10,44 (1H, s a, NH), 8,47 (1H, s a, CH), 8,35 (1H, s a, CH),
15 8,30 (1H, s, CH), 8,15 (1H, s, CH), 7,94 (1H, s a, CH), 7,77 (1H, s, CH), 7,54 (1H, s, CH), 3,99 (3H, s, CH₃), 3,93 (2H, s, CH₂), 3,63 (2H, m, 2 x CH), 1,91 (2H, t, 2 x CH₂), 1,06 (6H, d, 2 x CH₃).

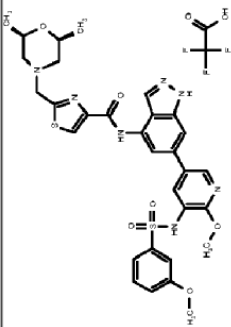
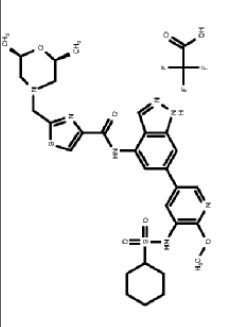
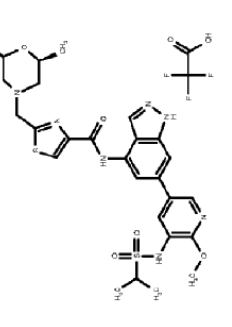
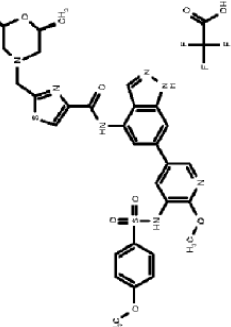
Ejemplo 67

Tirfluoroacetato de 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-{6-[5-[(etilsulfonyl)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida

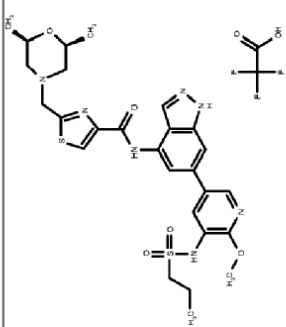
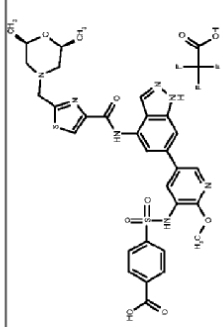
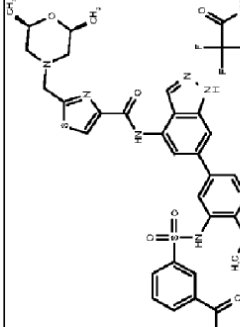


- 20 Se disolvió N-[6-[5-Amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,043 mg, 0,075 mmol) en cloroformo (0,4 ml) y se dispense en un recipiente que contenía cloruro de etanosulfonyl (0,075 mmol). Después, se añadió piridina (0,018 ml, 0,225 mmol) y la solución se
25 agitó y se dejó durante 18 h a 22 °C. Después se retiró en una unidad de soplado en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió DCM (200 μ l), seguido de TFA (500 μ l) y la solución se dejó durante 2 h. El disolvente se retiró en una unidad de soplado en atmósfera de nitrógeno. La muestra se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento D). El disolvente se concentró por centrifugación al vacío para dar el compuesto del título (13 mg).
CLEM (Procedimiento C) $T_r = 1,75$ min, $MH^+ = 586$.

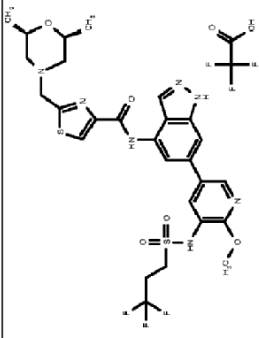
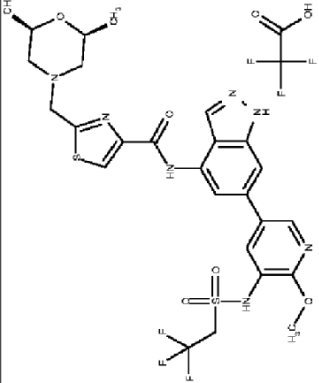
- 30 De forma análoga se prepararon:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM Tr. (min)	MH ⁺
68		Trifluoroacetato de 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[[[3-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 3-(metiloxi)bencenosulfonilo	2,08	664
69		Trifluoroacetato de N-[6-[5-[(ciclohexilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de ciclohexanosulfonilo	2,14	640
70		Trifluoroacetato de 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[5-[[[1-(metiloxi)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 2-propanosulfonilo	1,84	600
72		Trifluoroacetato de 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 4-(metiloxi)bencenosulfonilo	2,07	664

(continuación)

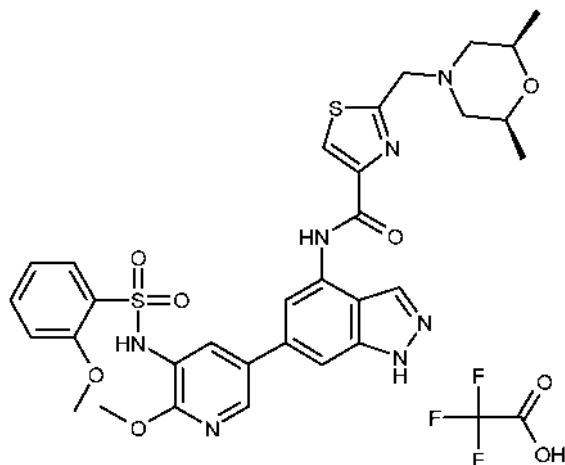
Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM T _r (min)	MH ⁺
73		Trifluoroacetato de 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(propilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 1-propanosulfonilo	1,88	600
74		Trifluoroacetato del ácido 4-[[[5-(4-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino}-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino]sulfonil]benzoico	Ácido 4-(clorosulfonil)benzoico	1,86	678
75		Trifluoroacetato del ácido 3-[[[5-(4-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino}-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino]sulfonil]benzoico	Ácido 3-(clorosulfonil)benzoico	1,87	678

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM T _r (min)	MH ⁺
76		Trifluoroacetato de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 3,3,3-trifluoro-1-propanosulfonilo	2,04	654
77		Trifluoroacetato de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo	1,96	640

Ejemplo 71

Trifluoroacetato de 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-{6-[6-(metiloxi)-5-[[2-(metiloxi)fenil]sulfonyl]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida



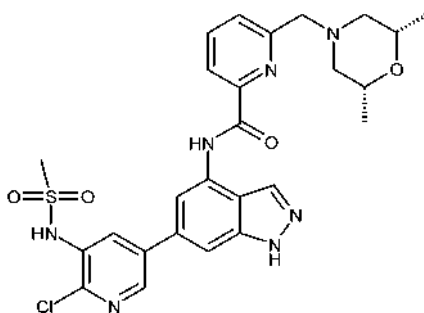
5 Se disolvió N-[6-[5-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (0,043 g, 0,075 mmol) en cloroformo (0,4 ml) y se dispensó en un recipiente que contenía cloruro de 2-(metiloxi)bencenosulfonylo (15 mg, 0,075 mmol). Después, se añadió piridina (0,018 ml, 0,225 mmol) y la solución se agitó y se dejó durante 18 h a 22 °C. El disolvente se retiró en una unidad de soplado en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió DCM (200 µl), seguido de TFA (500 µl) y la solución se dejó durante 2 h. El disolvente se retiró en una unidad de soplado en atmósfera de nitrógeno. La muestra se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento D). El disolvente se concentró por centrifugación al vacío para dar el compuesto del título (12 mg).

CLEM (Procedimiento C) $T_r = 2,06$, $MH^+ = 664$

15 RMN 1H : δ_H (DMSO- d_6 , 600 MHz) 10,40 (1H, s, NH), 9,28 (1H, s, NH), 8,65 (1H, s, CH), 8,25 (1H, s, CH), 8,19 (1H, s, CH), 7,91 (1H, s, CH), 7,80 (1H, s, CH), 7,75 (1H, d, CH), 7,60 (1H, t, CH), 7,48 (1H, s, CH), 7,22 (1H, d, CH), 7,03 (1H, t, CH), 4,57 (2H, s ma, 2 x CH), 3,90-3,80 (8H, 2 x s + s a, 2 x CH $_3$ + CH $_2$), 3,40 (2H, s ma, 2 x © CH $_2$), 2,60 (1H, m a, 2 x © CH $_3$), 1,15 (6H, d, 2 x CH $_3$).

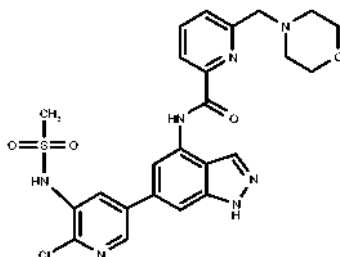
Ejemplo 78

20 N-(6-[6-Cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-6-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-2-piridincarboxamida



25 Se disolvió 6-(clorometil)-N-[6-[6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (80 mg, 0,127 mmol) en MeCN (1 ml). Se añadió (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (16,05 mg, 0,139 mmol) seguido de DIPEA (0,033 ml, 0,190 mmol) y después yoduro sódico (18,99 mg, 0,127 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h, después el disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color naranja. Se añadió IPA (1 ml) al residuo en bruto seguido de NaOH acuoso (2 M, 1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se neutralizó con HCl acuoso 2 M y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). La goma de color amarillo resultante se disolvió en DCM/MeOH (1:1) y se añadió a la parte superior de un cartucho SPE de sílice de 500 mg. Este eluyó con ciclohexano y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (2,2 mg).

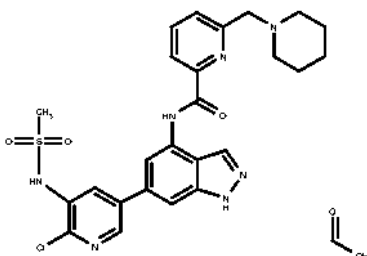
CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,63$ min, $MH^+ = 568$.

Ejemplo 79**N-(6-{6-Cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-(4-morfolmylmetil)-2-piridincarboxamida**

- 5 N-(2-Cloro-5-[4-({[6-(clorometil)-2-piridinil]carbonil}amino)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-il]-3-piridinil)-6-(clorometil)-N-(metilsulfonyl)-2-piridincarboxamida (60 mg, 0,061 mmol) y morfolina (0,5 ml, 5,74 mmol) se colocaron en un vial y se calentó en un microondas a 90 °C durante 15 min. La mezcla se concentró por extracción en una corriente de nitrógeno. El residuo en bruto se suspendió en IPA (2 ml) y se añadió NaOH 2 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró por extracción y el residuo se purificó por MDAP (Procedimiento E) (3 inyecciones x 800 µl en DMSO, la sal insoluble se retiró por filtración a través de un tubo de filtro).
- 10 Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM:MeOH y se añadió en la parte superior de un cartucho de sílice de 1 g que posteriormente eluyó con MeOH al 0-5 %/DCM durante 5 volúmenes de columna. No se observe separación, por lo tanto todas las fracciones se combinaron y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMF/Acetona/Agua (0,2 ml:0,2 ml:20 µl) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). Las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (8 mg).
- 15 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,59$ min, $MH^+ 543$.

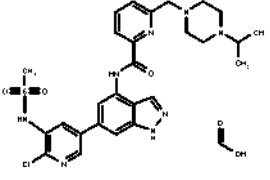
Ejemplo 80

- 20 **Ácido fórmico-N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida fórmico (1:1)**



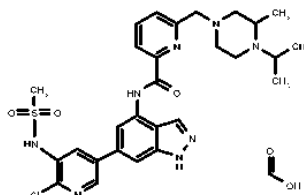
- 25 6-(Clorometil)-N-[6-{6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,079 mmol) y piperidina (0,5 ml, 5,05 mmol) se colocaron en un vial y se calentó en un microondas a 90 °C durante 15 min. La amina se retiró por extracción en una corriente de nitrógeno para dar una goma de color naranja que se suspendió en IPA (2 ml) y se añadió NaOH 2 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se neutralizó con HCl 2 M (ac.) y el disolvente se retiró por extracción en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMF/Acetona/Agua (0,3 ml:0,3 ml:30 µl) (la sal insoluble se retiró por filtración a través de un filtro de tubo) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). Se realizó una purificación adicional por HPLC y seguido de la concentración de fracciones que contenía el material deseado, el residuo se disolvió en dioxano/agua (1:1,2 ml) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 mg).
- 30 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,63$ min, $MH^+ = 540$.

De forma análoga se preparó:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM T _r (min)	MH ⁺
81		Ácido fórmico- <i>N</i> -(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-2-piridincarboxamida (1:1)	isopropil piperazina	0,63	583

Ejemplo 82

5 **Ácido fórmico-*N*-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-{[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-2-piridincarboxamida (1:1)**

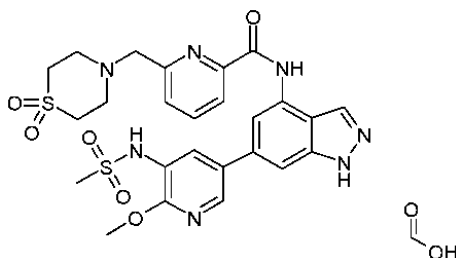


10 6-(Clorometil)-*N*-[6-{6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,079 mmol) y 2-metil-1-(1-metiletil)piperazina (0,5 ml, 0,047 mmol) se colocaron en un vial y se calentó en un microondas a 90 °C durante 15 min. La amina se retiró por extracción en una corriente de nitrógeno para dar una goma de color naranja que se suspendió en IPA (2 ml) y se añadió NaOH 2 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se neutralizó con HCl 2 M (ac.) y el disolvente se retiró por filtración en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml) (la sal insoluble se retiró por filtración a través de un filtro de tubo) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). Las fracciones que contenían el producto se concentraron en una corriente de nitrógeno para dar un sólido de color blanco que se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg).

15 CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,65 min, MH⁺ = 597.

Ejemplo 83

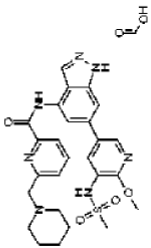
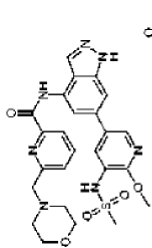
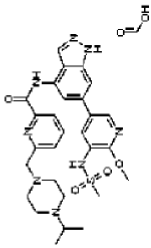
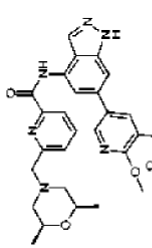
Ácido fórmico-6-{[1,1-dioxido-4-tiomorfolinil]metil}-*N*-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (1:1)



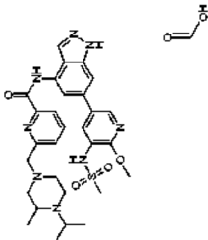
20 Se disolvió 6-(clorometil)-*N*-[6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida (50 mg, 0,08 mmol) en MeCN (0,5 ml). Se disolvió 1,1-dióxido de tiomorfolina (disponible de TCI-Europe) (14 mg, 0,1 mmol) en MeCN (0,3 ml) y se añadió a la mezcla, seguido de DIPEA (0,026 ml, 0,15 mmol) y yoduro sódico (0,012 g, 0,078 mmol) (microspátula apilada). La solución se agitó y se calentó a 70 °C durante 18 h. Se disolvió trimetilsilanolato potásico (64 mg, 0,5 mmol) en THF (0,4 ml) y se añadió a la mezcla que después se calentó a 50 °C durante 5 h. La solución se inactivó con MeCN acuosa (50:50, 1 ml) y se neutralizó, después los disolventes se retiraron en una unidad de soplado. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento D). El disolvente se evaporó usando el Genevac para dar el compuesto del título (5 mg).

25 CLEM (Procedimiento B): T_r = 0,77 min, MH⁺ = 586.

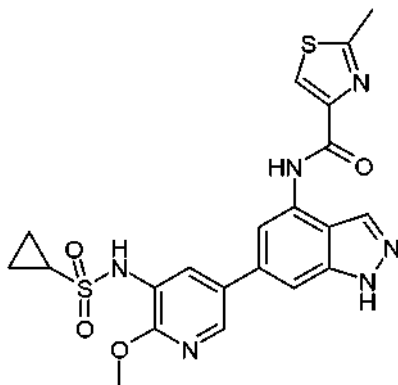
30 De forma análoga se prepararon:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM T _r (min)	MH ⁺
84		Ácido fórmico- <i>N</i> -(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridin carboxamida (1:1)	piperidina	0,62	536
85		Ácido fórmico- <i>N</i> -(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridin carboxamida (1:1)	morfolina	0,58	538
86		Ácido fórmico-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]- <i>N</i> -(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (1:1)	4-(1-Metiletil)piperazina	0,63	579
87		Ácido fórmico-6-[[2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]- <i>N</i> -(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (1:1)	(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilmorfolina (disponible de Lancaster Synthesis)	0,63	566

(continuación)

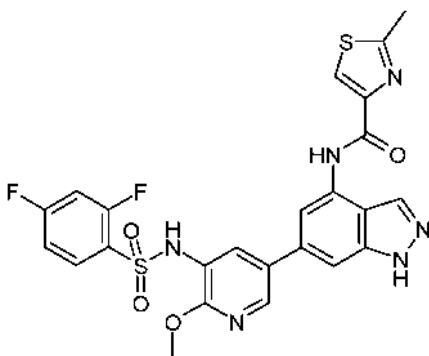
Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM T _r (min)	MH ⁺
88		Ácido fórmico-6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida (1:1)	2-metil-1-(1-metiletil)piperazina (disponible de Fluorochem)	0,65	593

Ejemplo 89

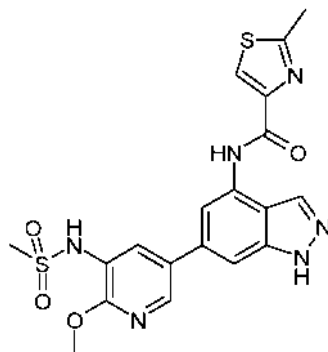
***N*-[6-[5-[(Ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

5 *N*-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]ciclopropanosulfonamida (208 mg, 0,371 mmol), 2-metil-*N*-[1-(fenil-sulfonil)-6-(trimetilstannanil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (128 mg, 0,417 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0,037 mmol) se pesaron en un vial de microondas. Se añadió DMF (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La CLEM mostró la reacción incompleta, por lo tanto la mezcla se volvió a calentar a 120 °C durante 30 min más. El residuo se pasó a través de un cartucho de gel de sílice de 1 g, preconditionado con metanol, se lavó con metanol. El disolvente se evaporó en la unidad de soplado. El residuo se purificó en un cartucho de sílice de ISCO Companion de 40 g, usando un gradiente de metanol al 0,5-6 % en DCM durante 14 min a un caudal de 40 ml/min. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron al vacío, después de sometió a purificación adicional en el ISCO companion usando una columna de fase inversa de 13 g, con TFA al 0,1 % en MeCN y TFA al 0,1 % en agua como eluyentes y un gradiente de MeCN al 15-65 % durante 14 min. Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en IPA (3 ml) y se añadió NaOH 2 M (ac., 3 ml) y la mezcla de reacción se dejó durante una noche. El IPA se evaporó y la fase acuosa se acidificó usando HCl 2 M (ac.). El precipitado se filtró, se lavó con agua, después se disolvió en 1 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título (27 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,90 min, MH⁺ = 485.

Ejemplo 90

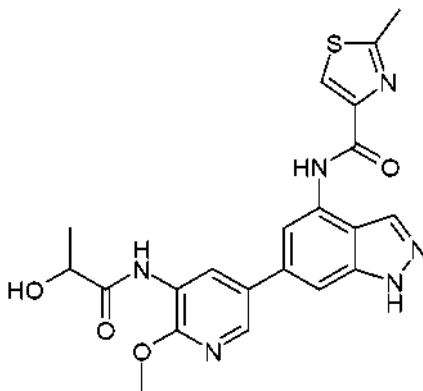
***N*-[6-[5-[(2,4-Difluorofenil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

25 *N*-[5-Bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida (39 mg, 0,104 mmol), 2-metil-*N*-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,104 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 10,36 μmol) y carbonato sódico (44 mg, 0,415 mmol) se añadieron a un vial de microondas, seguido de 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 140 °C durante 20 min. Después de un periodo de refrigeración, después la mezcla se pasó a través de un cartucho de sílice de 1 g y se lavó con DCM:metanol. El disolvente se evaporó por extracción en atmósfera de nitrógeno. El residuo se disolvió en 1,6 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v) y se pasó a través de un cartucho C18 de 1 g, se lavó con acetonitrilo, después se evaporó por extracción. El residuo se disolvió en 1,6 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). Después, esta etapa de purificación por MDAP se repitió para proporcionar el compuesto del título (9 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r = 1,07 min, MH⁺ = 557.

Ejemplo 91**2-Metil-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida**

2-Metil-N-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilstannanil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg, 0,356 mmol), N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (120 mg, 0,428 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0,036 mmol) se pesaron en un vial de microondas. Se añadió DMF (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de sílice de 1 g (preacondicionado con metanol), se lavó con metanol. El disolvente se retiró por extracción. El residuo se disolvió en DCM y se purificó en el ISCO companion, usando un cartucho de Si de 40 g, un gradiente de metanol al 0-6 % en DCM que contenía amoníaco al 1 %, durante 14 min y un caudal de 40 ml/min. La CLEM mostró que todavía no era pura, por lo tanto el material se purificó adicionalmente por MDAP (Procedimiento E). El material purificado se disolvió en IPA (3 ml) y se añadió NaOH 2 M (ac, 3 ml). La mezcla de reacción se dejó durante una noche, después se concentró y se acidificó con HCl 2 M (ac.). El precipitado se filtró, se volvió a disolver en metanol y se secó por soplado para proporcionar el compuesto del título (11 mg).

CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,83 min, MH⁺ = 457.

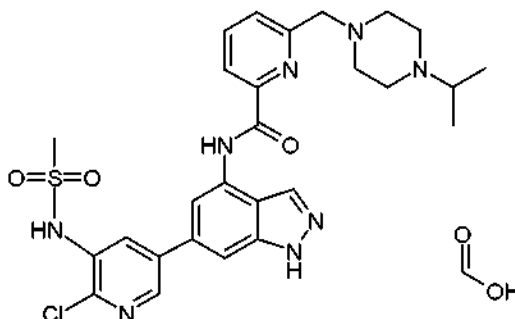
Ejemplo 92**N-{6-[5-[(2-Hidroxipropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

2-Metil-N-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilstannanil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (150 mg, 0,267 mmol), N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2-hidroxipropanamida (88 mg, 0,321 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,027 mmol) se pesaron en un vial de microondas. Se añadió DMF (3 ml) y la reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min, después de nuevo a 120 °C durante 30 min más. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de sílice de 1 g, preacondicionado con metanol, se lavó con metanol. El disolvente se evaporó en la extracción. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). La fracción pura se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en IPA y NaOH 2 M (ac.) y se dejó durante una noche. La reacción se concentró al vacío, después se neutralizó usando HCl 2 M (ac.) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El material se disolvió en DMSO:metanol (0,7 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,84 min, MH⁺ = 451.

Ejemplo 93

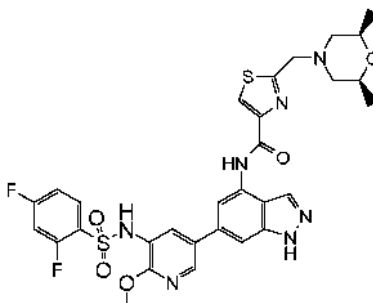
-N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-2-piridinocarboxamida del ácido fórmico (1:1)



- 5 6-(Clorometil)-N-[6-{6-cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-2- piridincarboxamida (50 mg, 0,079 mmol) y piperidina (0,5 ml, 5,05 mmol) se colocaron en un vial y se calentó en un microondas a 90 °C durante 15 min. La piperidina se retiró por extracción en una corriente de nitrógeno para dar una goma de color amarillo. El residuo en bruto se suspendió en IPA (2 ml) y se añadió NaOH 2 M (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se neutralizó con HCl 2 M (ac.) y después el disolvente se retiró por extracción en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMF/Acetona/Agua (0,3 ml:0,3 ml:30 µl) (la sal insoluble se retiró por filtración a través de un tubo de filtro) y se purificó por MDAP (Procedimiento E). El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno para dar un aceite de color pardo que no estaba completamente limpia, por lo que se realizó una purificación HPLC adicional. El residuo se disolvió en dioxano/agua (1:1,2 ml) y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 mg).
- 10
- 15 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,63$ min, $MH^+ 540$.

Ejemplo 94

N-{6-[5-{[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-2-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida

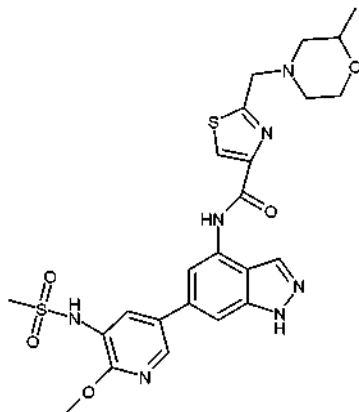


- 20 Se disolvió N-[6-[5-{[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-indazol-4-il]-2-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida (105 mg) en IPA (1 ml) y NaOH 2 M (ac.) (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El IPA se evaporó y la fase acuosa restante se diluyó con agua (2 ml), después se acidificó a aprox. pH 4 usando HCl 2 M (ac.) para dar un precipitado que se extrajo en DCM, se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cartucho de sílice de ISCO companion de 12 g usando un gradiente de metanol al 0-6 % en DCM durante 16 min a 30 ml/min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a sequedad, después se secaron adicionalmente en una línea de vacío para dar el compuesto del título (53 mg).
- 25
- CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,8$ min, $MH^+ = 670$.

- 30 Se recristalizó N-[6-[5-{[(2,4-difluorofenil)sulfonyl]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida en etanol caliente y la cristalinidad se confirmó por observación en un microscopio (pf 211-212 °C).

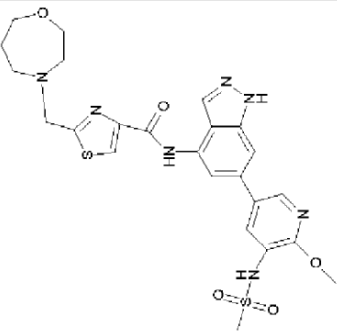
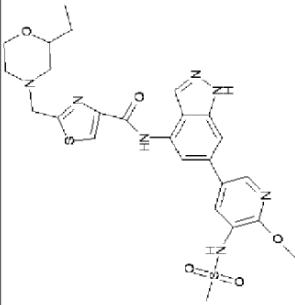
Ejemplo 95

2-[(2-Metil-4-morfolmil)metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida



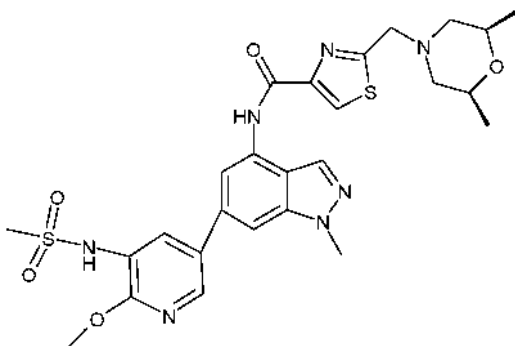
- 5 Se añadió 2-(clorometil)-N-[6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg, 0,079 mmol) a 2-metilmorfolina (0,5 ml, 0,079 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 15 min a 90 °C. El disolvente se retiró por extracción en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron IPA (2 ml) y NaOH 2 M (2 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 30 horas, después se neutralizó con HCl
- 10 2 M acuoso a pH 7. El disolvente se retiró por extracción en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se disolvió en 2 ml de DMSO. La material Insoluble se retiró por filtración y la purificación se realizó por MDAP (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título (5 mg). CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,58$ min, $MH^+ = 558$.

De forma análoga se prepararon:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM T _r (min)	MH ⁺
96		N-(6-{6-(Metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-2-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5 <i>H</i>)-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida	Hexahidro-1,4-oxazepina	0,51	558
97		2-[(2-Etil-4-morfolinil)metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida	2-Etilmorfolina	0,64	572

Ejemplo 98

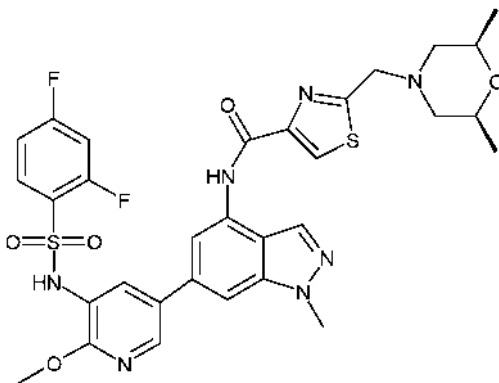
2-[[[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolmil]metil]-N-(1-metil-6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 5 2-[[[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[1-metil-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), N-[5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (27 mg), fosfato tripotásico (61 mg) y Pd(dppf)Cl₂ (7 mg) se añadieron a 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,167 ml) en un vial de 0,5 - 2 ml, después se puso en el microondas durante 10 min a 100 °C. El disolvente se retiró en atmósfera de nitrógeno. La purificación se realizó usando el Flash Master II (cartucho de Si de 20 g, gradiente: EtOAc al 0-100 %/ciclohexano, tiempo: 30 min). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y el disolvente se retiró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg).
- 10 CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,76 min, MH⁺ = 586.
RMN ¹H: δ_H (DMSO-d₆, 600 MHz) 10,5 (1H, s, NH), 9,38 (1H, s a, NH), 8,48 (1H, s, CH), 8,42 (1H, d, CH), 8,11 (1H, s, CH), 7,97 (1H, d, CH), 7,78 (1H, s, CH), 7,74 (1H, s, CH), 4,10 (3H, s, CH₃), 3,99 (3H, s, CH₃), 3,93 (2H, s, CH₂), 3,63 (2H, m, 2 x CH), 3,09 (3H, s, CH₃), 2,86 (2H, d, 2 x / CH₂), 1,91 (2H, t, 2 x / CH₂), 1,07 (6H, d, 2 x CH₃).
- 15

Ejemplo 99

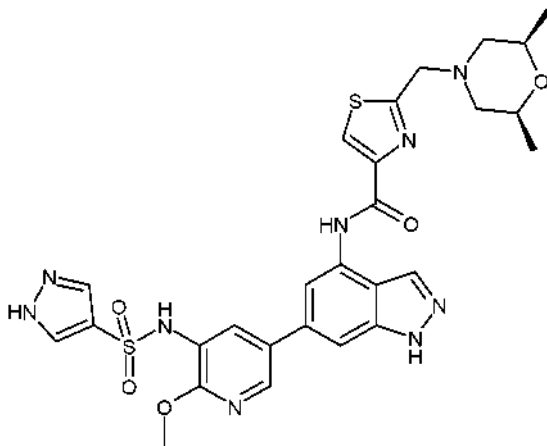
N-{6-[5-[[[(2,4-Difluorofenil)sulfonyl]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il]-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 20 N-(6-Bromo-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-1,3-tiazol-4-carbox- amida (50 mg, 0,108 mmol), 2,4-difluoro-N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida (46 mg, 0,108 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,022 mmol) y fosfato tripotásico (69 mg, 0,323 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml), después se puso en el microondas. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 min. El disolvente se extrajo para dar un aceite de color pardo que se disolvió en agua (1 ml) y dioxano
- 25 (1 ml), se puso en hielo seco durante 15 min, después se puso en el liofilizador para dar un sólido de color pardo que se purificó por MDAP (Procedimiento E) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg).
CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,88 min, MH⁺ = 684.

Ejemplo 100

2-[[[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolmil]metil]-N-(6-(metiloxi)-5-[(1H-pirazol-4-ilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida



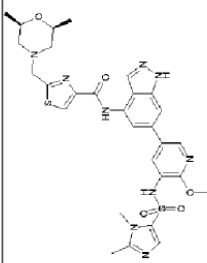
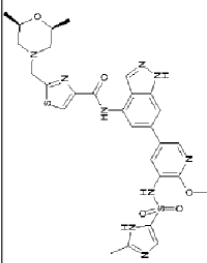
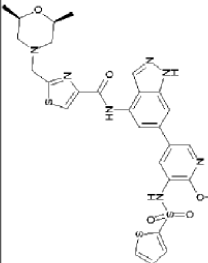
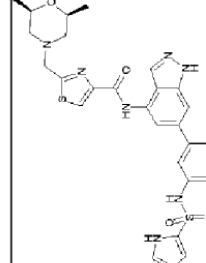
5 Se disolvió
N-{6-[5-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indazol-4-il}-2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (65 mg) en piridina (2 ml) y se añadió cloruro de 1H-pirazol-4-sulfonilo (25 mg). La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron HCl 2 M (ac.) (12 ml) y DCM (12 ml) y la reacción se agitó vigorosamente. El disolvente se pasó a través de una frita hidrófoba, después se retiró por extracción de nitrógeno. Se
10 añadieron IPA (2 ml) y NaOH 2 M (ac.) (1 ml) y la reacción se agitó a TA. La reacción se evaporó a sequedad y se añadieron agua (1 ml) y DCM (3 ml), seguido de HCl 2 M (ac.) (1 ml). Se observó un precipitado. La mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por MDAP usando el siguiente procedimiento:

Columna: Waters Sunfire C18 (100 mm x 19 mm D.I., 5 M)
Volumen de inyección: 500 l, (DMSO:metanol, 1:1, v/v)
15 Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeCN
Gradiente: B al 15-40 % durante 10 min, 20 ml/min

La fracción pura se guardó separada y las fracciones impuras restantes se volvieron a purificar usando B al 18-22 %. La fracciones puras se secaron, se combinaron en DCM:metanol y se evaporaron para dar el compuesto del título
20 (9 mg).

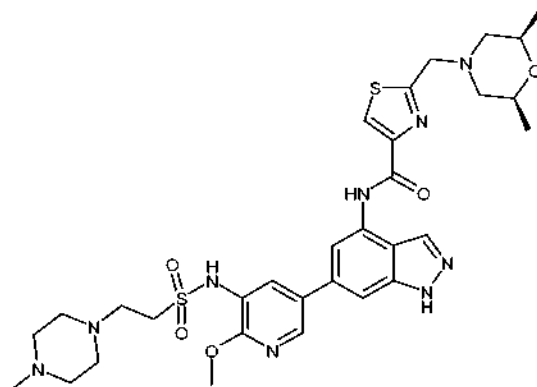
CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,62$ min, $MH^+ = 624$.

De forma análoga se prepararon:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Cloruro de sulfonilo precursor	CLEM T _r (min)	MH ⁺
101		N-{6-[5-[(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonilo	0,58	652
102		2-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil}-N-{6-[5-[(2-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 2-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo	0,6	638
103		2-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil}-N-{6-[6-(6-(metiloxi)-5-[(2-tienilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 2-tiofenesulfonilo	0,75	640
104		2-[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil}-N-{6-[5-[(1H-imidazol-4-yl)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida	Cloruro de 1H-imidazol-4-sulfonilo	0,6	624

Ejemplo 105

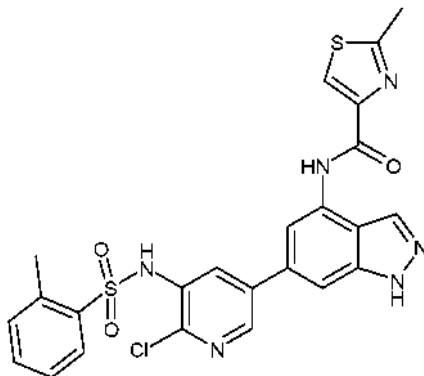
2-[[[(2R,6S)-2,6-Dimetil-4-morfolmil]metil]-N-{6-[6-(metiloxi)-5-([2-(4-metil-1-piperazmil)etil]sulfonyl)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida



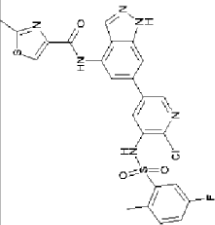
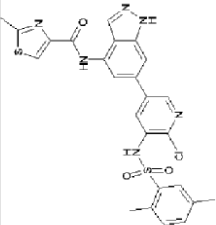
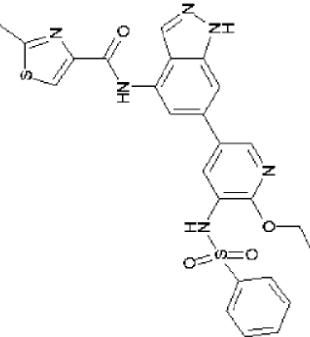
- 5 Se añadió acetonitrilo (10 ml) se añadió a 2-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-[6-[5-[(etenilsulfonyl)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (250 mg) seguido de 1-metilpiperazina (0,33 ml). La reacción se agitó a TA durante 3 horas. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se separó entre DCM y agua. El DCM se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1:1, v/v, 2 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento E). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad. El análisis mostró la desprotección completa durante el secado para dar el compuesto del título (116 mg).
- 10 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,52$ min, $MH^+ = 684$.

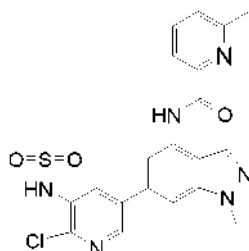
Ejemplo 106

N-[6-(6-Cloro-5-[[2-metilfenil]sulfonyl]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida



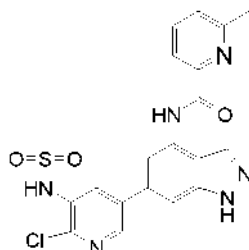
- 15 2-Metil-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), Pd(dppf)Cl₂ (7,6 mg) y carbonato sódico (44 mg) se añadieron a un vial de microondas de 0,5 - 2 ml. Se añadió N-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)-2-metilbencenosulfonamida (37,5 mg) seguido de 1,4- dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se calentó a 140 °C durante 20 min. El material se pasó a través de un cartucho de sílice de 1 g con DCM/metanol, después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 1,6 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v), se pasó a través de un cartucho C18 de 1 g, se lavó con acetonitrilo y después se evaporó en la extracción. El residuo se disolvió en 1,6 ml de DMSO:metanol (1:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento F). Las fracciones puras se combinaron, se extrajeron, se suspendieron en aprox. 3 ml de dioxano:agua (1:1, v/v) y se liofilizaron para dar el compuesto del título (18 mg).
- 20 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,09$ min, $MH^+ = 539$.
- 25 De forma análoga se prepararon usando el bromuro apropiado:

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Bromuro precursor	CLEM T _r (min)	MH ⁺
107		N-[6-(6-Cloro-5-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfonil]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)-5-fluoro-2-metilbencenosulfona mida	1,09	557
108		N-[6-(6-Cloro-5-[(2,5-dimetilfenil)sulfonil]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	N-(5-Bromo-2-cloro-3-piridinil)-2,5-dimetilbencenosulfonamida	1,14	553
109		N-(6-{6-(etiloxi)-5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	N-[5-Bromo-2-(etiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida	1,09	535

Ejemplo 110**N-{6-[6-Cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il}-6-metil-2-piridincarboxamida**

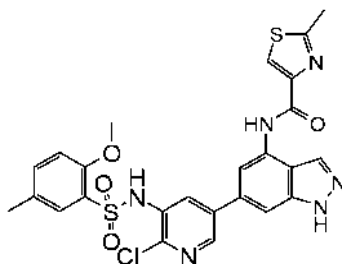
Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina (0,042 ml) a ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (44 mg) en DCM (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 20 min. Se añadió N-[5-(4-amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil]metanosulfonamida (75 mg) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió aproximadamente 4 ml de bicarbonato sódico saturado (ac.) seguido de DCM (3 ml). La reacción se agitó vigorosamente. El DCM se pasó a través de una frita hidrófoba, después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento E). La fracción pura se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (6 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,04$ min, $MH^+ = 471$.

Ejemplo 111**N-{6-[6-Cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-6-metil-2-piridincarboxamida**

Se disolvió ácido 6-metil-2-piridincarboxílico (43 mg) en DCM (2 ml) y se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propen-1-amina (0,042 ml). La reacción se agitó durante 15 min. Se añadió N-[5-[4-amino-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-il]-2-cloro-3-piridinil]metanosulfonamida (100 mg) en DCM (4 ml) y la reacción se dejó a TA. La reacción se evaporó a sequedad. Se añadió IPA (3 ml) al residuo seguido de NaOH 2 M (ac.) (3 ml) y la reacción se dejó durante una noche. La solución se neutralizó usando HCl 2 M (ac.) y después se concentró. El precipitado que se formó se filtró, después se añadió DMSO al precipitado. Los intentos para filtrar el sólido fallaron, por lo que la reacción se extrajo en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió de nuevo en DMSO (0,5 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento E). La fracción pura se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (40 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,96$ min, $MH^+ = 457$.

Ejemplo 112**N-{6-[6-Cloro-5-[[5-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonyl]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

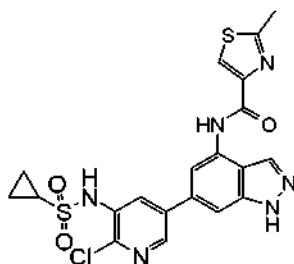
Se disolvió N-[6-(5-amino-6-cloro-3-piridinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg) en piridina (1 ml) y se añadió cloruro de 5-metil-2-(metiloxi)bencenosulfonilo (35 mg). La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió más cloruro de 5-metil-2-(metiloxi)bencenosulfonilo (35 mg) y la reacción se agitó a TA durante 4 h. Se añadió DMAP (3 mg) seguido de cloruro de 5-metil-2-(metiloxi)bencenosulfonilo

(20 mg) y la reacción se agitó a TA durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl 2 M (ac.) y se extrajo en DCM. El DCM se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 8:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento E). La fracción deseada se evaporó a sequedad y se añadieron metanol (3 ml) y unas gotas de HCl 2 M (ac.) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (39 mg).

5 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 1,11$ min, $MH^+ = 569$.

Ejemplo 113

N-[6-{6-Cloro-5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-3-piridinil}-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

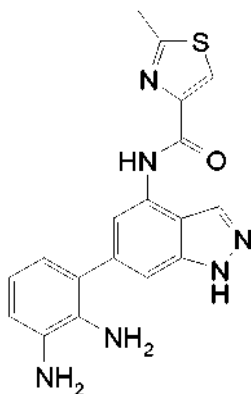


Se disolvió N-[6-(5-amino-6-cloro-3-piridinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (40 mg) en piridina (1 ml) y se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (24 mg). La reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron DMAP (3 mg) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (24 mg) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió más cloruro de ciclopropanosulfonilo (48 mg) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió más cloruro de ciclopropanosulfonilo (48 mg) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadieron HCl 2 M (ac.) y DCM y el DCM se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO:metanol (1 ml, 7:3, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento E). La fracción del producto se evaporó a sequedad y se añadieron metanol (3 ml) y unas gotas de HCl 2 M (ac.) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (12 mg).

15 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,94$ min, $MH^+ = 489$.

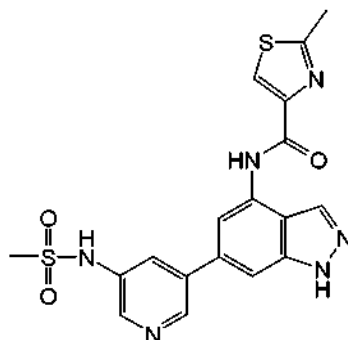
Ejemplo 114

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



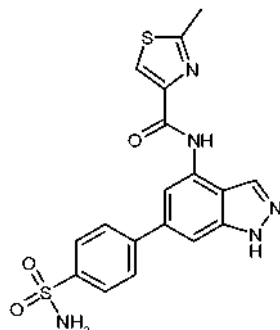
N-(6-Bromo-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (200 mg), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-bencenodiamina (167 mg) (que se prepare como se describe en el documento WO2006005915), Pd(dppf)Cl₂ (43 mg) y carbonato sódico (890 µl) se añadieron a una vial de microondas seguido de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó en irradiación por microondas a 150 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (250 mg).

25 CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,81$ min, $MH^+ = 365$.

Ejemplo 115**2-Metil-N-(6-{5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida**

Se disolvió N-{5-[4-amino-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-3-piridinil}metanosulfonamida (50 mg) en DCM (1 ml) y se añadió piridina (0,014 ml). Se añadió una solución de cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (22 mg) en DCM (1 ml) a la reacción y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió más cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (10 mg) a la reacción y la agitación se continuó durante 30 min. Se añadió más cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (40 mg), después la reacción se interrumpió con agua y se pasó a través de una frita hidrófoba. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DMSO:MeOH (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento E). El compuesto se disolvió en MeOH que contenía unas gotas de NaOH 2 M y se agitó durante 5 min a TA. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SAX SPE precondicionado con MeOH. Después de eluir con MeOH y evaporarse a sequedad, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por MDAP (procedimiento E) para dar el compuesto del título (9 mg).

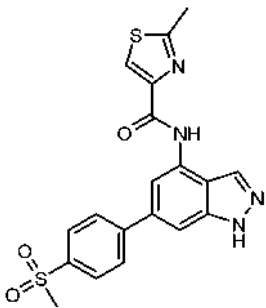
CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,73$ min, $MH^+ = 429$.

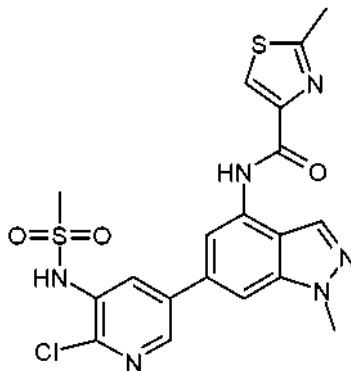
Ejemplo 116**N-{6-[4-(Aminosulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

Se disolvió 2-metil-N-[1-(fenilsulfonil)-6-(trimetilstannanil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (101 mg) en DMF (0,4 ml) y se añadió a 4-bromobencenosulfonamida (42,5 mg) en DMF (0,4 ml). Se añadió cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2,2,1]hept-2-il]fosfano (1:1) (4 mg, microspátula apilada) a la reacción que después se calentó en irradiación por microondas a 135 °C durante 20 min. La reacción se cargó sobre un C18 SPE precondicionado con MeCN:TFA al 0,1 % (ac.), eluyendo con 3 ml MeCN:TFA al 0,1 % (ac.), después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO (0,5 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento C). Después, el residuo se disolvió en IPA (0,3 ml) y se añadió NaOH 2 M (0,3 ml). La reacción se agitó a TA durante 18 h, después se diluyó con DMSO (0,6 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento D) para dar el compuesto del título (5 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,79$ min, $MH^+ = 414$.

De forma análoga se preparó:

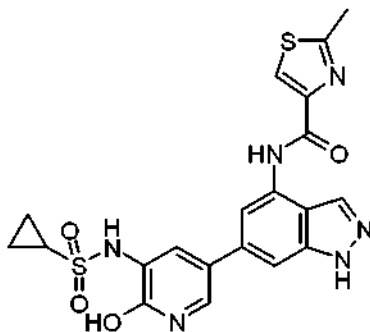
Ejemplo número	Estructura	Nombre	Bromuro precursor	CLEM T _r (min)	MH ⁺
117		2-Metil-N-{6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indazol-4-il}-1,3-tiazol-4-carboxamida	Metilsulfona 4-bromofenilo	0,86	414

Ejemplo 118**N-(6-{6-Cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

5

Se disolvió *N*-[5-(4-amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil]metanosulfonamida (75 mg) en DCM (2 ml) y se añadió piridina (0,052 ml) seguido de cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (52 mg) en DCM (1 ml) en forma de una suspensión. La reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la reacción seguida de DCM (3 ml) y la reacción se agitó vigorosamente. La reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO:MeOH (1:1, v/v, 1 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento E) para dar el compuesto del título (1,5 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,95, MH⁺ = 477.

10

Ejemplo 119**N-(6-{5-[(Ciclopropilsulfonyl)amino]-6-hidroxi-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

15

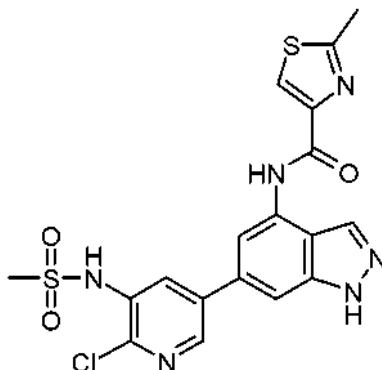
Se disolvió 2-metil-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (27,5 mg) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y se añadió *N*-(5-bromo-2-hidroxi-3-piridinil)ciclopropanosulfonamida (40 mg). Se pesaron carbonato sódico (48 mg) y Pd(dppf)Cl₂ (8,3 mg) antes de que se añadieran más 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó en irradiación por microondas a 140 °C durante 20 min. La reacción se añadió a un cartucho de SPE de sílice que eluyó con MeOH. EL MeOH se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DMSO:MeOH (1,6 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento F) para dar

20

el compuesto del título (11 mg).
CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,76$, $MH^+ = 471$.

Ejemplo 120

N-(6-{6-Cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

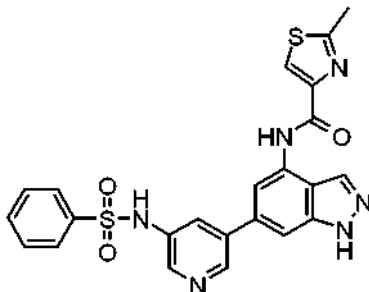


Se disolvió *N*-{5-[4-amino-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-il]-2-cloro-3-piridinil}metanosulfonamida (100 mg) en DCM (5 ml) y se añadió piridina (0,02 ml). Se añadió cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (41 mg) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se agitó en MeOH: NaOH 2 M (ac.) (5 ml, 1:1, v/v) durante 15 min. La reacción se neutralizó con HCl 2 M y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml), se filtró y se purificó por MDAP (procedimiento E). La fracción pura se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (33 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,87$ min, $MH^+ = 463$.

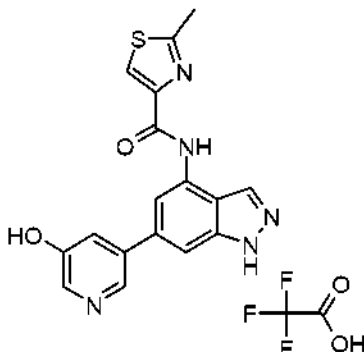
Ejemplo 121

2-Metil-*N*-(6-{5-[(fenilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida

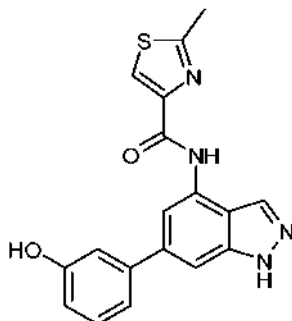


Se disolvió *N*-{5-[4-amino-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-il]-3-piridinil}bencenosulfonamida (100 mg) en DCM (5 ml) y se añadió piridina (0,024 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 min antes de añadir cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (35 mg). La reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió más cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (10 mg) y la agitación se continuó durante 2 h a TA. Se añadió más cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbonilo (35 mg) y la reacción se agitó a TA durante 18 h antes de detenerse con agua. Se añadió DCM y la reacción se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO:MeOH (1:1, v/v, 1 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento E). EL intermedio seco deseado se disolvió en MeOH y se añadió NaOH 2 M (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 30 min. La reacción se neutralizó con HCl 2 M (ac.), después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho de SCX-2 SPE preacondicionado con MeOH. Después de eluir con MeOH, después con NH_3 al 10 % en MeOH, la fracción básica se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (22 mg).

CLEM (Procedimiento B) $T_r = 0,90$, $MH^+ = 491$.

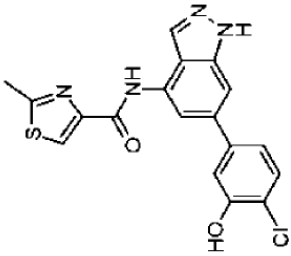
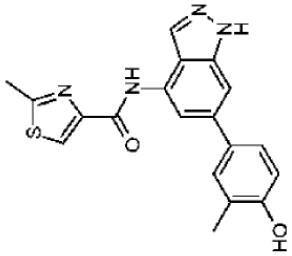
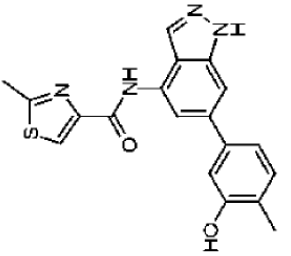
Ejemplo 122**Trifluoroacetato de N-[6-(5-hidroxi-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

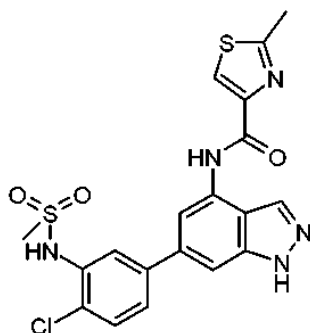
Se añadieron
 5 2-metil-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg) y 5-bromo-3-piridinol (18 mg) a un vial de microondas. Se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (8 mg) y 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió carbonato sódico (44 mg) en agua (1 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas a 140 °C durante 20 min. La reacción se filtró a través de un cartucho de SPE de sílice de 1 g, se lavó con DCM:MeOH (3:1), se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO (1,2 ml) y MeOH (0,4 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento F). La fracción que contenía producto se dejó durante una noche, después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en dioxano/agua (1:1, v/v, 2 ml), se congeló en hielo seco y se liofilizó durante una noche para dar el compuesto del título (13 mg).
 10 CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,64, MH⁻ = 350.

Ejemplo 123**N-[6-(3-Hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

Se añadieron
 20 2-metil-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg) y 3-bromofenol (18 mg) a un vial de microondas. Después, se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (8 mg) y 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió carbonato sódico (44 mg) en agua (1 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas a 140 °C durante 20 min. La reacción se filtró a través de un cartucho de SPE de sílice de 1 g, se lavó con DCM:MeOH (3:1), después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de DMSO (1,2 ml) y MeOH (0,4 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento F). La fracción que contenía producto se dejó durante una noche, después se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en DCM y se añadieron unas gotas de TFA antes de someterse a ultrasonidos la reacción durante una noche. El residuo se disolvió en dioxano/agua (1:1, v/v, 2 ml), se congeló en hielo seco y se liofilizó durante una noche para dar el compuesto del título (2 mg).
 25 CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,90, MH⁺ = 351.

De forma análoga se prepararon:

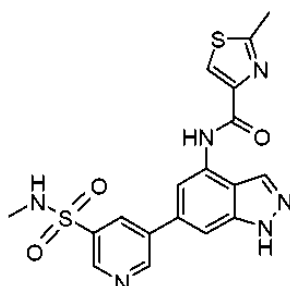
Ejemplo número	Estructura	Nombre	Amina precursora	CLEM T _r (min)	MH ⁺
124		<i>N</i> -[6-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	5-Bromo-2-clorofenol	1,00	385
125		<i>N</i> -[6-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	4-Bromo-2-metilfenol	0,93	365
126		<i>N</i> -[6-(3-Hidroxi-4-metilfenil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida	5-Bromo-2-metilfenol	0,98	365

Ejemplo 127***N*-(6-{4-Cloro-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

5 2-Metil-*N*-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (55 mg), *N*-(5-bromo-2-clorofenil) metanosulfonamida (39 mg), carbonato sódico (48 mg) y Pd(dppf)Cl₂ (8,3 mg) se pesaron en un vial de microondas. Se añadieron 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas a 140 °C durante 20 min. La reacción se pasó a través de un cartucho de SPE de sílice de 1 g preacondicionado con MeOH, se lavó con MeOH, se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO:MeOH (1:1, v/v, 1 ml) y se purificó por MDAP (procedimiento E). El residuo obtenido se disolvió en MeOH y se añadieron una

10 pareja de gotas de HCl 2 M (ac.). La reacción se agitó durante 2 h y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (19 mg).

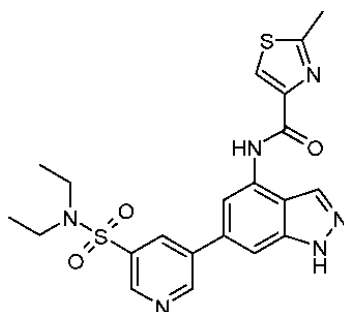
CLEM (Procedimiento B) *T_r* = 0,98, *MH*⁺ = 462.

Ejemplo 128**2-Metil-*N*-(6-{5-[(metilamino)sulfonyl]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida**

15 Se colocó 2-metil-*N*-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilstannanil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg) en un vial de microondas con Pd(PPh₃)₄ (10 mg) y se añadió 5-bromo-*N*-metil-3-piridinasulfonamida (24,6 mg). Se añadió DMF (2 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas durante 15 min a 120 °C. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en IPA (2 ml) y NaOH 2 M (ac.) (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 3 h,

20 después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por MDAP (procedimiento E) para dar el compuesto del título (1,5 mg).

CLEM (Procedimiento B) *T_r* = 0,79, *MH*⁺ = 429.

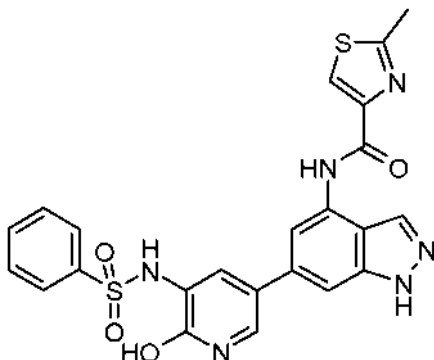
Ejemplo 129***N*-(6-{5-[(Dietilamino)sulfonyl]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**

25

Se colocó 2-metil-*N*-[1-(fenilsulfonyl)-6-(trimetilstannanil)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg) en un vial de microondas con Pd(PPh₃)₄ (10 mg) y se añadió 5-bromo-*N,N*-dietil-3-piridinasulfonamida (29 mg). Se añadió DMF (2 ml) y la reacción se calentó en irradiación por microondas durante 15 min a 120 °C. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en IPA (2 ml) y NaOH 2 M (ac.) (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 3 h, después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por MDAP (procedimiento E). El residuo obtenido se purificó adicionalmente sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano durante 15 min seguido de Me-OH al 0-20 %/DCM, para dar el compuesto del título (13 mg). CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,98, MH⁺ = 471.

Ejemplo 130

N-(6-{6-Hidroxi-5-[(fenilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

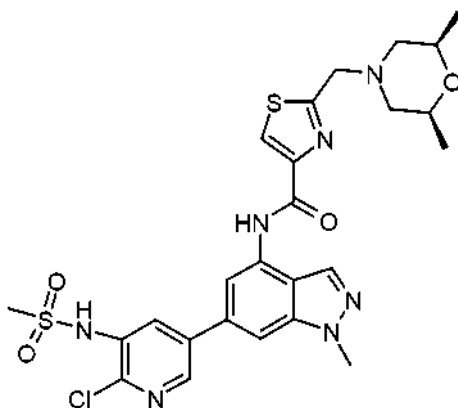


Se pesó *N*-(6-{6-(etilo)-5-[(fenilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1*H*-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida (24 mg) en un vial de microondas y se añadieron ácido acético (0,25 ml) y HCl concentrado (0,25 ml). La reacción se calentó en irradiación por microondas durante 10 min a 100 °C. La reacción se enfrió a TA y después se calentó de nuevo en irradiación por microondas durante 10 min a 100 °C. Se añadió agua a la reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se disolvió en MeOH:DCM, después se evaporó a sequedad. Después, se disolvió el residuo en DMSO:MeOH (0,8 ml, 1:1, v/v) y se purificó por MDAP (procedimiento F) para dar el compuesto del título (6,5 mg).

CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,86, MH⁻ = 505.

Ejemplo 131

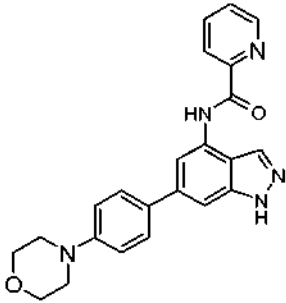
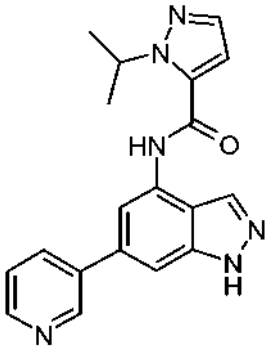
N-(6-{6-Cloro-5-[(metilsulfonyl)amino]-3-piridinil}-1-metil-1*H*-indazol-4-il)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida



2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetil-4-morfolinil]metil]-*N*-[1-metil-6-(4,4,6,6-tetrametil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida (50 mg), *N*-(5-bromo-2-cloro-3-piridinil)metanosulfonamida (27 mg), fosfato tripotásico (61 mg) y Pd(dppf)Cl₂ (7 mg) se añadieron a 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calentó en irradiación por microondas durante 10 min a 100 °C. La reacción se pasó a través de un cartucho de SPE de sílice de 2 g, se lavó con MeOH, después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 %/ciclohexano durante 30 min para dar el compuesto del título (27 mg).

CLEM (Procedimiento B) T_r = 0,76 min, MH⁺ = 591.

Los compuestos adicionales que se prepararon incluyen:

Ejemplo número	Estructura	Nombre
132		<i>N</i> -{6-[4-(4-Morfolinil)fenil]-1H-indazol-4-il}-2-piridincarboxamida
133		1-(1-Metiletil)- <i>N</i> -[6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

Datos biológicos

Ensayos de PI3K Alfa, Beta, Delta y Gamma

Principio de ensayo

- 5 La lectura del ensayo aprovecha la unión de alta afinidad y específica de PIP3 con un dominio de homología de pleckstrina aislado (PH) en la generación de una señal. Brevemente, el producto de PIP3 se detecta por desplazamiento de PIP3 biotinilado de un complejo de transferencia de energía que consiste en anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio (Eu), un dominio PH marcado con GST, biotina-PIP3 y estreptavidina-APC. La
- 10 excitación de Eu conduce a una transferencia de energía a APC y una emisión de fluorescencia sensibilizada a 665 nm. PIP3 formado por actividad PI3quinasa compite por el sitio de unión en el dominio PH, dando como resultado una pérdida de transferencia de energía y una reducción de señal.

Protocolo de ensayo

- 15 Los compuestos sólidos se siembran típicamente con 0,1 µl de DMSO al 100 % en todos los pocillos (excepto la columna 6 y 18) de una placa de Greiner de 384 pocillos, de fondo en v, de bajo volumen. Los compuestos se diluyen en serie (4 veces en DMSO 100 %) por toda la placa desde la columna 1 a la columna 12 y de la columna 13 a la columna 24 y deja la columna 6 y 18 que contienen solamente DMSO para producir 11 concentraciones para cada compuesto de ensayo.

Los ensayos se realizan usando kits de PI3 quinasa específicos de Millipore (Cat n.º 33-001)

El kit de ensayo consiste en lo siguiente:

- 20 • Tampón de reacción PI3K 4x (Contiene Hepes 200 mM pH 7, NaCl 600 mM, MgCl₂ 40 mM, colato < 1 % (p/v), chaps < 1 % (p/v), azida sódica 0,05 % (p/v))
- PIP2 (1 mM)
- Biotina PIP3 3x (50 µM)
- Mezcla de detección C (Contiene KF 267 mM)
- 25 • Mezcla de detección A (Contiene estreptavidina-APC 60 µg/ml)
- Mezcla de detección B (Contiene europio-anti-GST (Anti-GST-K) 36 µg/ml y dominio PH-GST-GRP1 90 µg/ml y DTT 1 mM)
- Solución de detención (Contiene EDTA 150 mM)

Manualmente añadir 3 µl de tampón de reacción (contiene DTT 1 mM) a la columna 18 solamente para 100 % de control de inhibición (sin actividad)

Manualmente añadir 3 µl de solución de enzima 2X a todos los pocillos excepto a la columna 18. Preincubar con el compuesto durante 15 minutos.

5 Manualmente añadir 3 µl de la solución de sustrato 2X a todos los pocillos (la columna 6 representa 0 % de control de inhibición)

Dejar la placa durante una hora (tapar de la luz) (en el caso de gamma solamente se requiere una incubación de 50 minutos)

Manualmente añadir 3 µl de solución de detención/detección a todos los pocillos

10 Dejar la placa durante una hora (tapar de la luz)

El ensayo se lee sobre el BMG Rubystar y los datos de relación se utilizan para calcular curvas de 11 puntos.

NB la solución de sustrato (concentraciones) difieren con cada isoforma (véase posteriormente).

Alfa

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

15 **Beta**

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

Delta

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

Gamma

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

Procedimiento de análisis

Los datos se procesan a través del algoritmo de ajuste de curva logístico de 4 parámetros XC50 en Activity Base.

Se normaliza a % de inhibición entre los controles alto y bajo (0 % y 100 % de inhibición respectivamente)

25 Ajuste de módulo primario: la pendiente, las asíntotas mínima y máxima varían
Ajustes de módulo secundario: (1) asíntota mínima fija, (2) asíntota máxima fija, (3) asíntotas mínima y máxima fijas
Ajuste de curva QC: pXC50 95 % relación de CL > 10
-20 < asíntota mínima < 20
80 < asíntota máxima < 120

30 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 116 y 118 a 131 se ensayaron en uno o más de los ensayos de PI3K Alfa, Beta, Delta y/o Gamma anteriores o ensayos similares y se descubrió que tenían un pCI₅₀ medio de 5 o más.

Inhibición de la producción de interferón gamma (IFN-γ) o IL-5 en ensayo de PBMC (células mononucleares de sangre periférica) humanas (tecnología de MSD)

Este ensayo es útil para demostrar la actividad de PI3K delta.

35 Se prepara una placa de 96 pocillos (Placas 96 MicroWell™ Nunclon™ - High Flange Design, Fisher Scientific UK, Loughborough, Reino Unido) añadiendo inicialmente a la columna 1 aproximadamente 10 mM de compuesto de ensayo disuelto en DMSO. Para un compuesto más potente, puede usarse una solución más diluida en DMSO. El compuesto se diluye adicionalmente con DMSO en las columnas 2 a 9 por 8 diluciones cuádruples sucesivas usando la estación de trabajo de automatización de laboratorio Biomek® 2000 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA). La columna 10 se usa como un control negativo de DMSO (alta señal, 0 % de respuesta), mientras que la columna 11, que contiene 10 mM del inhibidor pan-PI3K wortmanina, se usa como un control positivo (baja señal, 100 % de respuesta). Aproximadamente 1 µl del compuesto se transfiere a la placa de compuesto usando el Biomek® FX.

45 Se preparan células PBMC (celular mononucleares de sangre periférica) a partir de sangre humana heparinizada (usando heparina sódica 1 % v/v 1000 UI/ml sin endotoxinas, Leo Laboratories Ltd., Dublín. Irlanda, Cat n.º: PL0043/0149) de voluntarios normales usando el Accuspin™ System-Histopaque®-1077 esencialmente (Sigma-Aldrich Company Ltd., Gillingham Dorset, Reino Unido). Se sobreponen aproximadamente 20 ml de sangre en 15 ml de Histopaque® en tubos Accuspin™. El tubo se centrifuga después a aproximadamente 800 g durante aproximadamente 20 minutos. Las células se recogen de la interfaz, se lavan por centrifugación (aproximadamente 1300 g, aproximadamente 10 minutos) y se resuspenden en medio de ensayo (medio RPMI1640 bajo en endotoxinas, Cat n.º: 31870-025, Invitrogen Corporation Invitrogen Ltd, Paisley, Reino Unido) que contiene suero de ternero fetal al 10 % (Invitrogen Corporation, Cat n.º: CT2507), L-glutamina 2 mM (Invitrogen Corporation, Cat n.º: 25030024),

- penicilina 10 U/ml y estreptomycin 10 µg/ml (Invitrogen Corporation, Cat n.º: 15140-122). Las células viables se recuentan por tinción con azul de tripano y se diluyen a $6,6 \times 10^5$ células viables/ ml. Se añaden después aproximadamente 150 µl de células diluidas a la placa de compuesto y se incuban a 37 grados C durante 1 hora antes de la adición de 50 µl de CYTOSTIM 0,125 % (v/v) (Cat n.º: 130-092-173, Miltenyi Biotec Ltd., Bisley, Surrey, Reino Unido) diluido en medio de ensayo. La placa de ensayo se incuba después a 37 °C, CO₂ 5 %, durante 20 horas. El sobrenadante se retira y las concentraciones de IFN-γ e IL-5 se determinan por ensayo de electroquimioluminiscencia usando la tecnología de Meso Scale Discovery (MSD) (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, Estados Unidos) como se describe posteriormente.

Ensayo de MSD de IFN-γ e IL-5

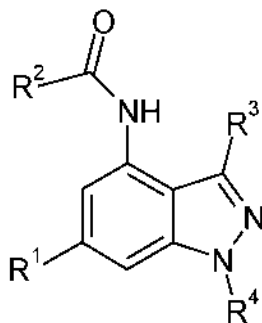
- Se ensayaron sobrenadantes usando tecnología de MSD (Meso Scale Discovery) usando las placas de IFN-γ individual o las de 96 pocillo múltiples de IFN-γ /IL-5 (MA6000). Para la IL-5/ IFNγ múltiple, se añade diluyente de ensayo de citocinas de suero humano (25 µl) a las placas revestidas con anticuerpo anti-citocinas y se incuban después durante 24 horas a 4 °C para evitar la unión no específica. Esta etapa de bloqueo no se requiere para las placas de IFN-γ ultrasensibles. Se transfieren después aproximadamente 25 µl de sobrenadante de la placa PBMC de las columnas 1-11 a las columnas 1-11 de la placa de MSD usando el Biomek FX. Se añaden aproximadamente 25 µl de patrón (IFN-γ Cat n.º calibrador C0AE, IL-5 Cat n.º calibrador C01AJ, Meso Scale Discovery) a la columna 12 de la placa de MSD para generar una curva patrón de calibración (aproximadamente 0 a 10000 pg/ml final). Las placas se lavan después de 2 horas de agitación con un Skanwasher 300 versión B (Skatron Instruments AS, PO Box 8, N-3401 Lier, Noruega). Se añaden aproximadamente 25 µl de anticuerpo de detección de citocinas sulfo-TAG diluido (anticuerpo de IFN-γ número D21AE solo o combinado con anticuerpo de IL-5 número D21AJ aproximadamente 1 µg/ml final), las placas se agitan a temperatura ambiente durante 1 hora, y las placas se lavan de nuevo como anteriormente. Se añaden aproximadamente 150 µl de tampón de lectura T (2X) a las placas, que después se leen en un MSD Sector 6000.

Análisis de datos

- Se realiza análisis de datos con módulo ActivityBase/XC50 (ID Business Solutions Ltd., Guildford, Surrey, Reino Unido) o bioensayo (CambridgeSoft, Cambridge, Reino Unido). Los datos se normalizan y se expresan como % de inhibición usando la fórmula $100 \times ((U-C1)/(C2-C1))$ en la que U es el valor desconocido, C1 es el promedio de los pocillos de control de señal alta (0 %) (columna 10), y C2 es el promedio de los pocillos de control de señal baja (100 %) (columna 11). Se realiza ajuste de curvas con una ecuación de 4 parámetros.
- Se ensayaron compuestos preferidos, tales como 2-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)metil)-N-(6-(6-(metiloxi)-5-((metilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida, 2-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)metil)-N-(6-(6-(metiloxi)-5-((2-(metiloxi)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida, 2-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)metil)-N-(6-(6-(metiloxi)-5-((2,2,2-trifluoroetil)sulfonil)aminol-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida, N-(6-(5-((2,4-difluorofenil)sulfonil)amino)-6-(metiloxi)-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)metil)-1,3-tiazol-4-carboxamida, 2-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)metil)-N-(1-metil-6-(6-(metiloxi)-5-((metilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal de los mismos, en el ensayo de PBMC humanas anterior o un ensayo similar y se descubrió que tenían un pCI₅₀ medio de 5 o más.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

- 5 R¹ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR⁵, halo -CN, -COR⁶, CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹, -NR¹⁰R¹¹, -NHCOR¹², -SO₂R¹³, -(CH₂)_mSO₂NR¹⁴R¹⁵, -NHSO₂R¹⁶ y heteroarilo de 5 miembros, en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR¹⁷, halo, -SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁹R²⁰, -NHSO₂R²¹ y -NHCOR²⁴;
- 10 R² es -(CH₂)_n-fenilo opcionalmente sustituido con -CN o -NR²²R²³; heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halo o -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶; o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con fenilo;
- R³ es hidrógeno o flúor;
- 15 R⁴ es hidrógeno o metilo;
- R⁷, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²², R²³, R²⁷, R²⁸ y R²⁹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -CF₃;
- R⁶, R¹², R¹³, R¹⁸, R³³ y R³⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆;
- R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- 20 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- 25 R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_pfenilo, o R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- R¹⁶ es alquilo C₁₋₆; o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
- R²¹ es cicloalquilo C₃₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -CF₃; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR²⁷, -CO₂R²⁸ y halo; -(CH₂)_uNR³⁵R³⁶; o heteroarilo de 5 miembros en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆;
- 30 R²⁴ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con -OR²⁹;
- 35 R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o un heterociclilo bicíclico de 10 miembros en el que el heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros o el heterociclilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente contiene un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halo, piridinilo, -(CH₂)_rOR³⁰, -(CH₂)_sNR³¹R³², -COR³³ y -SO₂R³⁴;
- 40 R³⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_ifenilo;
- R³¹ y R³², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno;
- R³⁵ y R³⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene 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;
- 45 m, n, p, c, r, s y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y
- u es 1 o 2;
- 50 o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, -OR¹⁷, halo y -NHSO₂R²¹.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ es piridinilo sustituido con -OR¹⁷ y -NHSO₂R²¹.
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y está sustituido con -(CH₂)_qNR²⁵R²⁶.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es hidrógeno.
8. Un compuesto que es:
- 15 6-bromo-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida;
N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida;
4-ciano-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
20 3-(dimetilamino)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
(1R,2R)-N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida;
N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida;
N-[6-(3-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
N-[6-[5-(aminosulfonyl)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
25 N-[6-[3-[(aminosulfonyl)metil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-N-[6-[5-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
ácido 3-(4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino)-1H-indazol-6-il]benzoico;
N-[6-(6-cloro-5-[(fenilsulfonyl)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-[4-(acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
30 N-[6-[3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-[3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-[3-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
35 N-[6-[3-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-[4-(2-furanil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-[3-[(fenilmetil)amino]sulfonyl]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
N-[6-(3-cianofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-N-[6-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
40 N-[6-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-N-[6-[3-[(1-metiletil)oxi]fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-[3-(etiloxi)-2-fluorofenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(3-fluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-[3-[(dietilamino)carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
45 N-[6-[3-[(dimetilamino)carbonil]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-N-[6-[3-[(metilamino)sulfonyl]fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(3-acetilfenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(2,3-difluorofenil)-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-N-[6-[3-(4-morfolinilsulfonyl)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
50 2-metil-N-[6-[3-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-N-[6-[3-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
2-metil-N-[6-[3-(1-pirrolidinilsulfonyl)fenil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-[3-(acetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-[3-(aminocarbonil)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
55 N-[6-[3-[(ciclopropilamino)sulfonyl]fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-indazol-4-il]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-[6-(3-metilfenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclopropanocarboxamida;
N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]ciclohexanocarboxamida;
60 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;

- 3-(dimetilamino)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]benzamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-3-fenilpropanamida;
 (1R,2R)-N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-fenilciclopropanocarboxamida;
 N-[6-(4-hidroxifenil)-1H-indazol-4-il]-2-furancarboxamida;
 5 2-metil-N-[6-[5-(metilsulfonil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(4-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-[6-(4-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 2-metil-N-[6-(6-metil-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(4-morfolinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 15 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[4-(1-metiletil)-1-piperazmil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 20 N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(4-morfolmylmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-(1-piperidinilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 25 2-[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-[5-[(etilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 30 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[(3-(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-[6-[5-[(ciclohexilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 35 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-[5-[(1-metiletil)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[(2-(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[(4-(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 40 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-[6-(metiloxi)-5-[(propilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 ácido 4-[(5-(4-[(2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino)-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino)sulfonil]benzoico;
 45 ácido 3-[(5-(4-[(2-4[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino)-1H-indazol-6-il)-2-(metiloxi)-3-piridinil]amino)sulfonil]benzoico;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]amino)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 50 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-6-(4-morfolinilmetil)-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
 55 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-6-[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 60 6-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-6-(1-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
 N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-6-(4-morfolmylmetil)-2-piridincarboxamida;
 6-[4-(1-metiletil)-1-piperazmil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;
 65 6-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolmil]metil]-N-[6-(6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil)-1H-indazol-4-il]-2-piridincarboxamida;

6-[[3-metil-4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[[2,4-difluorofenil]sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5 2-metil-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[(2-hidroxiopropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-2-piridincarboxamida;
 N-(6-[5-[[2,4-difluorofenil]sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 10 2-[(2-metil-4-morfolinil)metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2-etil-4-morfolinil)metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 15 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(1-metil-6-{6-(metiloxi)-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[[2,4-difluorofenil]sulfonil]aminol-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 20 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(1H-pirazol-4-ilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[[1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il]sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 25 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-[5-[(2-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[(2-tienilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-[5-[(1H-imidazol-4-ilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 30 2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-N-(6-{6-(metiloxi)-5-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]sulfonil]amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(2-metilfenil)sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[[5-fluoro-2-metilfenil]sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 35 N-(6-{6-cloro-5-[[2,5-dimetilfenil]sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1-metil-1H-indazol-4-il)-6-metil-2-piridincarboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-6-metil-2-piridincarboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[[5-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil]amino}-3-piridinil)-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 40 N-(6-{6-cloro-5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{2,3-diaminofenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-[5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[4-(aminosulfonil)fenil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 45 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-hidroxi-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 2-metil-N-(6-[5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 Trifluoroacetato de N-(6-{5-hidroxi-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 50 N-(6-{3-hidroxifenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{4-cloro-3-hidroxifenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{4-hidroxi-3-metilfenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{3-hidroxi-4-metilfenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{4-cloro-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 55 2-metil-N-(6-[5-[(metilamino)sulfonil]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-[5-[(dietilamino)sulfonil]-3-piridinil]-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-hidroxi-5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1H-indazol-4-il)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 N-(6-{6-cloro-5-[(metilsulfonil)amino]-3-piridinil}-1-metil-1H-indazol-4-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-tiazol-4-carboxamida; o

una sal del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.
12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, trombosis, aterosclerosis, tumor maligno hematológico, fibrosis quística; enfermedad neurodegenerativa, pancreatitis, 10 insuficiencia multiorgánica, enfermedad de riñón, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesión pulmonar o dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dorsalgia, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino o dolor central.
13. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, trombosis, aterosclerosis, tumor maligno hematológico, fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedad de riñón, agregación plaquetaria, cáncer, 15 movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, lesión pulmonar o dolor asociado con artritis reumatoide u osteoartritis, dorsalgia, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino o dolor central.
- 20 14. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno mediado por una actividad inapropiada de la PI3-quinasa es asma.
15. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el trastorno mediado por una actividad 25 inapropiada de la PI3-quinasa es EPOC.