

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 724**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 14194866 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2899191**

54 Título: **Indazoles sustituidos con oxazol como inhibidores de PI3-cinasas**

30 Prioridad:

30.04.2009 US 174033 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAMBLIN, JULIE NICOLE;
JONES, PAUL SPENCER;
KEELING, SUZANNE ELAINE;
LE, JOELLE;
MITCHELL, CHARLOTTE JANE y
PARR, NIGEL JAMES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 644 724 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

Indazoles sustituidos con oxazol como inhibidores de PI3-cinasas

Campo de la invención

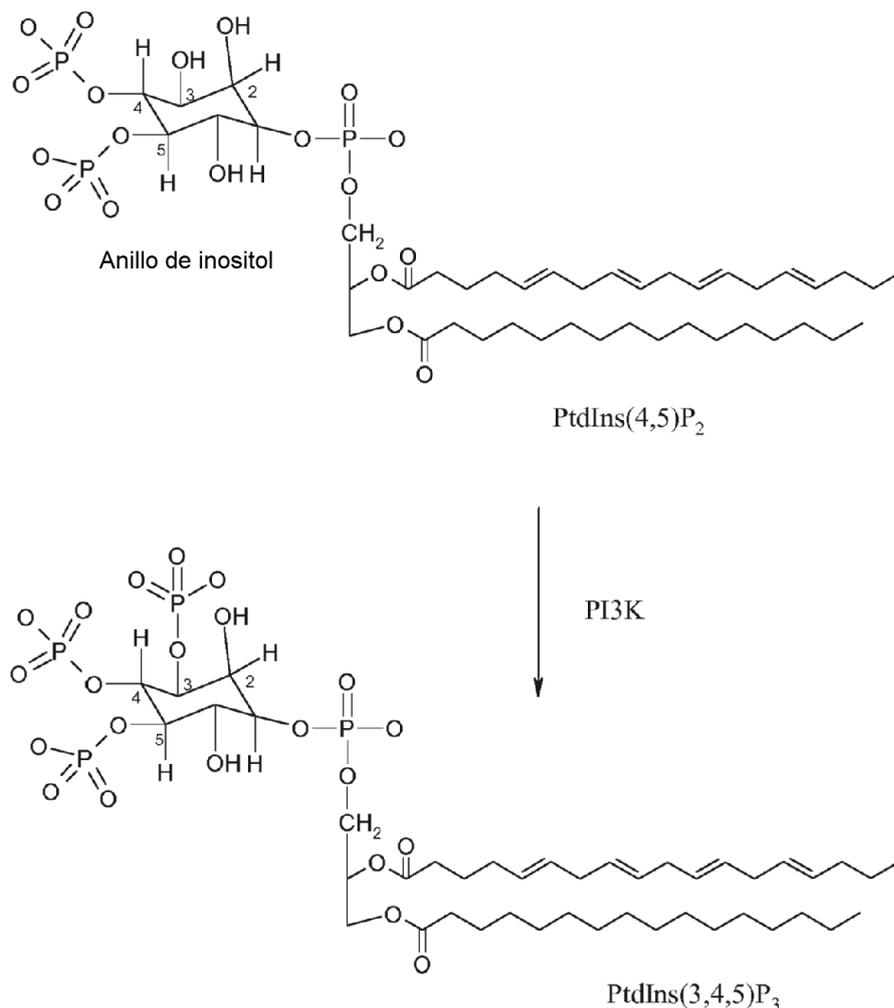
5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos novedosos que son inhibidores de la actividad cinasa, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso de los compuestos o las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Más específicamente, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o función de la familia de la fosfoinosítido 3'OH cinasa (en lo sucesivo, PI3-cinasas), por ejemplo, PI3K δ , PI3K α , PI3K β y/o PI3K γ . Los compuestos que son inhibidores de la actividad o la función de las PI3-cinasas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como enfermedades respiratorias, incluidas asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI); infecciones víricas incluyendo las infecciones víricas del tracto respiratorio y la exacerbación vírica de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC; infecciones respiratorias no víricas, incluyendo la aspergilosis y la leishmaniasis; enfermedades alérgicas, incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares, incluyendo la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

Antecedentes de la invención

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

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

55

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

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

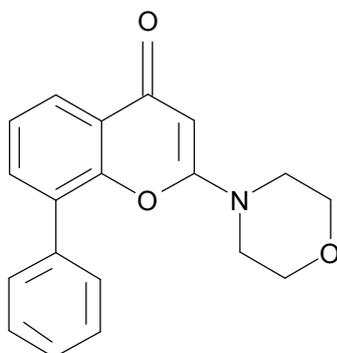
- 5
- 10 Inicialmente la actividad de las PI3-cinasas responsables de generar estos productos de señalización fosforilados se identificó como estando asociada con oncoproteínas víricas y tirosinas cinasas de receptores de factores de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el grupo 3'-hidroxilo del anillo inositol (Panayotou y *col.* Trends Cell Biol. 2 pág. 358-60 (1992)). No obstante, en estudios bioquímicos más recientes se ha revelado que las PI3-cinasas de clase I (p. ej., la isoforma PI3K δ de clase IA) son enzimas cinasa con especificidad doble, lo que significa que presentan tanto actividad de lipocinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad de proteína cinasa, que se ha demostrado que son capaces de fosforilar otras proteínas como sustratos, incluida la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular (EMBO J. 18(5) pág. 1292-302 (1999) de Vanhaesebroeck y *col.*). Los procesos celulares en los que las PI3K desempeñan un papel esencial incluyen supresión de apoptosis, reorganización del esqueleto de la actina, crecimiento de los miocitos cardíacos, estimulación de la glucógeno sintasa por la insulina, cebado de neutrófilos mediado por TNF α y generación de superóxidos y migración y adhesión de leucocitos a células endoteliales.
- 20

25 Se cree que la activación de la PI3-cinasa está implicada en una amplia gama de respuestas celulares incluyendo crecimiento celular, diferenciación celular y apoptosis celular (Parker, Current Biology 5(6) pág. 577-79 (1995); y Yao y *col.* Science 267(5206) pág. 2003-06 (1995)). Parece que la PI3-cinasa está implicada en una serie de aspectos de la activación leucocitaria. Se ha demostrado que una PI3-cinasa asociada con p85 se asocia físicamente con el

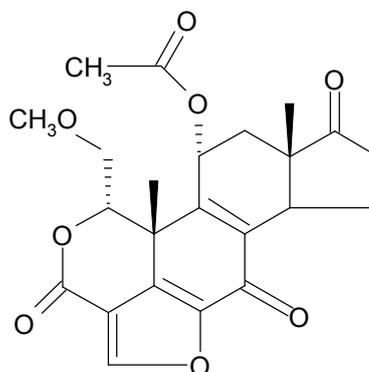
dominio citoplásmico del CD28, que es una importante molécula co-estimuladora para la activación de linfocitos T en respuesta a un antígeno (Pages y col. *Nature* 369 pág. 327-29 (1994); y Rudd, *Immunity* 4 pág. 527-34 (1996)). La activación de los linfocitos T a través del CD28 disminuye el umbral de la activación por el antígeno e incrementa la magnitud y la duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están relacionados con incrementos en la transcripción de una serie de genes incluyendo interleuquina-2 (IL2), un importante factor de crecimiento de linfocitos T (Fraser y col. *Science* 251(4991) pág. 313-16 (1991)).

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

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



LY294002



WORTMANINA

En base a estudios usando wortmanina, existen pruebas de que la función de PI3-quinasa también se requiere para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteína G (Thelen y col. (1994), en lo que antecede). Además, se ha mostrado que wortmanina y LY294002 bloquean la migración de los neutrófilos y la liberación de superóxidos.

Actualmente se entiende bien que la alteración de regulación de los oncogenes y de los genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo por medio de incremento del crecimiento y la proliferación celular o por medio de incremento de la supervivencia celular. También se sabe que las vías de señalización mediadas por la familia de PI3K poseen un papel crucial en una serie de procesos celulares, entre los que se incluyen la proliferación y la supervivencia y la alteración de la regulación de estas vías es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y de otras enfermedades (Katso y col. *Annual Rev. Cell Dev. Biol.* (2001) 17 pág. 615-675 y Foster y col. *J. Cell Science* (2003) 116(15) pág. 3037-3040). Las proteínas efectoras PI3K inician vías y redes de señalización por translocación a la membrana plasmática a través de un dominio conservado de homología con pleckstrina (PH), que interacciona específicamente con $PtdIns(3,4,5)P_3$ (Vanhaesebroeck y col. *Annu. Rev. Biochem.* (2001) 70 pág. 535-602). La señalización de las proteínas efectoras a través de

PtdIns(3,4,5)P3 y los dominios PH incluyen Serina/Treonina (Ser/Thr) cinasas, Tirosina cinasas, Rac o Arf GEF (factores de intercambio del nucleótido guanina) y Arf GAP (proteínas activadoras de GTPasa).

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

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

Por tanto, se prevé que los inhibidores de PI3K proporcionen beneficio terapéutico a través de su papel en la modulación de las respuestas inflamatorias medidas por linfocitos T asociadas con enfermedades respiratorias tales como asma, EPOC y fibrosis quística. Además, hay indicios de que las terapias dirigidas a linfocitos T pueden proporcionar propiedades ahorradoras de corticosteroides (Alexander y col. *Lancet* (1992) 339 p. 324-8), lo que sugiere que pueden proporcionar una terapia útil bien de forma autónoma o bien en combinación con glucocorticosteroides inhalados u orales en las enfermedades respiratorias. Un inhibidor de PI3K podría también usarse junto con otras terapias convencionales, tales como los agonistas beta de acción prolongada (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 al TNF-alfa (Puri y col. *Blood* (2004) 103(9) pág. 3448-56.). Un papel para PI3K δ en la señalización inducida por TNF alfa de las células endoteliales se demuestra por la inhibición farmacológica de la fosforilación de Akt y la actividad de PDK1. Además, la PI3K δ está implicada en la permeabilidad vascular y el edema tisular de las vías aéreas a través de la vía del VEGF (Lee y col. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2006) 118(2) pág. 403-9). Estas observaciones sugieren beneficios adicionales para la inhibición de la PI3K δ en asma mediante la reducción combinada de la extravasación leucocitaria y la permeabilidad vascular asociadas con el asma. Además, la actividad de la PI3K δ se requiere para la función de los mastocitos tanto *in vitro* como *in vivo* (Ali y col. *Nature* (2004) 431 pág. 1007-11; y Ali y col. *J. Immunol.* (2008) 180(4) pág. 2538-44), lo que además sugiere que la inhibición de la PI3K debería ser de beneficio terapéutico para las indicaciones alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

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

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

Además, existen también pruebas sólidas de que las enzimas PI3K de clase Ia también contribuyen a la tumorigénesis en una amplia variedad de cánceres humanos, bien directa o bien indirectamente (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer* (2002) 2(7) pág. 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) pág. 6648-59). Además, las mutaciones activadoras dentro de p110 α (gen

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

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

5 Una amplia variedad de retrovirus y de virus basados en ADN activan la vía de la PI3K como un modo de evitar la muerte de la célula huésped durante la infección vírica y en último término explotar la maquinaria de síntesis de la célula huésped para su replicación (*Virology* 344(1) pág. 131-8 (2006) de Vogt y col.; y *Nat. Rev. Microbiol.* 6(4) pág. 265-75 (2008) de Buchkovich y col.). Por tanto los inhibidores de la PI3K pueden tener propiedades antivíricas además de indicaciones oncolíticas y antiinflamatorias más establecidas. Estos efectos antivíricos plantean
10 interesantes posibilidades en las exacerbaciones inflamatorias inducidas por virus. Por ejemplo, el rinovirus humano del resfriado común (HRV) es responsable de más del 50 % de las infecciones del tracto respiratorio pero en ciertas poblaciones las complicaciones de estas infecciones pueden ser significativas. Esto es el caso particularmente en enfermedades respiratorias, tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La infección por rinovirus de las células epiteliales conduce a una secreción de quimiocina y citocina dependiente de PI3K (*J. Biol. Chem.* (2005) 280(44) pág. 36952 de Newcomb y col.). Esta respuesta inflamatoria se correlaciona con el empeoramiento de los síntomas respiratorios durante la infección. Por tanto los inhibidores de la PI3K pueden reducir una respuesta inmunitaria exagerada a un virus que de otro modo sería benigno. La mayoría de las cepas de HRV infectan las células epiteliales bronquiales a través de la unión inicial al receptor de ICAM-1. Después el complejo HRV-ICAM-1 se internaliza mediante endocitosis y se ha demostrado que este acontecimiento requiere
15 actividad de la PI3K (*J. Immunol.* (2008) 180(2) pág. 870-880 de Lau y col.). Por tanto, los inhibidores de la PI3K pueden también bloquear las infecciones víricas mediante la inhibición de la entrada del virus en las células huésped.

Los inhibidores de la PI3K pueden ser útiles en la reducción de otros tipos de infecciones respiratorias incluyendo la infección fúngica aspergilosis (*Mucosal Immunol.* (2010) 3(2) pág. 193-205 de Bonifazi y col.). Además, los ratones deficientes en PI3K δ son más resistentes a las infecciones por el parásito protozoario *Leishmania major* (*J. Immunol.* (2009) 183(3) pág. 1921-1933 de Liu y col.). Tomados con los efectos sobre las infecciones víricas, estos informes sugieren que los inhibidores de la PI3K pueden ser útiles para el tratamiento de una amplia variedad de infecciones.

Se ha demostrado que la inhibición de la PI3K estimula la diferenciación de los linfocitos T reguladores (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2008) 105(22) pág. 7797-7802 de Sauer y col.), lo que sugiere que los inhibidores de la PI3K pueden servir para fines terapéuticos en indicaciones autoinmunitarias o alérgicas mediante la inducción de inmunotolerancia hacia el autoantígeno o el alérgeno. Recientemente la isoforma PI3K δ también se ha relacionado con la insensibilidad a glucocorticoides inducida por el humo (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2009) 179(7) pág. 542-548 de Marwick y col.). Esta observación sugiere que los pacientes con EPOC, que de otro modo responderían mal a los corticosteroides, pueden beneficiarse de la combinación de un inhibidor de la PI3K con un corticoesteroide.

35 La PI3K también se ha implicado en otras afecciones respiratorias tales como fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La FPI es una enfermedad fibrótica con disminución progresiva de la función pulmonar y aumento de la mortalidad debido a insuficiencia respiratoria. En la FPI, los fibrocitos circulantes se dirigen al pulmón a través del receptor de quimiocinas CXCR4. La PI3K es necesaria para la señalización y la expresión de CXCR4 (*Int. J. Biochem. and Cell Biol.* (2009) 41 pág. 1708-1718 de Mehrad y col.). Por tanto, mediante la reducción de la expresión de CXCR4 y el bloqueo de su función efectora, un inhibidor de la PI3K debería inhibir el reclutamiento de los fibrocitos al pulmón y en consecuencia ralentizar el proceso fibrótico subyacente a la FPI, una enfermedad con elevadas necesidades no
40 satisfechas.

Se han realizado intentos de preparar compuestos que inhiben la actividad de la PI3-cinasa y en la técnica se han desvelado una serie de tales compuestos. No obstante, en vista del número de respuestas patológicas que están
45 mediadas por las PI3-cinasas, existe una necesidad continua de inhibidores de la PI3-cinasa que se pueden usar en el tratamiento de una diversidad de afecciones.

Los autores de la presente invención han descubierto compuestos novedosos que son inhibidores de la actividad cinasa, en particular de la actividad PI3 cinasa. Los compuestos que son inhibidores de la PI3-cinasa pueden ser
50 útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad cinasa inadecuada, en particular la actividad PI3-cinasa inadecuada, por ejemplo en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por los mecanismos de la PI3-cinasa. Tales trastornos incluyen enfermedades respiratorias incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI); infecciones víricas incluyendo infecciones víricas del tracto respiratorio y la exacerbación vírica de enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC; infecciones respiratorias no víricas incluyendo la aspergilosis y la leishmaniasis; enfermedades alérgicas incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes incluyendo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares incluyendo la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor incluido el dolor asociado con la
55 artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía
60

diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

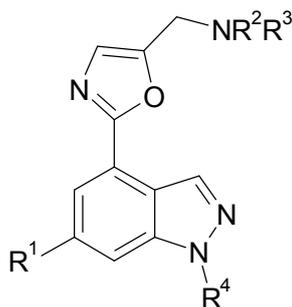
En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por las PI3-cinasas por encima de otras cinasas.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden ser potentes inhibidores de PI3K δ .

- 5 En otra forma de realización, los compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por PI3K δ por encima de otras cinasas.

Sumario de la invención

La invención se refiere a ciertos compuestos novedosos. Específicamente, la invención se refiere a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I)



10

(I)

en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen más adelante o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno u otros más agentes terapéuticamente activos.

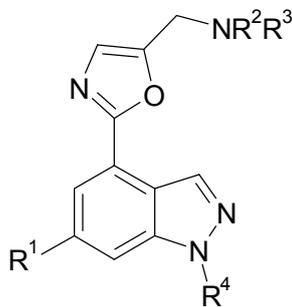
15

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

20

Descripción detallada de la invención

En una forma de realización, la invención se refiere a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I)



25

(I)

en la que

30

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

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

R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 o 7 miembros en el que el heterociclilo de 6 o 7 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆;

5 R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R⁵ y R⁷ son cada uno de forma independiente alquilo C₁₋₆, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno u otros más agentes terapéuticamente activos.

10 En una forma de realización, R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de -OR⁶ y -NHSO₂R⁷. En otra forma de realización, R¹ es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno y está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CN o -NHSO₂R⁵. En otra forma de realización, R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 o 15 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno y está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆ o halo. En otra forma de realización, R¹ es heteroarilo bicíclico de 9 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno. En otra forma de realización, R¹ es indolilo, por ejemplo 1*H*-indol-4-ilo. En otra forma de realización, R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷. En otra forma de realización, R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de -OR⁶ y -NHSO₂R⁷. En otra forma de realización, R¹ es piridinilo sustituido con -OR⁶ y -NHSO₂R⁷.

25 En una forma de realización, R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆. En otra forma de realización, R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional y está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo. En otra forma de realización, R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de oxígeno y se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo. En otra forma de realización, R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de oxígeno y está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆. En otra forma de realización, R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de nitrógeno adicional y se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₄, por ejemplo isopropilo. En otra forma de realización, R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de nitrógeno adicional y está sustituido con alquilo C₁₋₄, por ejemplo isopropilo.

En una forma de realización, R⁴ es hidrógeno.

En una forma de realización, R⁵ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.

En una forma de realización, R⁶ es alquilo C₁₋₄, tal como metilo.

45 En una forma de realización, R⁷ es alquilo C₁₋₆. En otra forma de realización, R⁷ es alquilo C₁₋₄ tal como metilo. En otra forma de realización, R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, por ejemplo fluoro.

Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes descritos en el presente documento en lo que antecede.

50 En una forma de realización, la invención se refiere a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (IA)



(IA)

en la que

5 R¹ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de -OR⁶ y -NHSO₂R⁷;

R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de oxígeno y se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₄;

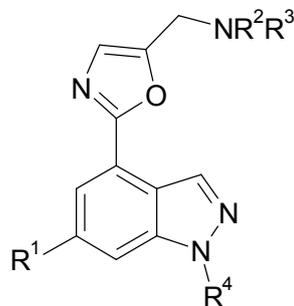
R⁴ es hidrógeno;

10 R⁶ es alquilo C₁₋₄; y

R⁷ es alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno u otros más agentes terapéuticamente activos.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (IB)



(IA)

en la que

R¹ es indolilo;

20 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros contiene un átomo de nitrógeno adicional y se sustituye opcionalmente con alquilo C₁₋₄; y

R⁴ es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno u otros más agentes terapéuticamente activos.

25 Compuestos de la combinación de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos 1 a 9 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

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

N-[5-[4-(5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-

piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(*2R,6S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 2,4-difluoro-*N*-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 4-(5-[(*2R,6S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol;
N-[5-[4-(5-[(*2R,6R*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(1-piperazinilmetil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

N-[5-[4-(5-[(*2R,6S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;
N-[5-[4-(5-[(*2R,6S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 2,4-difluoro-*N*-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida;
 4-(5-[(*2R,6S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-6-(1*H*-indol-4-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol;
 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

N-[5-[4-(5-[[2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida;

o una sal del mismo.

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

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

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

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

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol.

En otra forma de realización, el compuesto de la combinación de la invención es:

6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol.

Términos y definiciones

- 5 **"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, por ejemplo de 1 a 4 átomos miembros. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo.
- 10 **"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 miembro. En una forma de realización, los grupos cicloalquilo tienen 3 o 4 átomos miembro. En una forma de realización adicional, los grupos cicloalquilo tienen 5 o 6 átomos miembro. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 15 **"Enantioméricamente enriquecido"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior a cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior a un ee del 50 %, superior a un ee del 75 % y superior a un ee del 90 %.
- 20 **"Exceso enantiomérico" o "ee"** es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como un porcentaje. Como resultado, dado que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (ee del 0 %). No obstante, si un enantiómero se enriqueció de modo que constituye el 95 % del producto, el exceso enantiomérico después sería de ee del 90 % (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).
- 25 **"Enantioméricamente puro"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es ee del 99 % o superior.
- "Semivida"** (o "semividas") se refiere al tiempo requerido para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta en otra especie químicamente distinta *in vitro* o *in vivo*.
- "Halo"** se refiere al radical halógeno flúor, cloro, bromo o yodo.
- 30 **"Heteroarilo"**, a menos que se defina de otro modo, se refiere a un grupo aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos como átomos miembros. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente según se define en el presente documento. Los grupos heteroarilo en el presente documento son sistemas de anillo bicíclico condensado. Los anillos de heteroarilo bicíclico tienen 9 o 10 átomos miembro. Heteroarilo bicíclico incluye indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, quinolilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, benzopirranilo, benzoxazolilo, furopiridinilo y naftiridinilo.
- 35 **"Heteroátomo"** se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.
- 40 **"Heterociclilo"**, a menos que se defina de otro modo, se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene 1 o 2 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. No obstante, los anillos de heterociclilo no son aromáticos. En ciertas formas de realización, heterociclilo está saturado. En otras formas de realización, heterociclilo es insaturado pero no aromático. Los grupos heterociclilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Los grupos heterociclilo en el presente documento son sistemas de anillo monocíclico que tienen 6 o 7 átomos miembro. Heterociclilo monocíclico incluye piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y hexahidro-1,4-oxazepinilo.
- 45 **"Átomos miembro"** se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando más de un miembro está presente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Átomos que forman un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembros en la cadena o anillo.
- 50 **"Opcionalmente sustituido"** indica que un grupo, tal como heteroarilo, puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.
- "Sustituido"** en referencia a un grupo indica que se reemplaza un átomo de hidrógeno fijado a un átomo miembro dentro de un grupo. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución es conforme a la Valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución tiene como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no sufre de forma espontánea transformación mediante, por ejemplo, reordenamiento, ciclación o eliminación). En ciertas formas de realización, un átomo sencillo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre que dicha sustitución se realice de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En el presente documento se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

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

5 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*. Generalmente se usan abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar residuos de aminoácidos, que se asume que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva se pueden usar las abreviaturas siguientes:

DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona
15 DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
h	hora(s)
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
20 CLEM	Cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas
l	Litro
M	Molar
MDAP	HPLC autopreparativa dirigida por masas
Me	Metilo
25 MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
30 mmol	Milimoles
Tr	Tiempo de retención
TA	Temperatura ambiente
SCX	Intercambio fuerte de cationes
EFS	Extracción en fase sólida
35 TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UPLC	Cromatografía de líquidos de eficacia ultra-alta
UV	Ultravioleta

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

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

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 las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el experto en la materia apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los disolventes en los que el disolvente que se incorpora en la red cristalina normalmente se refieren como "hidratos".

50 Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos los tales solvatos.

El experto en la materia apreciará además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluidos los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad para producirse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes normalmente se conocen como "polimorfos".

55 La invención incluye todos los tales polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en su empaquetado, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Normalmente los polimorfos exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción en polvo de rayos X, que se pueden usar para identificación. El experto en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones o reactivos de reacción, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la

60

presión o el disolvente pueden dar como resultados polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir de forma espontánea en otro polimorfo en ciertas condiciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación que comprende *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma cristalina.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida en forma cristalina.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD (difracción en polvo de rayos X) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) en aproximadamente 4,5, aproximadamente 11,7 y/o aproximadamente 12,9.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD que comprende picos sustancialmente como se exponen en la tabla 2.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida cristalina caracterizada porque proporciona un patrón XRPD sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación que comprende 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal del mismo en forma cristalina.

En una forma de realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol en forma cristalina.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol cristalino caracterizado porque proporciona un patrón XRPD (difracción en polvo de rayos X) que tiene picos ($^{\circ}2\theta$) en aproximadamente 5,2, aproximadamente 10,3 y/o aproximadamente 12,8.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol cristalino caracterizado porque proporciona un patrón XRPD que comprende picos sustancialmente como se exponen en la tabla 1.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol cristalino caracterizado porque proporciona un patrón XRPD de acuerdo sustancialmente con la figura 1.

Cuando se indica en el presente documento que hay un pico en un patrón XRPD a un valor dado, normalmente se quiere decir que el pico está dentro de $\pm 0,2$ el valor citado.

La invención también incluye combinaciones que comprenden compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico hallado más comúnmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y flúor, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F .

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también referidos como un centro quiral) y pueden, por tanto, existir en forma de enantiómeros individuales, diaestereómeros u otras formas estereoisómeras, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como los átomos de carbono quirales, pueden también estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica la estructura está destinada a abarcar cualquier estereoisómero y todas las mezclas del mismo. Por tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente 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 mediante procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede llevarse a cabo (1) mediante formación de sales diastereómeras, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico del estereoisómero, por ejemplo mediante oxidación o

reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía de gases-líquidos o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la materia apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos en lo que antecede, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden también contener centros de asimetría geométrica. Cuando la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura está destinada a abarcar el isómero geométrico trans, el isómero geométrico cis y todas sus mezclas. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están incluidas en la fórmula (I) si existen dichos tautómeros en equilibrio o si existen predominantemente en una forma.

Debe entenderse que todas las referencias en el presente documento a los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos cubren 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 tanto, en una forma de realización, la divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma del ácido libre o de la base libre. En otra forma de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos. En una forma de realización adicional, 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 sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). De hecho, en ciertas formas de realización de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preferir sobre la base libre o el ácido libre respectivos porque dichas sales pueden impartir mayor estabilidad o solubilidad a la molécula de modo que se facilita la formulación en una forma de dosificación. En consecuencia, la invención se refiere adicionalmente a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

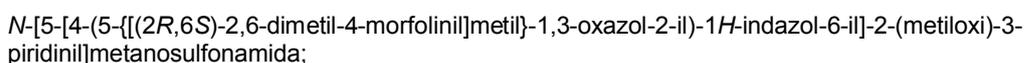
Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y que exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre, o una sal no farmacéuticamente aceptable, con una base o ácido adecuado, respectivamente.

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

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

En ciertas formas de realización, los compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y por tanto son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con un ácido adecuado. Ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glucolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato. En una forma de realización, la sal de adición farmacéuticamente aceptable es clorhidrato. En otra forma de realización, la sal de adición farmacéuticamente aceptable es un mandelato tal como el (*R*)-mandelato.

En una forma de realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra forma de realización, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto que es:

6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol;

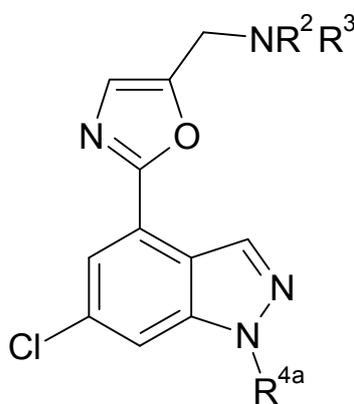
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preparación de compuestos

- 5 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos, que incluyen la química estándar. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado previamente definido a menos que se indique lo contrario. Procedimientos sintéticos generales ilustrativos se indican más adelante y después se preparan compuestos específicos de la invención en la sección Ejemplos.

Procedimiento A

- 10 Los compuestos de fórmula (I), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido en lo que antecede, o sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II)



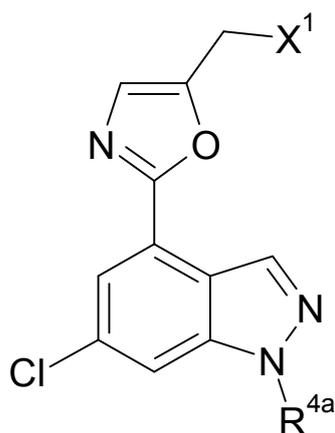
(II)

- 15 en la que R² y R³ son como se define en lo que antecede y R^{4a} es metilo o un grupo protector adecuado, tal como bencenosulfonilo, mediante tratamiento con un ácido borónico o éster de boronato adecuados, tales como 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (disponible en el mercado), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en una proporción adecuada, por ejemplo aproximadamente 4:1, en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato sódico y a una temperatura adecuada tal como de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo a aproximadamente 120 °C.

- 20 El grupo R¹ introducido mediante el ácido borónico o el éster boronato pueden protegerse mediante un grupo protector adecuado, tal como un grupo *tert*-butildimetilsililo y puede ser necesaria una etapa de desprotección adicional, por ejemplo tratamiento con un fluoruro adecuado, tal como fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

- 25 Si es necesario, para los compuestos de fórmula (II) en los que R^{4a} es un grupo protector adecuado, el grupo protector, tal como bencenosulfonilo, puede retirarse después mediante tratamiento con una base inorgánica acuosa adecuada, tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como isopropanol y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 20 °C.

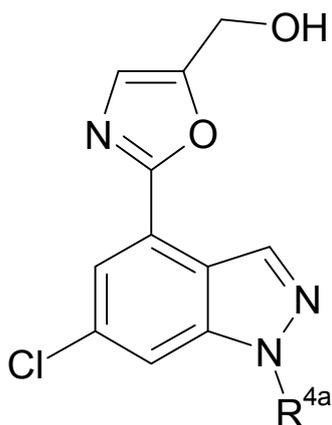
- 30 Los compuestos de fórmula (II), en los que R², R³ y R^{4a} son como se definen en lo que antecede, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III)



(III)

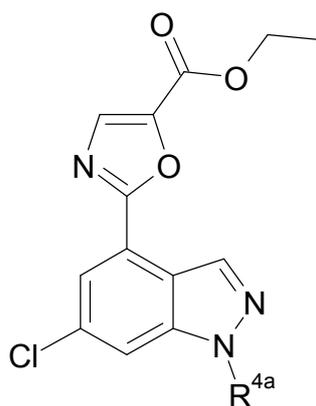
5 en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede y X¹ es un grupo saliente adecuado, tal como Br, mediante tratamiento con una amina de fórmula HNR²R³, en la que R² y R³ son como definen en lo que antecede, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.

Los compuestos de fórmula (III), en la que R^{4a} es como define en lo que antecede y X¹ es Br, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV)



(IV)

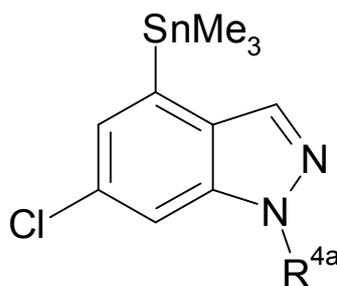
- 10 en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con un agente brominador adecuado, tal como tetrabromuro de carbono y una fosfina adecuada, tal como trifetilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C, por ejemplo aproximadamente 0 °C calentando hasta aproximadamente 20 °C después de la adición.
- 15 O, como alternativa, los compuestos de fórmula (III), en los que R^{4a} es como se define en lo que antecede y X¹ es Br, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con un agente brominador adecuado, tal como dibromuro de trifetilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C, por ejemplo aproximadamente 0 °C.
- 20 Los compuestos de fórmula (IV), en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (V)



(V)

5 en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 0 °C, por ejemplo aproximadamente 0 °C.

Los compuestos de fórmula (V), en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VI)

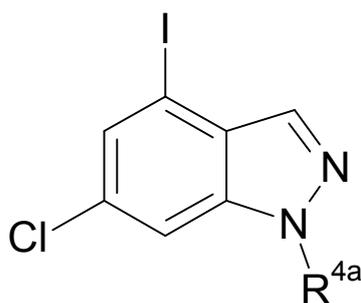


(VI)

10 en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con un haluro adecuado, tal como 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (disponible en el mercado), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como una *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un yoduro adecuado, tal como yoduro sódico y sometidos a irradiación de microondas a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 150 °C,
15 por ejemplo aproximadamente 100 °C.

O, como alternativa, los compuestos de fórmula (V), en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII) como se define más adelante, mediante tratamiento con un estannano adecuado, tal como hexametilditina, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como tolueno y a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 100 °C hasta aproximadamente 200 °C,
20 por ejemplo aproximadamente 120 °C, seguido por tratamiento con un haluro adecuado, tal como 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (disponible en el mercado), en presencia de un yoduro adecuado, tal como yoduro de cobre (I) y un catalizador de paladio adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y a una temperatura adecuada, tal como desde
25 aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo aproximadamente 85 °C.

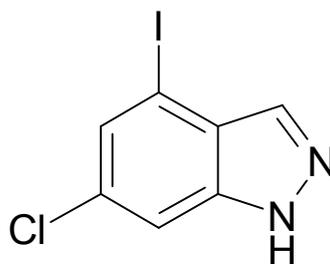
Los compuestos de fórmula (VI), en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VII)



(VII)

5 en la que R^{4a} es como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con un estannano adecuado, tal como hexametilditina, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como xileno, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 100 °C hasta aproximadamente 200 °C, por ejemplo aproximadamente 150 °C.

Los compuestos de fórmula (VII), en la que R^{4a} es metilo, pueden prepararse a partir de compuestos como el compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

10 Mediante metilación usando una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y a una temperatura adecuada, tal como aproximadamente 0 °C, seguida por la adición de un agente alquilante tal como yodometano y agitando a una temperatura adecuada tal como a temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 20 °C.

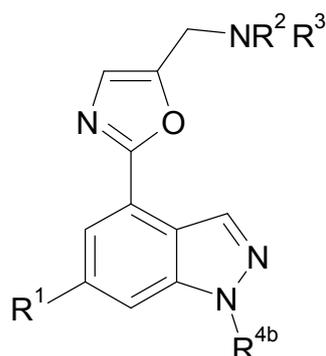
El compuesto de fórmula (VIII) está disponible en el mercado.

15 Los compuestos de fórmula (VII), en los que R^{4a} es un grupo protector adecuado, tal como bencenosulfonilo, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (VIII) como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida y a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 20 °C, por ejemplo a aproximadamente 0 °C, seguido por tratamiento con un agente sulfonilador adecuado, tal como cloruro de bencenosulfonilo, a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C, por ejemplo aproximadamente 0 °C calentando hasta aproximadamente 20 °C después de la adición.

20 O como alternativa, los compuestos de fórmula (VII), en la que R^{4a} es un grupo protector adecuado, tal como bencenosulfonilo, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (VIII) como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con una base adecuada, tal como hidróxido sódico y un catalizador de transferencia de fase adecuado, tal como bisulfato de tetra-*n*-butilamonio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y a una temperatura adecuada tal como desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 20 °C, por ejemplo aproximadamente 20 °C, seguido por tratamiento con un agente sulfonilador adecuado, tal como cloruro de bencenosulfonilo, a una temperatura adecuada, tal como desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C, por ejemplo aproximadamente 25 °C.

Procedimiento B

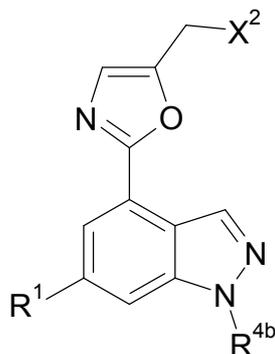
Los compuestos de fórmula (I), en la que R¹ R² y R³ son como se definen en lo que antecede y R⁴ es hidrógeno, o sales de los mismos, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX)



(IX)

5 en la que R^1 , R^2 , R^3 son como se definen en lo que antecede y R^{4b} es un grupo protector adecuado, tal como bencenosulfonilo, mediante tratamiento con una base inorgánica acuosa adecuada tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, por ejemplo de aproximadamente 20 °C.

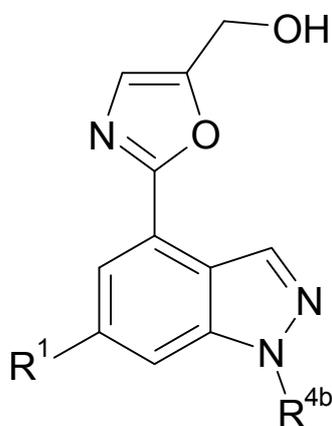
Los compuestos de fórmula (IX), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{4b} son como se definen en lo que antecede, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X)



(X)

10 en la que R^1 y R^{4b} son como se definen en lo que antecede y X^2 es un grupo saliente adecuado, tal como Br, mediante tratamiento con una amina de fórmula HNR^2R^3 , en la que R^2 y R^3 son como se definen en lo que antecede, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 20 °C.

15 Los compuestos de fórmula (X), en la que R^1 y R^{4b} son como se definen en lo que antecede y X^2 es Br, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (XI)

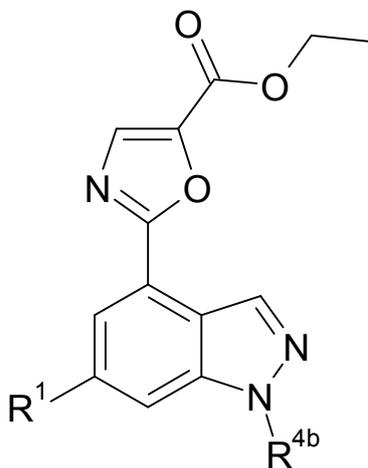


(XI)

en la que R¹ y R^{4b} son como se definen en lo que antecede, mediante tratamiento con un agente brominador adecuado, tal como tetrabromuro de carbono y una fosfina adecuada tal como trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada, tal como desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 50 °C, por ejemplo aproximadamente 0 °C calentando hasta la temperatura ambiente después de la adición.

5

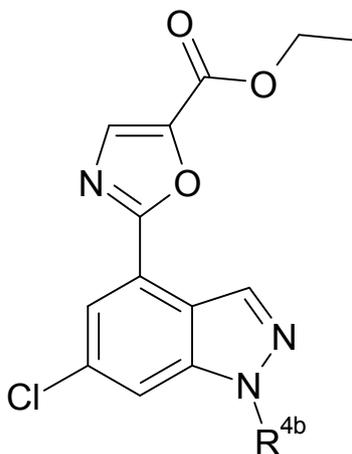
Los compuestos de fórmula (XI), en la que R¹ y R^{4b} son como se definen en lo que antecede, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII)



(XII)

10 en la que R¹ y R^{4b} son como se definen en lo que antecede, mediante tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano y a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 0 °C, por ejemplo a aproximadamente -20 °C.

Los compuestos de fórmula (XII), en la que R¹ y R^{4b} son como se definen en lo que antecede, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII)



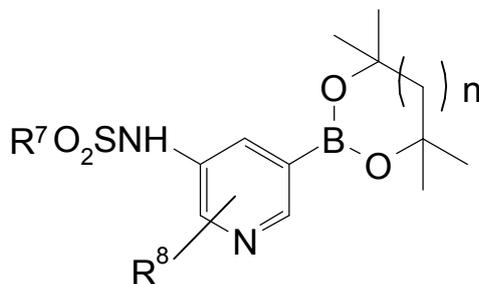
(XIII)

15

en la que R^{4b} es como se define en lo que antecede, mediante tratamiento con un ácido borónico o éster de boronato adecuados tales como ácido {1-[(1,1-dimetil)il](dimetil)silil]-1*H*-indol-4-il}borónico (disponible en el mercado), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua en una proporción adecuada, por ejemplo aproximadamente 10:1, en presencia de una base adecuada tal como fosfato potásico tribásico y a una temperatura adecuada tal como de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo a aproximadamente 100 °C. Como alternativa, este procedimiento puede llevarse a cabo sometido a irradiación con microondas y a una temperatura adecuada, tal como desde aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo aproximadamente 120 °C.

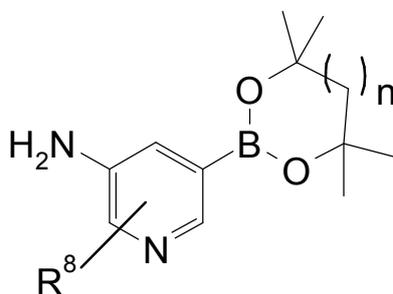
20

25



(XIV)

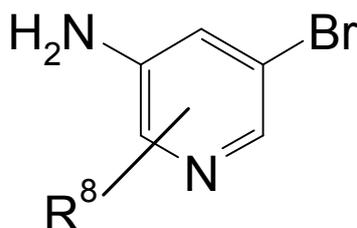
5 Los ésteres de boronato de fórmula (XIV), en la que R^7 es como se define en lo que antecede, R^8 es alquilo C_{1-6} , - OR^6 o halo, en la que R^6 es como se define en lo que antecede y $n = 0$ o 1 , pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV)



(XV)

10 en la que R^8 es como se define en lo que antecede y $n = 0$ o 1 , mediante tratamiento con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^7SO_2Cl , tal como cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como piridina y a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente $20^\circ C$.

Los compuestos de fórmula (XV) en los que R^8 es como se define en lo que antecede y $n = 0$ o 1 , pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVI)

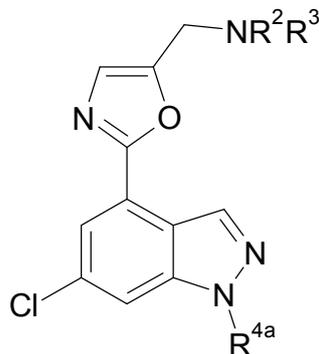


(XVI)

15 en la que R^8 es como se define en lo que antecede, para la que existen disponible en el mercado una amplia gama de análogos, mediante tratamiento con un borolano adecuado, tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), en presencia de una base adecuada tal como acetato potásico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente $50^\circ C$ a
20 aproximadamente $120^\circ C$, por ejemplo a aproximadamente $80^\circ C$.

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

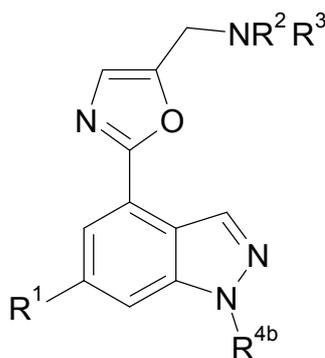
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

5 en la que R² y R³ son como se definen en lo que antecede y R^{4a} es metilo o un grupo protector adecuado, con un ácido borónico o éster de boronato adecuados, seguido, cuando sea necesario por desprotección o

b) para un compuesto de fórmula (I), en la que R¹, R² y R³ son como se definen en lo que antecede y R⁴ es hidrógeno, que reacciona con un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

10 en la que R¹, R², R³ y R^{4b} son como se definen en lo que antecede, con una base inorgánica acuosa adecuada.

Procedimientos de uso

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

Tales trastornos incluyen enfermedades respiratorias incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI); infecciones víricas incluyendo las infecciones víricas del tracto respiratorio y la exacerbación vírica de enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC; infecciones respiratorias no víricas incluyendo la aspergilosis y la leishmaniasis; enfermedades alérgicas, incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedades cardiovasculares, incluidas la trombosis y la aterosclerosis; neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor, incluido el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central. En una forma de realización, tales trastornos incluyen enfermedades respiratorias incluyendo asma y

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

Los usos de la divulgación 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. Formas de realización individuales de la divulgación incluyen procedimientos de tratamiento de uno cualquiera de los trastornos mencionados en lo que antecede mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite.

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

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

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 quiere decir una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (a una proporción beneficios/riesgos razonables) dentro del alcance del juicio médico bien fundado. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular escogido (p. ej., considerando la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración escogida; el trastorno que se está tratando; la gravedad del trastorno que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y la condición física del paciente que se está tratando; la historia clínica del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero aún así se puede determinar de forma rutinaria por el experto en la materia.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano (incluidos adultos y niños) u otro animal. En una forma de 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 la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica y administración rectal. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas a la enteral o la transdérmica y normalmente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración tópica incluye la aplicación en la piel así como la administración intraocular, ótica, intravaginal, inhalada e intranasal. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente se inhale a través de la boca o a través de las vías nasales. En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía oral. En otra forma de realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse mediante inhalación. En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía intranasal.

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 una serie de dosis se administran a intervalos variables de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. En una forma de realización, una dosis se administra una vez al día. En una forma de realización adicional, una dosis se administra dos veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcanza el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que se pueden determinar por el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo el tiempo durante el que se administran dichos regímenes, para un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependen del trastorno que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando; la edad y la condición física del paciente que se está tratando; el historial clínico del paciente que se va a tratar; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares dentro del conocimiento y

experiencia del experto en la materia. Se entenderá adicionalmente por tales trabajadores expertos que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajuste dada una respuesta de paciente individual al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que el paciente individual necesita cambiar.

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

10 Además, 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 la 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 o más de los siguientes: (a) modificar la aparición de la actividad del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad observada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son química o enzimáticamente escindibles *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, se conocen bien por los expertos en la materia.

20 En un aspecto, la divulgación proporciona de este modo un procedimiento de tratar un trastorno mediado por actividad inadecuada de PI3-cinasa que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad del mismo. En una forma de realización, la divulgación proporciona un procedimiento de tratar un trastorno mediado por una actividad de la PI3-cinasa inadecuada que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad del mismo. En una forma de realización, la divulgación proporciona un procedimiento de tratar un trastorno mediado por actividad PI3-cinasa inadecuada que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de *N*-[5-[4-(5-{{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente en necesidad de la misma. En otra forma de realización, la divulgación proporciona un procedimiento de tratar un trastorno mediado por una actividad de la PI3-cinasa inadecuada que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-{{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida a un paciente en necesidad del mismo. En una forma de realización adicional, la divulgación proporciona un procedimiento de tratar un trastorno mediado por actividad PI3-cinasa inadecuada que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-{{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad del mismo. En una forma de realización adicional, la divulgación proporciona un procedimiento de tratar un trastorno mediado por actividad de la PI3-cinasa inadecuada que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-{{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol a un paciente en necesidad del mismo.

40 En una forma de realización, el trastorno mediado por una actividad inadecuada de PI3-cinasa se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI)); infecciones víricas, (incluyendo las infecciones del tracto respiratorio víricas y la exacerbación vírica de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC); infecciones respiratorias no víricas (incluyendo la aspergilosis y la leishmaniasis); enfermedades alérgicas (incluyendo la rinitis alérgica y la dermatitis atópica); enfermedades autoinmunitarias (incluyendo la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple); trastornos inflamatorios (incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino); enfermedades cardiovasculares (incluyendo la trombosis y la aterosclerosis); neoplasias hematológicas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; enfermedades renales; agregación plaquetaria; cáncer; motilidad del esperma; rechazo de trasplante; rechazo de injerto; lesiones pulmonares; y dolor, incluido el dolor asociado con la artritis reumatoide o con la osteoartritis, dolor lumbar, dolor inflamatorio general, neuralgia posthepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

50 En una forma de realización, el trastorno mediado por actividad de la PI3-cinasa inadecuada es una enfermedad respiratoria. En otra forma de realización, el trastorno mediado por actividad de la PI3-cinasa inadecuada es asma. En otra forma de realización, el trastorno mediado por actividad de la PI3-cinasa inadecuada es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En una forma de realización adicional, el trastorno mediado por actividad de la PI3-cinasa inadecuada es fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

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

En una forma de realización, la presente divulgación proporciona *N*-[5-[4-(5-{{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que comprende administrar una cantidad eficaz y segura a un paciente en necesidad de la misma.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento del asma que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de a un paciente en necesidad de la misma.

- 5 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que comprende administrar una cantidad segura y eficaz a un paciente en necesidad del mismo.

- 10 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida para su uso en el tratamiento del asma que comprende administrar una cantidad segura y eficaz a un paciente en necesidad del mismo.

- 15 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que comprende administrar una cantidad segura y eficaz a un paciente en necesidad del mismo.

- 20 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del asma que comprende administrar una cantidad segura y eficaz a un paciente en necesidad del mismo.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que comprende administrar una cantidad segura y eficaz a un paciente en necesidad del mismo.

- 25 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del asma que comprende administrar una cantidad segura y eficaz a un paciente en necesidad del mismo.

- 30 En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica. En una forma de realización, la divulgación proporciona *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en terapia médica. En otra forma de realización, la divulgación proporciona (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida para su uso en terapia médica. En otra forma de realización, la divulgación proporciona 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica. En una forma de realización adicional, la divulgación proporciona clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol para su uso en terapia médica.

- 40 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad de PI3-cinasa inadecuada. En una forma de realización, la divulgación proporciona *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad de PI3-cinasa inadecuada. En otra forma de realización, la divulgación proporciona (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad de PI3-cinasa inadecuada. En otra forma de realización, la divulgación proporciona 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad de PI3-cinasa inadecuada. En otra forma de realización, la divulgación proporciona clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad de PI3-cinasa inadecuada.

- 50 En un aspecto adicional, la divulgación 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 actividad de PI3-cinasa inadecuada. En una forma de realización, la divulgación proporciona el uso de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad de PI3-cinasa inadecuada. En otra forma de realización, la divulgación proporciona el uso de (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-

morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad de PI3-cinasa inadecuada. En otra forma de realización, la divulgación proporciona el uso de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol 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 de PI3-cinasa inadecuada. En otra forma de realización, la divulgación proporciona el uso de clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad de PI3-cinasa inadecuada.

Composiciones

- 10 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente.

En consecuencia, en un aspecto, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 En una forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 En una forma de realización adicional, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 30 En otro aspecto la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden de 0,05 a 1000 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 0,1 a 2 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional la divulgación se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por la actividad de la PI3-cinasa inadecuada que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En una forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por la actividad de la PI3-cinasa inadecuada que comprende *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 40 En una forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de la PI3-cinasa que comprende (*R*)-mandelato de *N*-[5-[4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida.

En una forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de la PI3-cinasa que comprende 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 En una forma de realización adicional, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de la PI3-cinasa que comprende clorhidrato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol.

- 50 Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden prepararse y empaquetar en forma agrupada en la que se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y después administrar al paciente tal como con polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden prepararse y empaquetar en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente diferenciada contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la divulgación normalmente pueden contener, por ejemplo, desde 0,5 mg hasta 1 g, o desde 1 mg hasta 700 mg, o

desde 5 mg hasta 100 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

5 Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" quiere decir un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan conjuntamente tal que las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo cuando se administran a un paciente y las interacciones que tendrían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables se evitan. Además, por supuesto, cada excipiente debe ser farmacéuticamente aceptable, por ejemplo con la pureza suficientemente elevada.

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

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

20 Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes de enmascaramiento de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que incrementan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto en la materia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de qué cantidad del excipiente está presente en la formulación y de qué otros excipientes están presentes en la formulación.

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

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

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

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

formularán para administrar por administración intranasal.

En un aspecto, la divulgación se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato cálcico dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender adicionalmente un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, goma de tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glucolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

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

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden también acoplarse con polímeros solubles tales como portadores de fármacos objetivo. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden también acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o antipáticos.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales tales como solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivo aromatizante tal como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma de dosificación adaptada para administración a un paciente mediante inhalación, por ejemplo en forma de una composición en polvo seco, en un aerosol, en una suspensión, o en una solución. En una forma de realización, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para administración a un paciente mediante inhalación en forma de un polvo seco. En otra forma de realización, la invención se refiere a una forma de dosificación adaptada para administración a un paciente mediante inhalación a través de un nebulizador.

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

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

Como alternativa, el polvo seco se puede presentar en cápsulas (p. ej. gelatina o plástico), cartuchos o envases blíster para su uso en un inhalador de polvo seco multi-dosis (MDPI). Los MDPI son inhaladores en los que el medicamento está comprimido dentro de un envase de múltiples dosis que contienen (o de otro modo que portan) múltiples dosis definidas (o partes de las mismas) de medicamento. Cuando el polvo seco se presenta como un blíster, comprende múltiples blísteres para contención del medicamento en forma de polvo seco. Normalmente los

- blísteres se disponen de forma regular para facilidad de liberación del medicamento de los mismos. Por ejemplo, los blísteres se pueden disponer de un modo generalmente circular en un envase blíster en forma de disco, o los blísteres pueden ser de forma alargada, comprendiendo por ejemplo, una tira o una cinta. Cada cápsula, cartucho o blíster puede contener, por ejemplo, entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Los aerosoles pueden formarse suspendiendo o disolviendo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un propulsor licuado. Los propulsores adecuados incluyen halocarbonos, hidrocarbonos 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. Normalmente los aerosoles que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administrarán a un paciente por medio de un inhalador de dosis medida (MDI). Tales dispositivos se conocen por los expertos en la materia.
- El aerosol puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales usados normalmente con los MDI tales como tensioactivos, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar la actuación de la válvula, para mejorar la solubilidad o para mejorar el gusto.
- Por tanto como un aspecto adicional de la invención se proporciona una formulación en aerosol farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.
- De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona una formulación farmacéutica en aerosol en la que el propulsor se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de la divulgación se pueden tamponar mediante la adición de agentes tamponantes adecuados.
- Cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, de por ejemplo gelatina, pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo para la inhalación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Generalmente cada cápsula o cartucho puede contener desde 20 µg hasta 10 mg del compuesto de fórmula (I) o una 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo exacto de formulación a prepararse pero generalmente estará en el intervalo desde el 0,001 hasta el 10 % en peso. Generalmente, para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada estará dentro del intervalo desde el 0,005 hasta el 1 %, por ejemplo desde el 0,01 hasta el 0,5 %. No obstante, en polvos para inhalación o insuflación la proporción usada estará, normalmente en el intervalo desde el 0,1 hasta el 5 %.
- Preferentemente las formulaciones en aerosol se disponen de modo que cada dosis medida o "aspiración" de aerosol contiene desde 20 µg hasta 10 mg, preferentemente desde 20 µg hasta 2000 µg, más preferentemente de aproximadamente 20 µg a 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez diariamente o varias veces diariamente, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrándose por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo desde 100 µg hasta 10 mg, preferentemente desde 200 µg hasta 2000 µg. La dosis diaria global y la dosis medida liberada mediante cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador, normalmente será el doble de lo liberado con las formulaciones de aerosol.
- En el caso de las formulaciones de aerosol en suspensión, el tamaño de partícula del fármaco en partículas (p. ej., micronizado) debería ser tal como para permitir la inhalación de sustancialmente todo el fármaco en los pulmones tras la administración de la formulación de aerosol y por tanto será inferior a 100 micrómetros, deseablemente inferior a 20 micrómetros y en particular estará en el intervalo de 1 a 10 micrómetros, tal como de 1 a 5 micrómetros, más preferentemente de 2 a 3 micrómetros.
- Las formulaciones de la divulgación pueden prepararse mediante dispersión o disolución del medicamento y un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el propulsor seleccionado en un envase adecuado, por ejemplo, con la ayuda de sonicación o de un mezclador de alta cizalladura. Deseablemente el procedimiento se lleva a cabo en condiciones controladas de humedad.
- La estabilidad química y física y la aceptabilidad farmacéutica de las formulaciones de aerosol de acuerdo con la invención se pueden determinar mediante técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Por tanto, por ejemplo, la estabilidad química de los componentes puede determinarse mediante ensayo de HPLC, por ejemplo, después de almacenamiento prolongado del producto.

Los datos de estabilidad física pueden obtenerse mediante otras técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, prueba de fugas, ensayo de liberación de válvulas (pesos medios de la descarga por pulsación), mediante el ensayo de reproducibilidad de la dosis (principio activo por pulsación) y análisis de distribución de pulverización.

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

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

Generalmente los botes de MDI comprenden un contenedor capaz de resistir la presión de vapor del propulsor usado tal como un frasco de plástico o de cristal revestido con plástico o preferentemente un envase de metal, por ejemplo de aluminio o de una aleación del mismo que opcionalmente puede anodizarse, revestirse con laca y/o revestirse con plástico (por ejemplo se incorpora en el presente documento por referencia el documento WO96/32099 en el que parte o todas las superficies internas se revisten con uno o más polímeros de fluorocarbono opcionalmente en combinación con uno o más polímeros que no son de fluorocarbono), en el que el contenedor está cerrado con una válvula de medida. La tapa puede fijarse sobre el bote por medio de soldadura ultrasónica, con cierre de rosca o enroscado. Los MDI enseñados en el presente documento pueden prepararse mediante los procedimientos de la técnica (p. ej., véase Byron, en lo que antecede y el documento WO96/32099). Preferentemente, el bote está equipado con un ensamblaje de tapa, en el que se coloca una válvula de medida en la tapa y dicha tapa se enrosca en su lugar.

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

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

En diversas formas de realización, los MDI también pueden usarse junto con otras estructuras tales como, sin limitación, paquetes con sobreenvoltura para almacenar y contener los MDI, incluidos los descritos en las patentes de EE.UU. 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 no limitadas a, las descritas en las patentes de EE.UU. n.º: 6.360.739 y 6.431.168.

Para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes cargados se pueden emplear procedimientos de fabricación al por mayor y maquinarias convencionales bien conocidos para los expertos en la materia de la fabricación de aerosoles farmacéuticos. Por tanto, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación al por mayor para preparar formulaciones de aerosol en suspensión se enrosca una válvula medidora sobre un envase de aluminio para formar un bote vacío. El medicamento en partículas se añade a un recipiente de carga y el propulsor licuado junto con los excipientes opcionales se cargan a presión a través del recipiente de carga en el interior de un recipiente de fabricación. La suspensión de fármaco se mezcla antes de recirculación en una máquina de llenado y una alícuota de la suspensión de fármaco se carga después a través de la válvula medidora en el bote. En un ejemplo de procedimiento de fabricación al por mayor para preparar formulaciones de aerosol en solución se enrosca una válvula medidora sobre un envase de aluminio para formar un bote vacío. El propulsor licuado junto con los excipientes opcionales y el medicamento disuelto se cargan a presión en un recipiente de fabricación a través del recipiente de carga.

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

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

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

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

25 En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a una forma de dosificación adaptada para administración intranasal.

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

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

45 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 mediante inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor 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.

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

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

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

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

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

Las preparaciones tópicas se pueden administrar mediante una o más aplicaciones al día en el área afectada; de forma ventajosa se pueden usar vendajes oclusivos sobre las áreas de piel. Se puede conseguir administración continua o prolongada mediante un sistema de reservorio adhesivo.

20 Para los tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las composiciones pueden aplicarse en forma de un ungüento o crema tópicos. Cuando se formula en un ungüento, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede emplear con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en una condición de secado en frío (liofilizado) que requiera únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Soluciones y suspensiones de inyección improvisadas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

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

35 En una forma de realización, la invención abarca un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de PI3-cinasa que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos.

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

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

45 Para un experto en la materia estará claro que, cuando sea adecuado, el/los otro(s) ingrediente(s) terapéutico(s) se puede(n) usar en forma de sales, por ejemplo como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea adecuado, los ingredientes terapéuticos se pueden

usar en forma ópticamente pura.

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

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

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

15 Ejemplos de agonistas del receptor β_2 -adrenérgico incluyen:

3-(4-{{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil}oxi}butil)benzenosulfonamida;
 3-(3-{{[7-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]heptil}oxi}propil)benzenosulfonamida;
 4-{{(1*R*)-2-{{[6-{{[2-{{[2,6-diclorobencil]oxi}etoxi}hexil]amino]-1-hidroxi}etil]-2-(hidroximetil)fenol};
 20 4-{{(1*R*)-2-{{[6-{{[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi}hexil]amino]-1-hidroxi}etil]-2-(hidroximetil)fenol};
 N-[2-hidroxi-5-{{(1*R*)-1-hidroxi-2-{{[2-4-{{(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]amino}fenil]etil]amino}etil]fenil]formamida;
 N-2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina; y
 5-{{(1*R*)-2-(2-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona.

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

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

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

Los compuestos no esteroideos que tienen agonismo por glucocorticoides que pueden poseer selectividad por la transrepresión sobre la transactivación y que pueden ser útiles en la terapia de combinación incluyen los abarcados en las siguientes patentes: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, 55 WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 y WO03/08277. Otros compuestos no esteroideos se cubren en los documentos: WO2006/000401, WO2006/000398 y WO2006/015870.

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

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

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

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

Otros compuestos incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15° EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Resumen P.98; referencia CAS N.º: 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina designado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor benzodiazepina de la PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Resumen P2393); roflumilast (referencia CAS N.º: 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia) de Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, 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.

Compuestos adicionales se desvelan 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 desvelados en el presente documento). Otros compuestos también se desvelan en los documentos WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 y WO2005/090354, todos en el nombre de Glaxo Group Limited.

Ejemplos de agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃ o panagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Ejemplos de compuestos para la administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado con 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 de interés son revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvela en el documento WO01/04118. Los 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 bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado con el nombre Spasmomen), cloruro de tropio (CAS 10405-02-4) y solifenacina (CAS 242478-37-1, o CAS 242478-38-2 para el succinato también conocido como YM-905 y comercializado con el nombre Vesicare).

Compuestos adicionales se desvelan en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745, incorporados en el presente documento por referencia. Las presentes combinaciones incluyen, entre otras:

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

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente de EE.UU. 60/487981, incluyendo, por ejemplo:

- 5 bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-di-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 4-metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano; y/o
 bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

Agentes anticolinérgicos adicionales incluyen compuestos que se desvelan en la solicitud de patente de EE.UU. 60/511009, incluyendo, por ejemplo:

- 10 yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
 (*endo*)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octano;
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 ácido 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
 15 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
N-bencil-3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 20 1-bencil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;
 1-etil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;
N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]acetamida;
N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]benzamida;
 3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
 25 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]bencenosulfonamida;
 [3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]urea;
N-[3-((*endo*)-8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]metanosulfonamida; y/o
 bromuro de (*endo*)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano.
- 30 Compuestos adicionales incluyen:
- yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-eil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano;
 35 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-eil)-8,8-dimetil-8-azonia-bicyclo[3.2.1]octano; 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 10 Las combinaciones a las que se hace referencia en lo que antecede pueden presentarse de forma conveniente para su uso en forma de una composición farmacéutica y por tanto composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se define en lo que antecede junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 45 A continuación se ilustrará la divulgación a modo de los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplos

- 50 Los ejemplos siguientes ilustran la divulgación. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar guía para el experto en la materia para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen formas de realización concretas de la presente invención, el experto en la materia apreciará que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la invención.

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

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

Detalles generales del experimento

Procedimientos de cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas (CLEM)

10 Se ha llevado a cabo un análisis de CLEM usando uno de los procedimientos enumerados a continuación.

Procedimiento A

La instrumentación de CLEM consiste en lo siguiente:

15 Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm 2,1 mm x 50 mm. Horno de columna fijado a 40 grados centígrados
 Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua + acetato amónico 10 mM
 Disolvente B: MeCN: agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05 %
 Volumen de inyección: 0,5 µl
 Técnica de inyección: sobrecarga parcial del bucle
 Detección UV: 220 a 330 nm
 Velocidad de la muestra UV: 40 puntos por segundo
 20 Intervalo de barrido de la EM: 100 a 1000 amu
 Velocidad de barrido de la EM: 0,2 segundos con un retraso entre barridos de 0,1 segundos
 Función de barrido de la EM: Electropulverización con desplazamiento positivo negativo
 Tiempo de ciclo: 2 minutos y 30 segundos

Gradiente:

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

25 Procedimiento B:

El análisis de HPLC se realizó en una columna Sunfire C18 (30 mm x 46 mm d.i. 3,5 µm de diámetro de empaquetado) a 30 grados centígrados.

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

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

30 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

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

Procedimiento C:

- 5 El análisis de HPLC se realizó en una columna Phenomenex Luma C18(2) (50 mm x 2 mm d.i. 3 µm de diámetro de empaquetado o un equivalente validado) a 40 grados centígrados.

Disolvente A = solución al 0,05 % v/v de TFA en agua.

Disolvente B = solución al 0,05 % v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	1	100	0
8	1	5	95
8,01	1	100	0

- 10 La longitud de onda de la detección UV fue dependiente del analito y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando electropulverización iónica positiva.

Procedimiento D:

El análisis de HPLC se realizó en una columna Phenomenex Luma C18(2) (50 mm x 2 mm d.i. 3 µm de diámetro de empaquetado, o equivalente validado) a 60 grados centígrados.

- 15 Disolvente A = solución al 0,05 % v/v de TFA en agua.
Disolvente B = solución al 0,05 % v/v de TFA en acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	1,5	100	0
2,5	1,5	5	95
2,7	1,5	5	95
2,9	1,5	100	0

La longitud de onda de la detección UV fue dependiente del analito y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando electropulverización iónica positiva.

20 **Procedimientos de HPLC autopreparativa dirigida por masas**

Los procedimientos para la HPLC autopreparativa dirigida por masas usados para la purificación de compuestos se describen a continuación:

Procedimiento A – pH alto

Detalles de la columna: Waters_XBRIDGE Prep C18 columna 5 µm con diseño OBD (30 x 150 mm)

- 25 Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato amónico 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con solución de amoníaco acuoso

B = acetonitrilo + amoníaco acuoso al 0,1 %

- 30 La recogida se activó mediante uv, en o una combinación de los dos. La detección UV fue una señal promedio a partir de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Procedimiento B – pH bajo

Detalles de la columna: columna SUNFIRE C18 (30 x 150 mm d.i. 5 µm de diámetro de empaquetado)

Los disolventes empleados fueron:

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

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

La recogida se activó mediante uv, em o una combinación de los dos. La detección UV fue una señal promedio a partir de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Procedimiento C

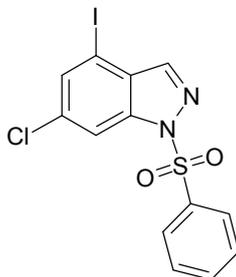
10 Detalles de la columna: columna XBRIDGE Shield RP18 (100 x 19 mm, 5 µm de diámetro de empaquetado)

Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato amónico 10 mM en agua ajustado hasta pH 10 con solución de amoníaco acuoso

B = metanol

15 La recogida se activó mediante uv, em o una combinación de los dos. La detección UV fue una señal promediada a partir de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando una ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

Intermedios y ejemplos**Intermedio 1****6-cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol**

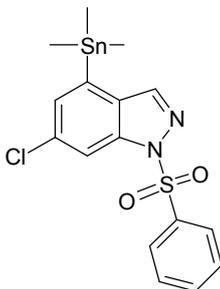
20

Procedimiento A

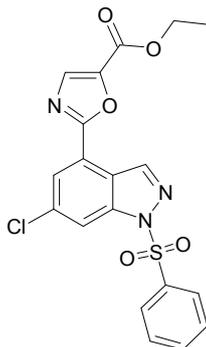
25 Se disolvió 6-cloro-4-yodo-1H-indazol (30 g, 108 mmol, disponible de Sinova) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) y se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (5,17 g, 129 mmol) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (16,5 ml, 129 mmol) durante 15 minutos. La reacción se dejó calentar hasta la TA durante toda la noche, después se vertió en agua enfriada con hielo (2 l). El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (aprox. 400 ml) y se secó en un horno de vacío durante toda la noche, para dar el compuesto del título (43,3 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,38 minutos, MH⁺ 419.

Procedimiento B

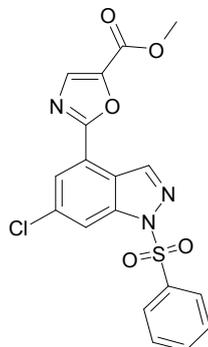
30 A una solución en agitación de 6-cloro-4-yodo-1H-indazol (633,6 g) en THF (5,7 l) se le añadió hidróxido sódico (227,4 g), seguido por bisulfato de tetra-*n*-butilamonio (38,0 g) a 20 ± 3 °C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 ± 3 °C durante 1 h 3 min, después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (319 ml) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura interna a < 25 °C. El cloruro de bencenosulfonilo residual se aclaró en el recipiente con THF (630 ml), después la mezcla se agitó durante 1 h 10 min. La mezcla se enfrió hasta < 5 °C y se añadió agua
35 (12,7 l) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura interna por debajo de 5 ± 3 °C, después la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 h 20 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron con agua (2x 1,9 l), se secaron por succión, después se secaron adicionalmente al vacío con un chorro de nitrógeno a 40 °C ± 3 °C durante toda la noche, para dar el compuesto del título (780,8 g).
40 CLEM (Procedimiento C): Tr: 6,28 min, MH⁺ 419.

Intermedio 2**6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-4-(trimetilestannanil)-1H-indazol**

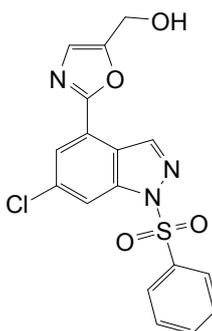
- 5 6-cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (30 g, 71,7 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (8,1 g, 7,01 mmol), xileno (200 ml), trietilamina (19,98 ml, 143 mmol) y hexametilditina (21,8 ml, 105 mmol) se calentaron a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite, se lavó con xileno adicional y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con ciclohexano y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (14,4 g).
CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,51 min, MH+ 457.

10 Intermedio 3a**2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo**

- 15 En 4 lotes, a una solución de 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-4-(trimetilestannanil)-1H-indazol (13,28 g, 29,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (52 ml) se le añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (3,37 g, 2,92 mmol), 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (6,65 g, 37,9 mmol, disponible de Apollo Scientific) y yoduro de cobre (I) (1,11 g, 5,83 mmol). En 3 de los lotes, a una solución de 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-4-(trimetilestannanil)-1H-indazol (4,06 g, 8,91 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (16 ml) se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (1,03 g, 0,89 mmol), 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (2,03 g, 11,59 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,34 g, 1,78 mmol). En el cuarto lote, a una solución de 6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-4-(trimetilestannanil)-1H-indazol (1,10 g, 2,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se le añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (0,28 g, 0,24 mmol), 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (0,55 g, 3,14 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,09 g, 0,48 mmol). Cada lote se calentó y se agitó a 100 °C en irradiación de microondas durante 30 min. Las mezclas se dejaron enfriar hasta TA y el producto precipitado combinado se suspendió en éter dietílico y se recogió mediante filtración, se lavó con más éter dietílico, después se secó en un horno de vacío durante 72 horas. Aproximadamente 5,2 g del sólido resultante se disolvieron en diclorometano y se pasaron a través de Celite, eluyendo con más diclorometano. El disolvente se evaporó al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (4,95 g).
25 CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,38 min, MH+ 432.

Intermedio 3b**2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo**

5 A una solución en agitación de 6-cloro-4-yodo-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (549,8 g) en tolueno (1,43 l) se le añadió trietilamina (380 ml) a 20 ± 3 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexametilditina (385 ml) en tolueno (825 ml), seguido por tolueno (275 ml), después *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (154,7 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 20 ± 3 °C, se filtró, después se lavó con tolueno (4,95 l). El filtrado se transfirió a un vaso limpio a través de un filtro en línea Dominick Hunter de 5 μ m, aclarando con más tolueno (550 ml). Después el lote se lavó con solución acuosa de KF al 50 %
 10 (5,5 l), la suspensión acuosa se filtró y el filtrado se recombino con la fase orgánica. La fase acuosa se separó y los productos orgánicos se lavaron sucesivamente con KF acuoso al 50 % (5,5 l), seguido por agua (5,5 l). La fase orgánica se diluyó con DMPU (2,75 l) después se concentró mediante destilación al vacío hasta aprox. 5,4 vol. A la solución resultante se añadió yoduro de cobre (I) (25,5 g) seguido por 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo (279 g, disponible en Apollo Scientific) a 20 ± 3 °C. La solución se desgasificó mediante vacío y purgas de nitrógeno (x3).
 15 Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) (78 g), la mezcla se desgasificó (x3) y después se calentó hasta 85-90 °C durante 10 h. La mezcla se diluyó con DMSO (13,75 l) y se enfrió hasta 20 ± 3 °C, después se añadió agua (2,75 l) en porciones de aprox. 1 vol durante aprox. 15 min hasta que se inició la cristalización. La suspensión resultante se maduró a 20 °C \pm 3 °C durante 1,5 h. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron con agua (2x 2,75 l), se secaron por succión y después se secaron adicionalmente al vacío con un chorro de nitrógeno a 45 °C \pm 5 °C durante toda la noche para dar el compuesto del título (341,1 g).
 20 CLEM (Procedimiento C): Tr: 6,08 min, MH⁺ 418.

Intermedio 4**{2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol**25 Procedimiento A

Una solución de 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (5,11 g, 11,8 mmol) en diclorometano (80 ml) se enfrió hasta -25 °C en un matraz de fondo redondo secado en horno. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (25 ml, 37,5 mmol, solución 1,5 M en tolueno) y la reacción se agitó a -20 °C durante 3 h. Se añadió una solución acuosa al 10 % de tartrato sódico potásico (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. El sólido precipitado se filtró y se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Las fases se separaron y la acuosa se lavó con más acetato de etilo (3x 150 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,1 g).
 30 CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,09 min, MH⁺ 390.

El filtrado restante se concentró considerablemente al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (3x 150 ml). Los
 35

productos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x 150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,9 g).

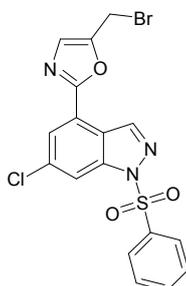
CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,09 min, MH⁺ 390.

Procedimiento B

- 5 A una solución de 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (1,15 g) en THF (17,25 ml), agitada en nitrógeno en un baño de hielo se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (5,08 ml, 5,64 mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió decahidrato sulfato sódico (2,5 g), la mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se filtró, se lavó con THF (2x 5 vol) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,98 g).
- 10 CLEM (Procedimiento D): Tr: 2,20 min, MH⁺ 390.

Intermedio 5

4-[5-(bromometil)-1,3-oxazol-2-yl]-6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol



Procedimiento A

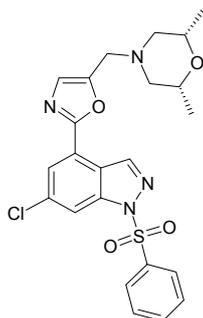
- 15 Se disolvió {2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oxazol-5-yl}metanol (1,626 g, 4,17 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) y se añadió tetrabromuro de carbono (2,77 g, 8,34 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de trifetilfosfina (2,188 g, 8,34 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de dejar que se calentara hasta TA y de agitar durante 3 horas adicionales, el disolvente se retiró parcialmente al vacío y la solución se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-
- 20 100 % en diclorometano. Las fracciones adecuadas se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,16 g).
- CLEM (Procedimiento B): Tr: 3,70 min, MH⁺ 454.

Procedimiento B

- 25 A una suspensión de {2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oxazol-5-yl}metanol (9,06 g, 23,2 mmol) en diclorometano (181 ml) a 0 °C se le añadió dibromuro de trifetilfosfina (20,60 g, 48,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta la finalización. Se añadieron agua (91 ml) y una solución de bicarbonato sódico saturada (91 ml) y la mezcla se agitó, después se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (45 ml) y los productos orgánicos se combinaron y lavaron con agua (91 ml). Las fases se separaron y la orgánica se concentró hasta sequedad, después se volvió a disolver en metanol (136 ml). Después de agitar durante 30 minutos la suspensión blanca resultante se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,58 g).
- 30 CLEM (Procedimiento D): Tr: 2,57 min, MH⁺ 452/454.

Intermedio 6a

6-cloro-4-(5-[[[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-yl]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol



Se disolvió 4-[5-(bromometil)-1,3-oxazol-2-il]-6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (0,580 g, 1,28 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió (2*R*, 6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (0,317 ml, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas después se retiró el disolvente en una corriente de nitrógeno. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (2x 2,5 ml). Las fases se separaron (frita hidrófoba) y las orgánicas se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,60 g).

CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,86 min, MH⁺ 487.

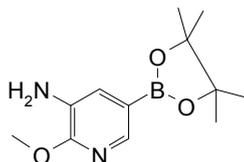
RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ (ppm) 8,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 8,33 (dd, *J* = 1,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,04 – 8,00 (m, 2 H), 7,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,62 (tt, *J* = 1,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 3,67 (s, 2 H), 3,75 – 3,66 (m, 2 H), 2,79 – 2,72 (m, 2 H), 1,86 (dd, *J* = 10,5, 11,0 Hz, 2 H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H).

Usando la amina apropiada se prepararon de forma similar:

Número de intermedio	Nombre	Estructura	Amina	CL/EM Tr min	CL/EM MH ⁺
6b	6-cloro-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1 <i>H</i> -indazol		1-(1-metiletil)piperazina	0,77	500

Intermedio 7

2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina

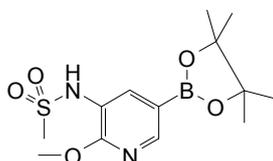


A 5-bromo-2-(metiloxi)-3-piridinamina (18,93 g, 93 mmol, disponible en Asymchem International) en un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió 1,4-dioxano (500 ml) purgado con nitrógeno, seguido por 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (47,4 g, 186 mmol), acetato potásico (27,5 g, 280 mmol) y aducto de dicloro{1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno}paladio (II) diclorometano (7,61 g, 9,32 mmol). Después la mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después se repartió entre acetato de etilo y agua y se filtró a través de un lecho corto de Celite. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 veces) y los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, para dar un sólido de color pardo oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo en 0-50 % de acetato de etilo/diclorometano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron hasta sequedad y el residuo se trituró con ciclohexano. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (11,1 g).

CLEM (Procedimiento A) Tr: 0,91 min, MH⁺ 251.

Intermedio 8

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

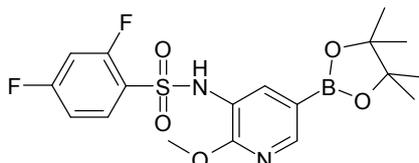


A una solución de 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (0,5 g, 1,999 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonylo (0,309 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h después se retiró el disolvente al vacío. El residuo se repartió entre solución de bicarbonato sódico saturado (10 ml) y diclorometano (20 ml), se separó mediante una frita hidrófoba y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,46g).

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

Intermedio 9

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

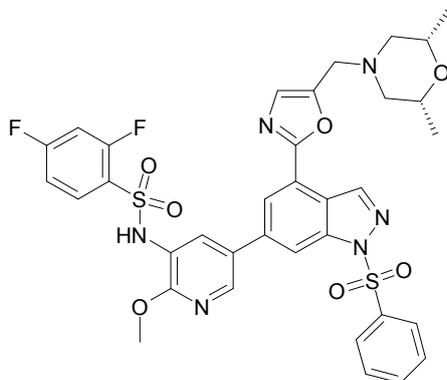


A una solución en agitación de 2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinamina (3 g, 12,00 mmol) en piridina (12 ml), se le añadió cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonylo (1,774 ml, 13,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron cloruro de hidrógeno 2 N (ac.) (20 ml) y diclorometano (20 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con diclorometano adicional (2x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (frita hidrófoba) y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color pardo. Aún había algo de piridina en la mezcla de reacción, por lo que se añadió cloruro de hidrógeno 2 M (acuoso) y diclorometano (15 ml) para extraer una vez más. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (4,3 g).

CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,20 min, MH⁺ 427 [NB. también observa a Tr: 0,73 min, MH⁺ 345 consistente con ácido borónico (producto de hidrólisis debido al eluyente de la HPLC)].

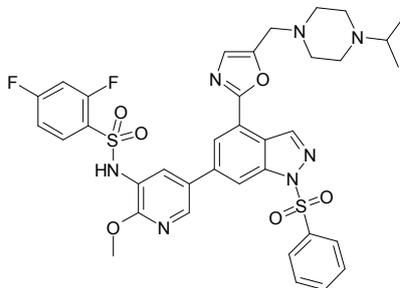
Intermedio 10

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

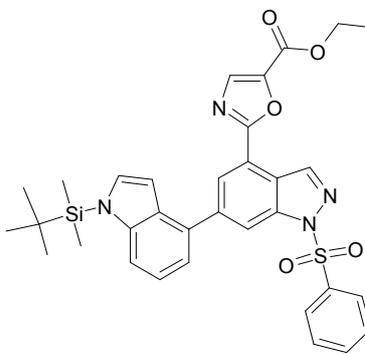


A una solución de 6-cloro-4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (0,2 g, 0,411 mmol) y 2,4-difluoro-N-[2-(metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida (0,228 mg, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (11,5 mg, 0,021 mmol), fosfato potásico tribásico (0,262 g, 1,23 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C con agitación durante 3 h sometida a irradiación con microondas, después se filtró a través de SPE de sílice, eluyendo con metanol. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2x 2,5 ml). Los productos orgánicos combinados se concentraron en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en DMSO y unas pocas gotas de diclorometano (3 ml) y se purificaron mediante MDAP (procedimiento A) en 3 inyecciones. Las fracciones adecuadas se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (0,105 g).

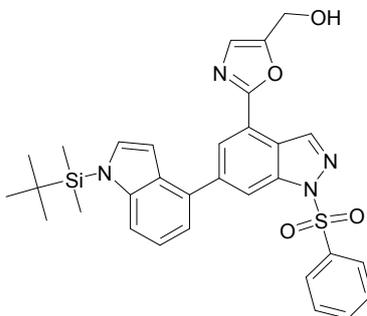
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,93 min, MH⁺ 751.

Intermedio 11**2,4-difluoro-N-[5-[4-(5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida**

- 5 A una solución de 6-cloro-4-(5-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (0,2 g, 0,40 mmol) y 2,4-difluoro-N-[2-(metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]bencenosulfonamida (0,222 g, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (11,2 g, 0,020 mmol), fosfato potásico tribásico (0,255 g, 1,20 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C con agitación durante 3 h sometida a irradiación con microondas después se filtró a través de SPE de sílice, eluyendo con metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2x 2 ml). Los productos orgánicos combinados se concentraron en una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-25 % de metanol en diclorometano. Las fracciones adecuadas se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,081 g).
- 10
- 15 CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,85 min, MH⁺ 764.

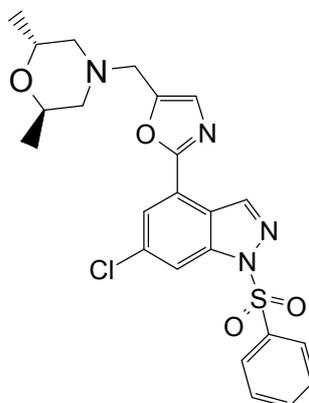
Intermedio 12**2-[6-{1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-1H-indol-4-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo**

- 20 A una solución de 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,47 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (1,5 ml) se le añadieron ácido {1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-1H-indol-4-il}borónico (1,243 g, 4,52 mmol, disponible en Combi-Blocks Inc.), cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (0,097 g, 0,174 mmol) y fosfato potásico tribásico (2,212 g, 10,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). Se añadió una solución de cloruro sódico saturado (100 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,846 g), que de acuerdo con CLEM contenía algo del material de partida sin reaccionar.
- 25
- 30 CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,71 min, MH⁺ 627 (y Tr: 1,39 min, MH⁺ 432 consistente con 2-[6-{1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-1H-indol-4-il}-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo).

Intermedio 13**2-[6-{1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-1H-indol-4-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol**

5 A una solución de 2-[6-{1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-1H-indol-4-il]-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (que contiene una impureza consistente con 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (0,84 g) en diclorometano (10 ml) a -20 °C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (2,68 ml, 2,68 mmol, 1 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h, después se añadió solución de cloruro amónico al 10 % (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos después se extrajo con diclorometano (10 ml), las fases se separaron (frita hidrófoba) y la orgánica se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,36 g), que de acuerdo con CLEM contenía una impureza consistente con 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol.

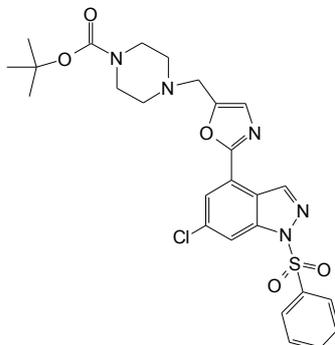
10 CLEM (Procedimiento A): Tr: 1,55 min, MH⁺ 585 (y Tr: 1,11 minutos, MH⁺ 390 consistente con la impureza {2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol).

15 Intermedio 14**6-cloro-4-(5-[(2R,6R)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol**

20 A una solución de 4-[5-(bromometil)-1,3-oxazol-2-il]-6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (750 mg, 1,657 mmol) en diclorometano (50 ml) agitada en aire a temp. ambiente se le añadió 2,6-dimetilmorfolina neta (191 mg, 1,657 mmol, disponible en Aldrich en forma de una mezcla de isómeros). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 horas. Los volátiles se eliminaron usando un evaporador rotatorio después el material en bruto se preabsorbió en Fluorosil™ y se purificó mediante cromatografía en columna en sílice (100 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo-ciclohexano durante 60 min. Se aislaron dos diastereoisómeros. Las fracciones adecuadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (226 mg).

25 La RMN ¹H confirmó la estructura en forma del isómero trans. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ (ppm) 8,92 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 1,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,04 – 8,00 (m, 2 H), 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,62 (tt, J = 1,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,54 – 7,48 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 4,08 – 3,99 (m, J = 3,5, 6,0, 6,5, 6,5, 6,5 Hz, 2 H), 3,66 (d, J = 14,5 Hz, 1 H), 3,61 (d, J = 14,5 Hz, 1 H), 2,56 (dd, J = 3,0, 10,5 Hz, 2 H), 2,23 (dd, J = 6,0, 10,5 Hz, 2 H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

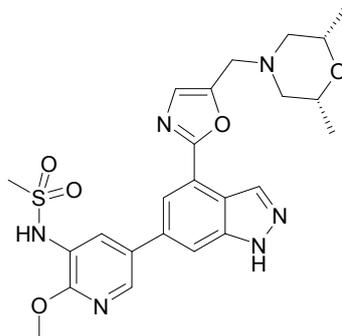
30

Intermedio 15**4-({2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 El compuesto 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (185 mg, 0,994 mmol) se disolvió en 1 ml de DCM y se añadió gota a gota trietilamina (0,185 ml, 1,325 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. Esto se disolvió en agua/DCM (1:1, 50 ml) y la fase orgánica se recogió, después se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarilla (347 mg). CLEM (Procedimiento A) Tr: 1,16 min (mala ionización, (M+MeCN)⁺ 599 observado).

Ejemplo 1

- 10 **N-[5-[4-(5-{{(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil}metil)-1,3-oxazol-2-il}-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida.**

**Procedimiento A**

- 15 A una solución de 6-cloro-4-(5-{{(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil}metil)-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol (0,20 g, 0,411 mmol) y N-[2-(metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridil]metanosulfonamida (0,175 g, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (11,5 mg, 0,021 mmol), fosfato potásico tribásico (0,262 g, 1,23 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 120 °C sometida a irradiación con microondas durante 1 h. Se añadió cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (11,5 mg, 0,021 mmol) y fosfato potásico tribásico (80 mg) y la reacción se calentó hasta 120 °C sometida a irradiación con microondas durante 1 h. Se añadió fosfato potásico tribásico adicional (80 mg) y la reacción se calentó en las mismas condiciones durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se filtró a través de SPE de sílice y se eluyó con metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2x 2 ml). Los productos orgánicos combinados se concentraron en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en MeOH:DMSO (3 ml, 1:1, v/v) y se purificaron mediante MDAP (procedimiento A) en 3 inyecciones. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para dar un sólido de color blanco que se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó después mediante MDAP (procedimiento B). Las fracciones adecuadas se basificaron hasta un pH 6 con una solución de bicarbonato sódico saturado y se extrajeron con acetato de etilo (2x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para dar un sólido de color blanco que se secó adicionalmente en nitrógeno a 40 °C durante 3 h para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg). CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,53 min, MH⁺ 513.

Procedimiento B

Se suspendieron N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (101 g, 308 mmol), 6-cloro-4-(5-[[2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (83,3 g, 154 mmol) y bicarbonato sódico (38,8 g, 462 mmol) en 1,4-dioxano (1840 ml) y agua (460 ml) en nitrógeno y se calentaron hasta 80 °C. Se añadió cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (8,63 g, 15,40 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 45 °C, se añadió hidróxido sódico ac. 2 M (770 ml, 1540 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con agua (610 ml). Se añadió diclorometano (920 ml) y la mezcla se filtró dos veces a través de Celite (lavada con 200 ml de 1,4-dioxano/DCM 2:1 cada vez). Las fases se separaron y la acuosa se lavó con 1,4-dioxano/DCM 2:1 (500 ml). La fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico hasta pH ~7 y se extrajo con 1,4-dioxano/DCM 2:1 (1 l), después con 1,4 dioxano/DCM 1:1 (2x 500 ml). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (500 ml) y se filtraron a través de Celite (se lavaron con 200 ml de 1,4 dioxano/DCM 2:1) y se evaporaron para dar un sólido negro oscuro, que se purificó en 4 lotes:

Lote 1: Se disolvieron 28 g en tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 (100 ml) y se purificaron en cromatografía en columna (columna de 1,5 kg de sílice), eluyendo con tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14,78 g).

Lote 2: Se disolvieron 30 g en metanol y se mezclaron con Fluorisil. Después el disolvente se retiró mediante evaporación y el sólido se purificó mediante cromatografía en columna (columna de 1,5 kg en sílice, módulo de inyección de muestra sólida), eluyendo con tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (9,44 g).

Lote 3: Se disolvieron 31 g en tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 (100 ml) y se purificaron en cromatografía en columna (columna de 1,5 kg de sílice), eluyendo con tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17 g).

Lote 4: Se disolvieron 29 g en tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 (100 ml) y se purificaron en cromatografía en columna (columna de 1,5 kg de sílice), eluyendo con tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 g).

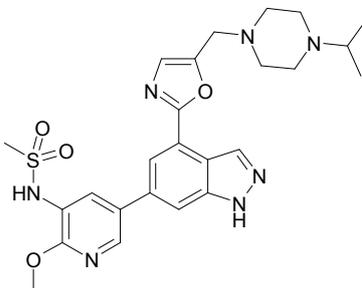
Las fracciones mixtas de las 4 columnas se combinaron y se evaporaron para dar 19 g que se disolvieron en 200 ml de tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 (+ 4 ml adicionales de 0,88 de NH₃ para ayudar en la solubilidad), después se purificaron mediante cromatografía en columna (columna de 1,5 kg de sílice), eluyendo con tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,1 g).

Todos los lotes puros se combinaron (68 g) y se recrystalizaron en etanol (1200 ml). La suspensión se calentó hasta reflujo y se formó una solución. La solución resultante se enfrió después hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Después el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con poca cantidad con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (56 g). Este material se recrystalizó de nuevo a partir de etanol (1100 ml). La suspensión se calentó hasta reflujo y se formó una solución. La solución resultante se enfrió después hasta temperatura ambiente durante toda la noche con agitación. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con poca cantidad con etanol. El sólido se secó al vacío a 60 °C durante 5 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (45,51 g).

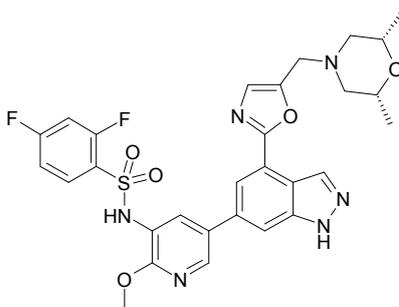
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,61 min, MH⁺ 513.

El filtrado de las dos recrystalizaciones se evaporó para dar ~ 23 g de un residuo sólido que se disolvió en 200 ml de tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 (+ 4 ml adicionales de 0,88 de NH₃ para ayudar en la solubilidad), después se purificaron mediante cromatografía en columna (columna de 1,5 kg de sílice), eluyendo con tolueno/etanol/amoníaco a 80:20:2 para dar otra cosecha del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (18,5 g). Este sólido se recrystalizó en etanol (370 ml). La suspensión se calentó hasta reflujo después la solución resultante se agitó durante 20 minutos antes de dejarse enfriar hasta la temperatura ambiente de forma natural durante toda la noche. El sólido se secó después al vacío a 65 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11,90 g).

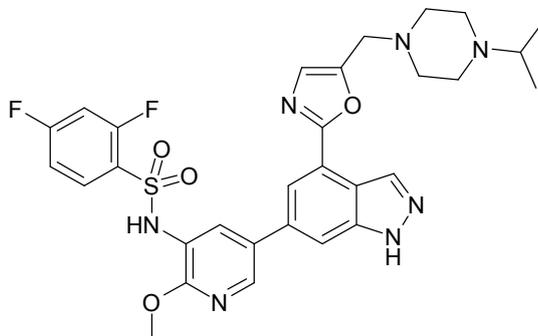
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,62 min, MH⁺ 513.

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

- 5 A una solución de 6-cloro-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (200 mg, 0,400 mmol) y *N*-[2-(metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (171 mg, 0,520 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (11,2 mg, 0,020 mmol), fosfato potásico tribásico (255 mg, 1,20 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 120 °C sometida a irradiación con microondas durante 3
- 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una SPE de sílice y se eluyó con metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2x 2 ml). Los productos orgánicos combinados se concentraron en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en MeOH:DMSO (2ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (procedimiento A) en 2 inyecciones. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron y el residuo se disolvió en MeOH:DMSO
- 15 (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó después mediante MDAP (procedimiento B). Las fracciones adecuadas se basificaron hasta un pH 7 con una solución de bicarbonato sódico saturado y se extrajeron con diclorometano (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,51 min, MH⁺ 526.

Ejemplo 3***N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida;**

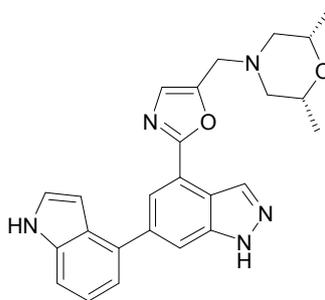
- 25 Se suspendió *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]-2,4-difluorobencenosulfonamida (105 mg, 0,140 mmol) en isopropanol (2 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 M (acuoso) (0,699 ml, 1,399 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en agua (1 ml) y se acidificó a un pH ~ 6 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 2 M (ac.) (se formó un precipitado de color negro). La suspensión se extrajo con diclorometano (3x 2 ml) y los productos orgánicos combinados se secaron para dar un sólido de color
- 30 pardo. Este se combinó con el precipitado de color negro, que permaneció insoluble en la extracción, se disolvió en MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (procedimiento A). Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,69 min, MH⁺ 611.

Ejemplo 4**2,4-difluoro-*N*-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1-*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida**

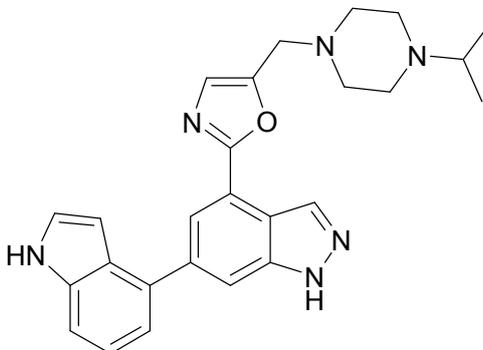
- 5 Se suspendió 2,4-difluoro-*N*-[5-[4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1-*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]bencenosulfonamida (81 mg, 0,106 mmol) en isopropanol (2 ml) y se añadió hidróxido sódico 2 M (ac.) (0,53 ml, 1,060 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en agua (1 ml) y se acidificó a un pH ~ 6 mediante la adición de cloruro de hidrógeno 2 M (ac.).
- 10 La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (3x 2 ml), la fase orgánica se separó (frita hidrofóbica) y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo que se disolvió en MeOH:DMSO (1ml, 1:1, v/v) y se purificó mediante MDAP (procedimiento A). Las fracciones adecuadas se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,65 min, MH⁺ 624.

Ejemplo 5

- 15 **4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-6-(1-*H*-indol-4-il)-1-*H*-indazol**



- A una solución de 6-cloro-4-(5-[[2*R*,6*S*]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1-*H*-indazol (50 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,15 ml) se le añadieron ácido {1-[1,1-dimetiletil](dimetil)silil]1-*H*-indol-4-il}borónico (37 mg, 0,133 mmol), cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (5,75 mg, 10,27 μmol) y fosfato potásico tribásico (65 mg, 0,308 mmol). La mezcla de reacción se calentó sometida a irradiación con microondas a 100 °C durante 40 minutos. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 10 % de metanol en diclorometano (2 ml) y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones adecuadas se concentraron para dar una goma marrón que se trató directamente con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (0,2 ml, 0,2 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) y se dejaron reposar a 20 °C durante 18 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con hidróxido sódico 2 M (1 ml) y se dejó reposar a 20 °C durante 48 horas. El disolvente se retiró y el residuo se trituró con metanol al 10 % en diclorometano después se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano y metanol para dar un sólido de color pardo pálido que se purificó adicionalmente mediante SCX SPE (1 g), eluyendo con amoníaco 0,5 M en 1,4-dioxano. El disolvente se retiró y el residuo se purificó adicionalmente mediante MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg).
- 30 CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,70 min, MH⁺ 428.

Ejemplo 6**6-(1H-indol-4-il)-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol**Procedimiento A

- 5 Se disolvieron 6-cloro-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (97 mg, 0,194 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (61,3 mg, 0,252 mmol, disponible en Frontier Scientific Europe), cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (10,87 mg, 0,019 mmol) y fosfato potásico tribásico (124 mg, 0,582 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) y se calentaron en un microondas Biotage Initiator a 100 °C durante 30 min. Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol adicional (61,3 mg, 0,252 mmol) y cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (5 mg) y la reacción se calentó a 110 °C durante 30 min, después a 140 °C durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-25 % de metanol en diclorometano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para dar un sólido de color pardo, que se disolvió en MeOH:DMSO (1ml, 1:1, v/v) y se purificó después mediante MDAP (procedimiento B). Las fracciones adecuadas se concentraron al vacío para dar el **compuesto del título** en forma de un sólido de color blanco (30 mg).
- 15 CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,57 min, MH⁺ 441.

Procedimiento B

- 20 6-cloro-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol (75,17 g, 150 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (73,1 g, 451 mmol), bicarbonato sódico (37,9 g, 451 mmol) y cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-1(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (8,43 g, 15,03 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano purgado con nitrógeno (1200 ml) y agua (300 ml). El recipiente de reacción se puso alternando al vacío y en nitrógeno cinco veces con agitación en la parte superior, finalmente después se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 120 °C durante 2,5 h.

- 25 La mezcla de reacción se enfrió hasta 45 °C y después se trató con hidróxido sódico acuoso 2 M (376 ml, 752 mmol). Después de agitar a 45 °C durante toda la noche (~ 13 h), la mezcla se enfrió hasta TA y se añadieron DCM (600 ml) y agua (400 ml). Las fases se separaron y la acuosa se volvió a extraer con DCM:1,4-dioxano (1:1). Se añadió salmuera y la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con DCM:1,4-dioxano (1:1). Las fases se separaron y a la orgánica se añadió HCl 2 M (1000 ml). La mezcla se filtró de nuevo a través de Celite y se lavó con 500 ml de HCl 2 M manteniendo los lavados separados. Después las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con lavados de ácido a partir del Celite. Las fases se separaron y la acuosa ácida se combinó. Después esta se volvió a lavar con 2 x 500 ml de DCM; cada lavado requirió una filtración a través de Celite. A la fase acuosa ácida se le proporcionó una filtración final a través de celite lavando el lecho corto de celite con 150 ml de HCl 2 M.

- 35 La fase acuosa ácida se transfirió a una batidora (5000 ml) y con agitación vigorosa se añadió NaOH 2 M para basificar la mezcla hasta un pH 10-11. Después la mezcla se extrajo usando 1,4-dioxano:DCM (1:1) (5 x 500 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para dar una espuma marrón que se secó al vacío a 50 °C durante toda la noche.

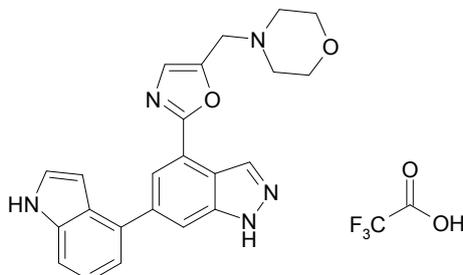
- 40 Este material se dividió en tres lotes y cada uno se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna C18 de 3x 1,9 kg), cargando en DMF/TFA (1:1, 30 ml) después se eluyó con 3-40 % de MeCN en agua + 0,25 % de TFA (Nota: Las columnas 2 y 3 usaron un gradiente diferente comenzando con 10 % de MeCN).

- 45 Se combinaron las fracciones adecuadas, el acetonitrilo se retiró al vacío y la acuosa ácida se basificó hasta pH 10 mediante la adición a la solución en agitación de una solución de carbonato sódico acuoso saturado. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, después se secó al vacío a 65 °C durante toda la noche, para dar el **compuesto del título** (28,82 g) en forma de una espuma de color pardo pálido.
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,68 min, MH⁺ 441.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 (a. s., 1 H), 11,35 (a. s., 1 H), 8,59 (a. s., 1 H), 8,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,90 (a. s., 1 H), 7,51 – 7,44 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,27 – 7,21 (m, 2 H), 6,61 – 6,58 (m, 1 H), 3,73 (a. s., 2 H), 2,64 – 2,36 (m, 9 H), 0,97 – 0,90 (m, 6 H)

Ejemplo 7

5 Trifluoroacetato de 6-(1*H*-indol-4-il)-4-[5-(4-morfolinilmetil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol

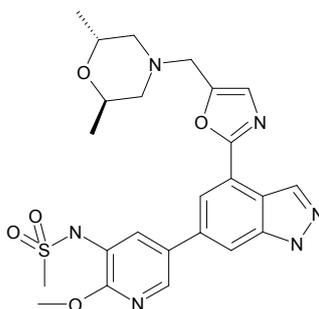


A una solución de {2-[6-{1-[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]-1*H*-indol-4-il]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol (que contiene una impureza consistente con 2-[6-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metanol) (350 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (397 mg, 1,197 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y gota a gota, se añadió trifenilfosfina (314 mg, 1,197 mmol) en forma de una solución en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA después se retiró parcialmente el disolvente y la solución se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano y acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron para dar un sólido de color pardo (37 mg).

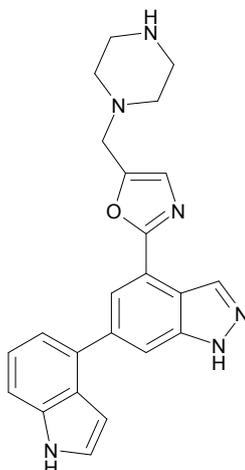
A una solución del sólido (30 mg, 0,056 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió morfolina (9,8 mg, 0,112 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 h. Se retiró el disolvente y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (1 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 h después se retiró el disolvente y el residuo se trituró con 10 % de metanol en diclorometano (1 ml) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano y diclorometano + amoníaco al 1 % en metanol. Las fracciones deseadas se concentraron y purificaron mediante MDAP, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3 mg).
CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,65 min, MH⁺ 400.

Ejemplo 8

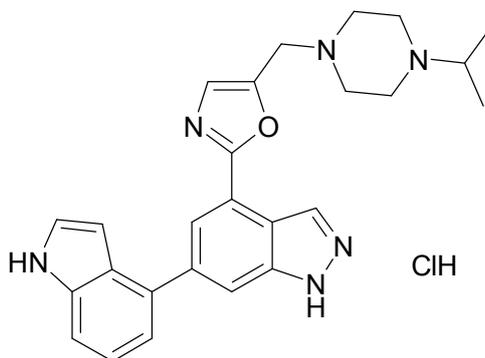
25 N-[5-[4-(5-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida



A una solución de 6-cloro-4-(5-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-indazol (109,5 mg, 0,225 mmol), N-[2-(metiloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-piridinil]metanosulfonamida (148 mg, 0,450 mmol) y bicarbonato sódico (56,7 mg, 0,675 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1,5 ml) agitada en aire a temperatura ambiente se le añadió un catalizador Solvias sólido (12,60 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. Tras este tiempo, se añadió una solución de hidróxido sódico (2 N, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos horas. Al enfriar, la mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de celite (10g) y se lavó con acetato de etilo. La solución resultante se evaporó y el residuo en bruto se purificó mediante MDAP (procedimiento C). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (43 mg).
CLEM (Procedimiento A) Tr: 0,63 min, MH⁺ 513.

Ejemplo 9**6-(1H-indol-4-il)-4-[5-(1-piperazinilmetil)-1,3-oxazol-2-il]-1H-indazol**

5 Se disolvieron 4-({2-[6-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-indazol-4-il]-1,3-oxazol-5-il}metil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (303 mg, 0,543 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (172 mg, 0,706 mmol, disponible en Frontier Scientific), cloro[2'-(dimetilamino)-2-bifenilil]paladio-(1*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il[(1*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]fosfano (1:1) (30 mg, 0,054 mmol, disponible en Fluka) y fosfato tripotásico (346 mg, 1,629 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en microondas Biotage Initiator a 150 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió NaOH acuoso 2 M (5 ml) después y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una porción de NaOH acuoso 2 M (3 ml) y se continuó agitando hasta que mediante análisis CLEM la desprotección apareció completada. Después se añadió DCM y la mezcla se pasó a través de un separador de fases. Se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se retroextrajo con DCM después las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo. Esto se disolvió en 5 ml de HCl 4 M en 1,4 dioxano y se dejó agitando. La mezcla se concentró al vacío y el sólido resultante se repartió entre DCM y HCl 2 M acuoso. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso 2 M, después se lavó con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío, después el residuo se disolvió en 2 ml de DMSO/MeOH (1:1) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). La combinación de las fracciones adecuadas y la concentración mediante soplado en nitrógeno a 40 °C, dio el compuesto del título (43 mg). CLEM (Procedimiento A) Tr: 0,62 min, MH⁺ 399.

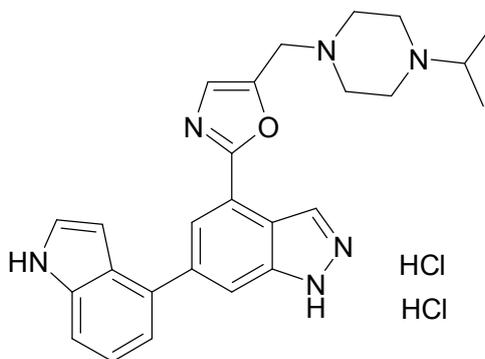
20 Ejemplo 10**Clorhidrato de 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol**

25 Una solución de 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol en tetrahidrofurano (THF) (7,5 ml) se calentó hasta 60 °C en nitrógeno. Los compuestos ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (0,567 ml, 1,135 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) se mezclaron y añadieron gota a gota a través de un embudo. La solución se agitó a 60 °C durante 30 minutos antes de enfriarse lentamente hasta la TA. Después de agitar a TA durante 30 minutos adicionales el sólido se filtró, después se recombinó con los licores y se evaporó hasta sequedad. Se añadió THF (10 ml) y la suspensión se sometió a ciclos desde la TA hasta reflujo 3 veces (30 min a temperatura más alta/baja). La suspensión se agitó a TA durante una hora, se filtró al vacío y el sólido resultante se secó en horno de vacío a 50 °C durante toda la noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (322 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,66 minutos, MH⁺ 441. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,53 (s, 1 H), 11,44 (a. s., 1 H), 10,20 (a. s., 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,52 – 7,46 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,8 – 7,19 (m, 2 H), 6,60 (a. s., 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,41 – 3,32 (m, 3 H+, enmascarado por H₂O), 3,10 – 2,93 (m, 4 H), 2,71 – 2,58 (m, 2 H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

5 Ejemplo 11

Diclorhidrato de 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol



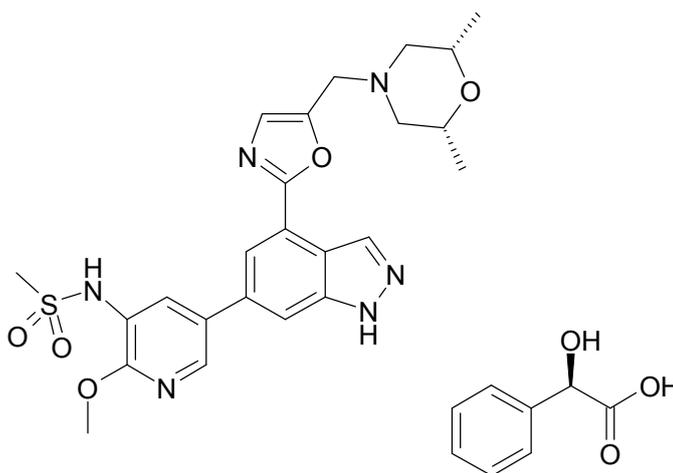
Se disolvió 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol (19,4 mg, 0,044 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (0,5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,022 ml, 0,088 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, después el precipitado crema formado se filtró y se secó en un horno de vacío durante toda la noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (15,5 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,65 min, MH⁺ 441.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,47 (a. s., 1 H), 11,38 (a. s., 1 H), 10,17 (a. s., 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,51 (a. s., 1 H), 7,49 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1 H), 6,60 (ddd, J = 1,0, 2,0, 3,0 Hz, 1 H), 4,17 (a. s., 2 H), 3,50 – 3,39 (m, 3 H), 3,35 – 3,25 (m, 2 H), 3,22 – 3,11 (m, 2 H), 2,99 – 2,76 (m, 2 H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

Ejemplo 12

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



Se suspendió N-[5-[4-(5-[[2R,6S]-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (113 mg, 0,220 mmol) se suspendió en agua (18 ml) y se añadió ácido (R)-mandélico (solución 0,33 M en agua, 735 µl, 0,242 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche después se concentró y se secó en horno de vacío a 50 °C durante toda la noche para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (133 mg).

CLEM (Procedimiento A): Tr: 0,60 min, MH⁺ 513.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,53 (a. s., 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,99 (d, J =

2,5 Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,43 – 7,24 (m, 5 H), 5,01 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 3,63 – 3,52 (m, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,81 (d, $J = 10,5$ Hz, 2 H), 1,78 (t, $J = 10,5$ Hz, 2 H), 1,04 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H).

Nota – el mandelato solo está presente a una proporción molar de 0,8.

5 Procedimiento B

Se suspendió *N*-[5-[4-(5-[[*(2R,6S)*-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida (3,17 mg) en dextrosa al 5 %/agua (3 ml). Se añadió una solución acuosa 100 mg/ml de ácido (*R*)-mandélico (10 μ l) y la mezcla se agitó durante 45 min para dar el compuesto del título en forma de una solución transparente.

10 Experimentos con polimorfos

Ejemplo 10

Difracción de polvo en rayos X (XRPD)

Los datos se adquirieron en un difractor de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY1850 usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu $K\alpha$, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de partida: 2,0 $^{\circ}2\theta$, ángulo final: 40,0 $^{\circ}2\theta$, tamaño de etapa: 0,0167 $^{\circ}2\theta$, tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando unos pocos miligramos de muestra en placas de oblea de Si (fondo cero), que tiene como resultado una fase final de polvo.

Los datos de la difracción de polvo en rayos X (XRPD) se muestran en la Figura 1.

Los picos característicos para la forma en estado sólido se resumen en la tabla 1, con los espaciados de matriz calculados. Las posiciones de los picos se midieron usando programa Highscore.

Tabla 1

$2\theta / ^{\circ}$	espaciado $d / \text{Å}$
5,2	17,0
10,3	8,6
12,8	6,9
14,8	6,0
15,1	5,9
15,6	5,7
16,8	5,3
17,2	5,2
18,3	4,9
19,6	4,5
20,9	4,2
21,3	4,2
21,7	4,1
23,2	3,8
24,0	3,7
24,9	3,6
26,0	3,4
27,1	3,3

(continuación)

2θ / °	espaciado d / Å
27,5	3,2
28,2	3,2
28,5	3,1

Ejemplo 1**Difracción de polvo en rayos X (XRPD)**

Los datos se adquirieron usando un procedimiento similar al descrito en lo que antecede.

- 5 Los datos de la difracción de polvo en rayos X (XRPD) se muestran en la Figura 2.

Los picos característicos para la forma en estado sólido se resumen en la tabla 2, con los espaciados de matriz calculados. Las posiciones de los picos se midieron software Highscore.

Tabla 2

2θ / °	espaciado d / Å
4,5	19,8
6,3	13,9
7,8	11,3
8,8	10,1
9,9	8,9
10,4	8,5
10,7	8,3
11,3	7,8
11,7	7,5
12,2	7,3
12,9	6,9
14,0	6,3
14,5	6,1
15,2	5,8
15,4	5,7
16,1	5,5
16,5	5,4
16,8	5,3
17,7	5,0
17,9	5,0
18,5	4,8

(continuación)

2θ / °	espaciado d/ Å
19,0	4,7
20,7	4,3
21,4	4,1
22,4	4,0
22,6	3,9
23,4	3,8
23,7	3,8
24,9	3,6
25,4	3,5
25,7	3,5

Datos biológicosEnsayos con PI3K alfa, beta, delta y gammaPrincipio del ensayo

- 5 La lectura del ensayo explota la afinidad de unión específica y elevada de PIP3 por un dominio de homología con pleckstrina aislado (PH) en la generación de una señal. Brevemente, el producto de PIP3 se detecta mediante desplazamiento de PIP3 biotinilada desde un complejo de transferencia de energía que consiste en anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio (Eu), un dominio de PH marcado con GST, biotina-PIP3 y estreptavidina-APC. La excitación del Eu conduce a una transferencia de energía a APC y a una emisión de fluorescencia sensibilizada a 665 nm. El PIP3 formado mediante la actividad PI3cinasa compite por el sitio de unión en el dominio de PH, lo que tiene como resultado una pérdida de transferencia de energía y una disminución de la señal.

Protocolo de ensayo

- 15 Normalmente, los compuestos sólidos se siembran en placas con 0,1 µl de DMSO al 100 % en todos los pocillos (a excepción de las columnas 6 y 18) de una placa Greiner de volumen bajo, de 384 pocillos, de fondo en V. Los compuestos se diluyen en serie (4 veces en DMSO al 100 %) en la placa desde la columna 1 hasta la columna 12 y desde la columna 13 hasta la columna 24 y deja columnas 6 y 18 conteniendo solo DMSO para dar 11 concentraciones para cada compuesto de prueba.

Los ensayos se realizan usando kit de PI3 cinasa específico de Millipore (n.º de catálogo: 33-001)

El kit de ensayo consta de lo siguiente:

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

- 30 Manualmente se añaden 3 µl del tampón de reacción (contiene 1mM de DTT) solo a la columna 18 para el control de la inhibición al 100 % (sin actividad)

Manualmente se añaden 3 µl de 2X solución de enzima a todos los pocillos, a excepción de la columna 18. Se preincuba con el compuesto durante 15 minutos.

Manualmente se añaden 3 µl de 2X solución de sustrato a todos los pocillos. (La columna 6 representa el control de inhibición 0 %)

- 35 La placa se deja durante 1 hora (a cubierto de luz) (únicamente en el caso de gamma se requiere una incubación de

50 min)

A todos los pocillos se añaden manualmente 3 µl de solución de detención/detección.

La placa se deja durante 1 hora (a cubierto de luz).

El ensayo se lee en BMG Rubystar y los datos de proporción se utilizan para calcular 11 curvas de puntos.

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

Alfa

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

Beta

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

10 **Delta**

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

Gamma

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

Procedimiento de análisis

15 Los datos se procesan a través del algoritmo de ajuste de curva logística de 4 parámetros XC50 en base a la actividad.

Se normalizan al % de inhibición entre los controles de porcentaje alto y bajo (inhibición del 0 % y del 100 % respectivamente).

Ajuste del módulo primario: las asíntotas de pendiente, mínima y máxima varían.

20 Ajustes del módulo secundario: (1) fijar la asíntota mínima, (2) fijar la asíntota máxima, (3) fijar las asíntotas mínima y máxima

Ajuste de curva QC: pXC50 95 % proporción CL >10.

-20 < asíntota mínima < 20.

80 < asíntota máxima < 120.

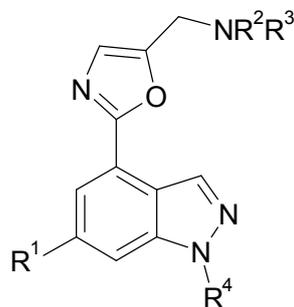
25 Los compuestos y sales de los ejemplos 1 a 10 y 12 se pusieron a prueba en los ensayos de PI3K alfa, beta, delta y/o gamma en lo que antecede o en ensayos similares y se descubrió que tienen una pIC₅₀ media en el ensayo de la PI3K delta de al menos 7 o más.

Se descubrió que los compuestos y sales de al menos los ejemplos 1, 2, 5 a 10 y 12 tienen una selectividad por la PI3K delta al menos diez veces mayor que por las PIK3 alfa, beta y/o gamma.

30

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que:

R¹ es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de forma independiente entre oxígeno y nitrógeno y está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, halo, -CN o -NHSO₂R⁵, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de entre alquilo C₁₋₆, -OR⁶, halo y -NHSO₂R⁷;

10 R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se enlazan para formar un heterociclilo de 6 o 7 miembros, en el que el heterociclilo de 6 o 7 miembros contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo adicional de nitrógeno y se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆;

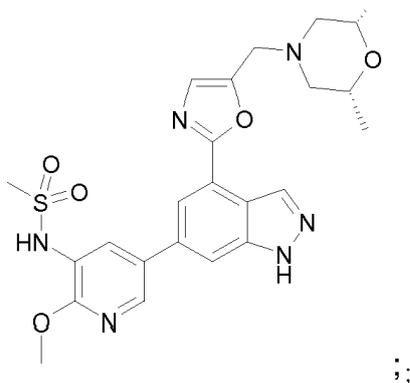
15 R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R⁵ y R⁷ son cada uno de forma independiente, alquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno u otros más agentes terapéuticamente activos.

20 2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula (I) es: *N*-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]metil)-1,3-oxazol-2-il]-1*H*-indazol-6-il]-2-(metiloxi)-3-piridinil]metanosulfonamida



;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula (I) es: 6-(1*H*-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol

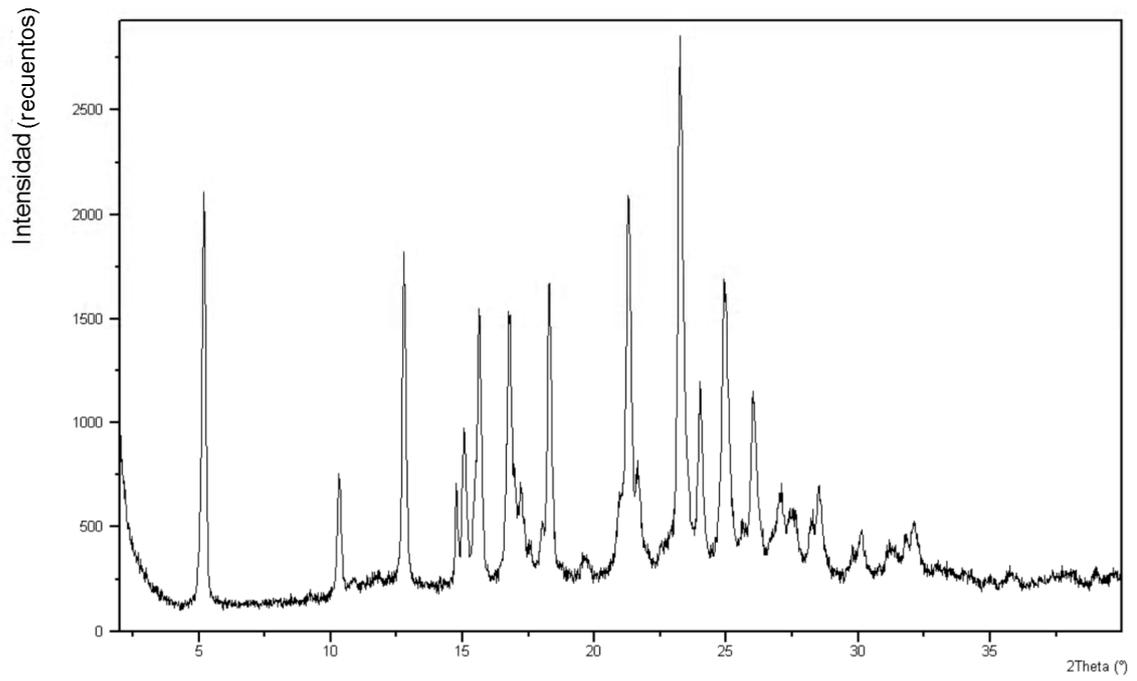


Figura 1

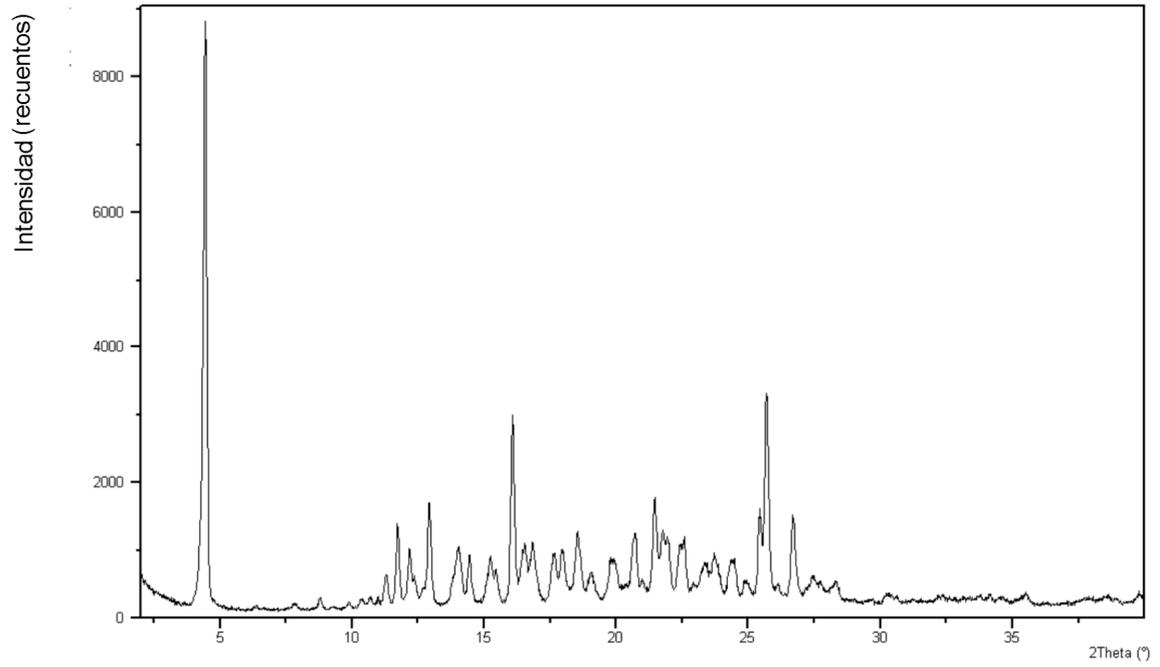


Figura 2