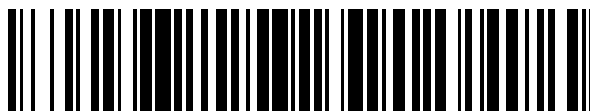


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 571**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2016 PCT/EP2016/062250**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16193255**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2016 E 16726309 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3303329**

54 Título: **Procedimientos de fabricación de derivados de indazol**

30 Prioridad:

**02.06.2015 GB 201509492**

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

**14.05.2020**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road, Brentford  
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BREAM, ROBERT NICHOLAS;  
HAYLER, JOHN DAVID;  
IRONMONGER, ALAN GEOFFREY;  
SZETO, PETER;  
WEBB, MICHAEL ROBERT;  
WHEELHOUSE, KATHERINE MARIE PENELOPE y  
WILLACY, ROBERT DAVID**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 760 571 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**

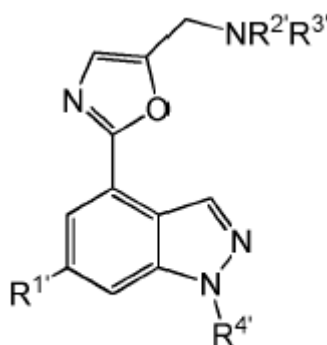
Procedimientos de fabricación de derivados de indazol

**Campo de la invención**

5 La presente invención se dirige a procedimientos novedosos para preparar compuestos y sales de los mismos, compuestos que son inhibidores de la actividad o función de la fosfoinositida 3'OH quinasa isoforma delta (PI3K $\delta$ ) e intermedios novedosos.

**Antecedentes de la invención**

La solicitud de patente internacional PCT/EP2010/055666 (número de publicación WO2010/125082) describe compuestos que tienen la fórmula general (I):



(I)

10

en la que

R<sup>1</sup> es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros en el que el heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno y nitrógeno y se sustituye opcionalmente con alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halo, -CN o -NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, o

15

piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>6</sup>, halo y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

20

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que se adhieren, 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 por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo;

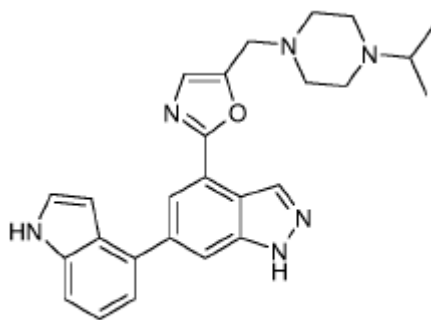
R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo;

25

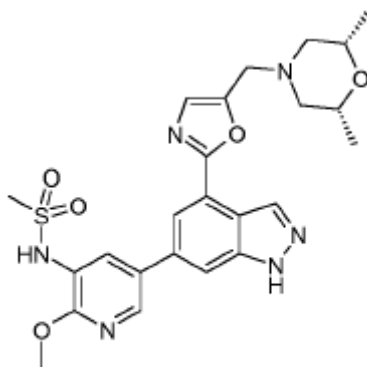
y sales de los mismos.

Los ejemplos del documento WO2010/125082 describen la preparación de 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil]-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol que se puede representar por la fórmula (II):



(II)

en lo sucesivo denominado "Compuesto A" y sus sales clorhidrato, y la preparación 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 que se puede representar por la fórmula (III):



(III)

5

en lo sucesivo denominado "Compuesto B" y la sal de (R) -mandelato del mismo.

La solicitud de patente internacional PCT/EP2011/068604 (número de publicación WO2012/055846) describe un polimorfo novedoso del Compuesto A y sales del Compuesto A y polimorfos del mismo, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

10 La solicitud de patente internacional PCT/EP2011/065419 (número de publicación WO2012/032067) describe polimorfos novedosos y sales del Compuesto B, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

El documento WO2012/032065 describe una ruta alternativa (Ruta B) a los Compuestos A y B.

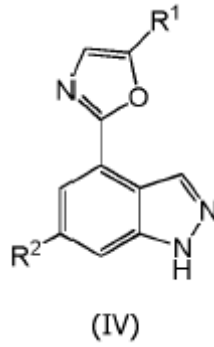
15 Los procedimientos para preparar los Compuestos A y B descritos en los documentos WO2010/125082, WO2012/055846 y WO2012/032067 no son adecuados para fabricar los compuestos a escala comercial. Por ejemplo, uno de los procedimientos descritos utiliza un reactivo de estannano en la etapa de acoplamiento de oxazol-indazol clave. Los reactivos de Estannano son normalmente tóxicos y perjudiciales para el medio ambiente. En el documento WO2012/055846 se describe un procedimiento alternativo que evita el uso de un reactivo de estannano. Sin embargo, este procedimiento requiere un número significativo de etapas, comienza con materiales de partida costosos y tiene un bajo rendimiento general.

20

Por lo tanto, sigue subsistiendo la necesidad de desarrollar un procedimiento mejorado para preparar los Compuestos A y B que pueda ser adecuado para uso a escala comercial.

### Sumario de la invención

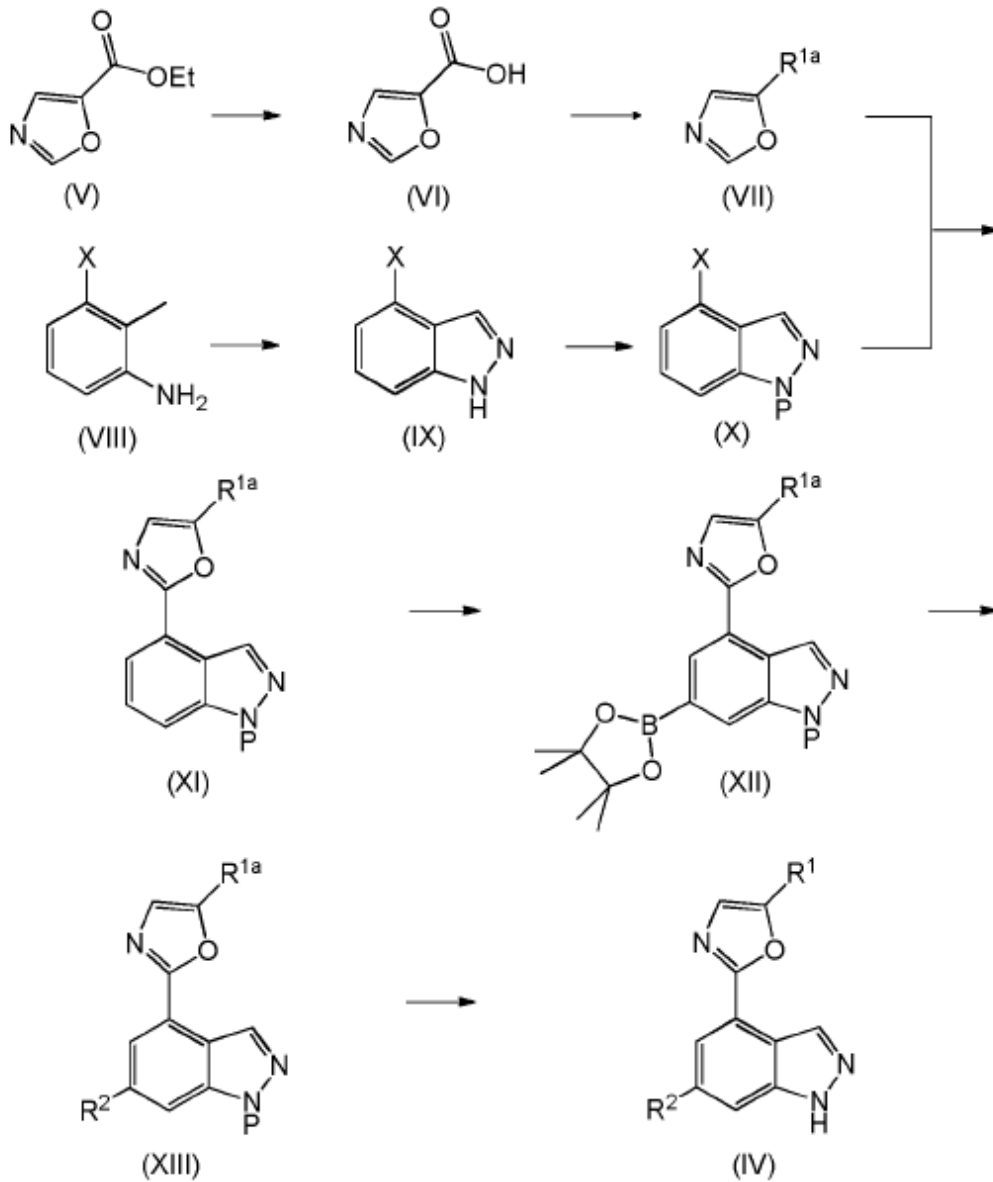
25 La presente invención proporciona procedimientos novedosos para preparar compuestos de fórmula (IV) y sales de los mismos



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen a continuación, e intermedios novedosos.

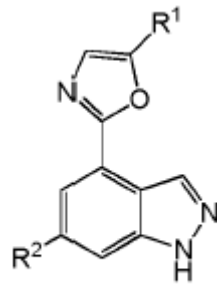
**Descripción detallada de la invención**

5 La presente invención proporciona una serie de aspectos que se refieren a un procedimiento que se resume en el Esquema 1 a continuación:



Esquema 1

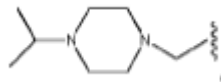
Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (IV) y sales de los mismos



(IV)

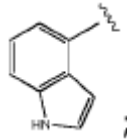
en la que

5 R<sup>1</sup> es



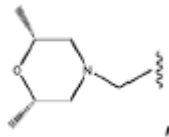
y

R<sup>2</sup> es



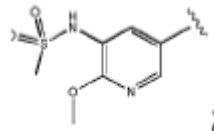
10 o

R<sup>1</sup> es



y

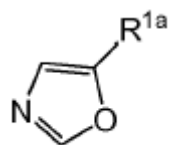
R<sup>2</sup> es



15

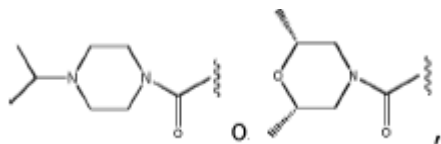
procedimiento que comprende:

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

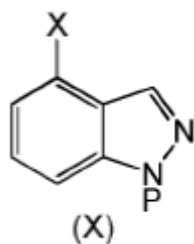


(VII)

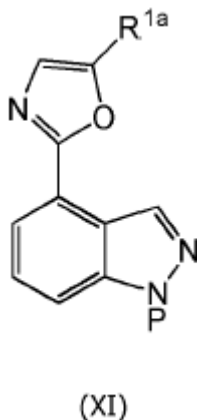
en la que R<sup>1a</sup> es



con un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo

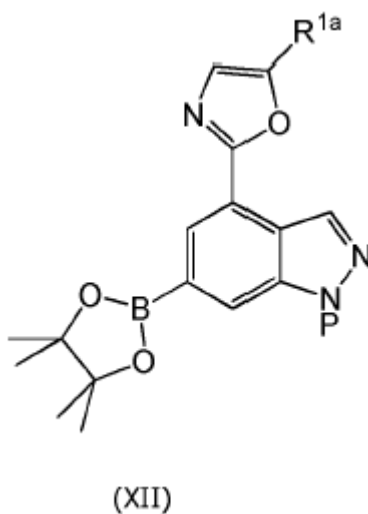


- 5 en la que X es halógeno y P es un grupo de protección, en presencia de un catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo



en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente,

- 10 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo con un agente de borilación en presencia de un sistema de catalizador para dar un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo

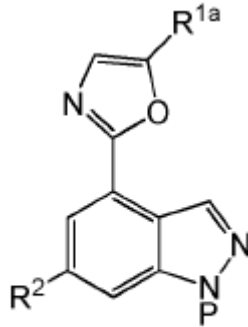


en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente,

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (XIV) o una sal del mismo



5 en la que  $R^2$  es como se definió anteriormente y  $X^1$  es halógeno, en presencia de un catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo



(XIII)

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y P son como se definieron anteriormente, y

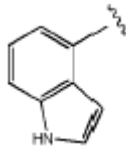
(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo con un agente de reducción seguido por desprotección.

10 La presente invención proporciona procedimientos para fabricar compuestos de fórmula IV que comprenden todas las cuatro etapas a, b, c y d.

En una realización,  $R^1$  es

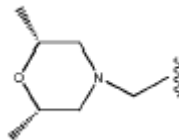


y  $R^2$  es

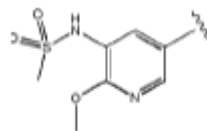


15 tal que el compuesto de fórmula (IV) o sal del mismo producido por el procedimiento de la invención es el Compuesto A o una sal del mismo.

En una realización adicional,  $R^1$  es



20 y  $R^2$  es



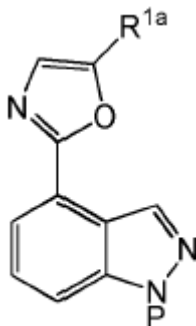
tal que el compuesto de fórmula (IV) o sal del mismo producido por el procedimiento de la invención es el Compuesto B o una sal del mismo.

Las sales de los Compuestos A y B que se pueden preparar de acuerdo con la invención incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato (por ejemplo el hemi fumarato), malato, tartrato, citrato, salicilato, p-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato (por ejemplo el hemi succinato), benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, naftoato, hidroxinaftoato, mandelato, tannato, formato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato (por ejemplo el hemi pamoato), malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), p-aminobencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato), naftaleno-2-sulfonato, naftalenodisulfonato (por ejemplo el hemi naftalenodisulfonato), mesitilenosulfonato, bifenildisulfonato (por ejemplo el hemi bifenildisulfonato), cinnamato (por ejemplo el hemi cinnamato), sebacato (por ejemplo el hemi sebacato), piromelitato (por ejemplo el hemi piromelitato) y bencenodiacrilato (por ejemplo sal de hemi bencenodiacrilato).

En una realización, se puede utilizar el procedimiento de la presente invención para preparar la sal de hemi succinato del Compuesto A. En otra realización, el procedimiento de la presente invención se puede utilizar para preparar la sal de benzoato del Compuesto A. La sal de benzoato del Compuesto A tiene ciertas propiedades que pueden hacerla particularmente adecuada para el desarrollo como un fármaco inhalado, en particular, tiene una solubilidad adecuada en fluido pulmonar simulado, buena estabilidad química y física, e higroscopicidad adecuada.

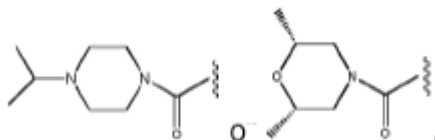
También se incluyen dentro del ámbito de la divulgación cualquier solvato, por ejemplo, hidratos, complejos y formas polimórficas de benzoato de 6-(1H-indol-4-il)-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol. El benzoato de 6-(1H-Indol-4-il)-4-(5-{[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]metil}-1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol puede existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de las mismas. Para las sales que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden involucrar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina se denominan normalmente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. Como apreciará el experto, la cantidad de agua puede depender de las condiciones, por ejemplo, la humedad. Por ejemplo, a medida que disminuye la humedad, la cantidad de agua puede disminuir y a medida que aumenta la humedad, puede aumentar la cantidad de agua. Dichas variaciones en la cantidad de agua se incluyen dentro del ámbito de la divulgación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XI) y sales de los mismos



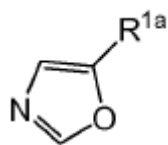
(XI)

en la que R<sup>1a</sup> es



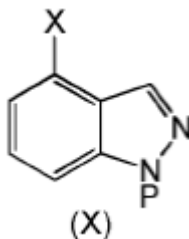
y P es un grupo de protección, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo





(VII)

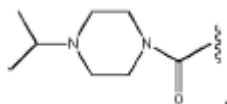
en la que R<sup>1a</sup> es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo



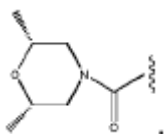
(X)

en la que X es halógeno y P es como se definió anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio.

5 En una realización, R<sup>1a</sup> es



En una realización adicional, R<sup>1a</sup> es

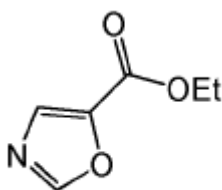


10 El grupo de protección P puede ser cualquier grupo de protección adecuado descrito en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis por Wuts y Greene (John Wiley & Sons). En una realización, el grupo de protección es tetrahydro-2H-piran-2-ilo.

En una realización, X es cloro. En una realización adicional, X es bromo.

15 El catalizador de paladio utilizado en la formación del compuesto de fórmula (XI) descrito anteriormente puede ser cualquier complejo de catalizador de paladio adecuado, por ejemplo, un complejo de paladio con un ligando adecuado. El ligando puede ser, por ejemplo, un ligando Buchwald tal como XPhos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil) o RuPhos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil). En una realización, el catalizador de paladio es un complejo de paladio con XPhos.

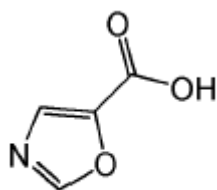
El compuesto de fórmula (VII) o sal del mismo se puede preparar a partir de ácido oxazol-5-carboxílico de etilo, el compuesto de fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

20

mediante hidrólisis para dar ácido oxazol-5-carboxílico, el compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo

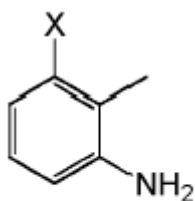


(VI)

seguido por aminación con 1-(isopropil)piperazina o (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina.

- 5 Alternativamente, el compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo se puede preparar directamente mediante tratamiento de ácido oxazol-5-carboxílico de etilo con 1-(isopropil)piperazina o (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina en presencia de una enzima. En una realización, la enzima es lipasa liofilizada TL.

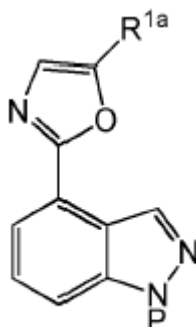
El compuesto de fórmula (X) o sal del mismo se puede preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

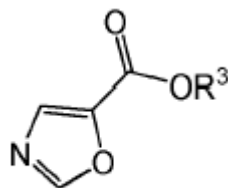
en la que X es como se definió anteriormente, con nitrito de isoamilo, seguido por protección.

- 10 Alternativamente, en otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XI) y sales de los mismos



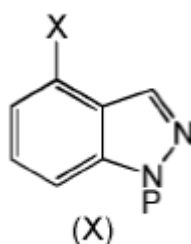
(XI)

en la que R<sup>1a</sup> es y P son como se definieron anteriormente, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Va) o una sal del mismo



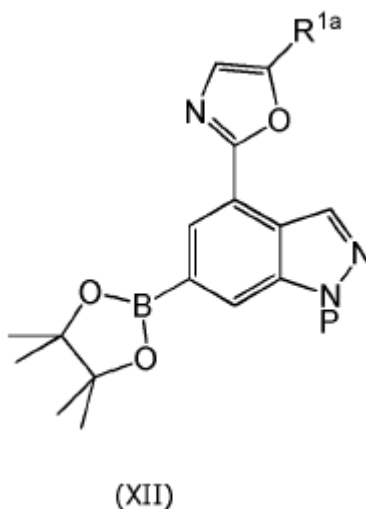
(Va)

- 15 en la que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como etilo (para dar un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente), con un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo



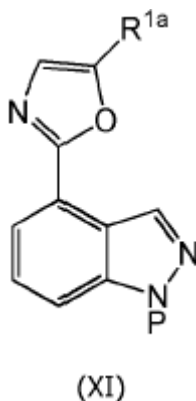
en la que X es halógeno y P es como se definió anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio, seguido por hidrólisis y aminación con 1-(isopropil)piperazina o (2R, 6S)-2,6-dimetilmorfolina.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XII) y sales de los mismos



en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente,

procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo

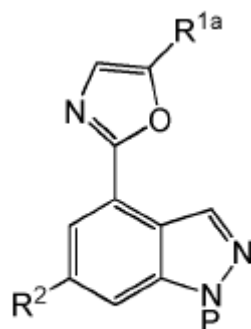


- 10 en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente, con un agente de borilación en presencia de un sistema de catalizador.

El agente de borilación utilizado de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier agente de borilación adecuado tal como pinacolborano.

- 15 El sistema de catalizador utilizado de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier sistema de catalizador adecuado tal como un sistema de catalizador de iridio, níquel, hierro, rodio o cobalto. Sistemas de catalizadores adecuados se describen en, por ejemplo, Chem. Commun., 2015, 51, 6508-6511; J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 17258-17261; y J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 4133-4136. En una realización, el sistema de catalizador es un sistema de catalizador de iridio, por ejemplo, dímero de (1,5-ciclooctodieno)(metoxi) iridio (I).

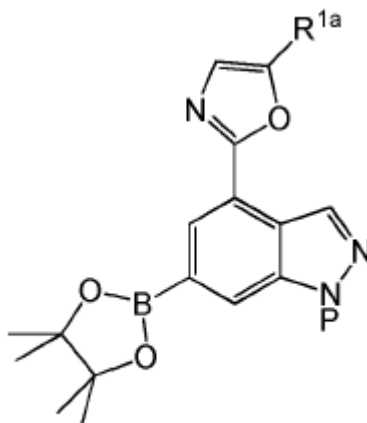
En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XIII) y sales de los mismos



(XIII)

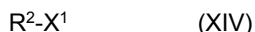
en la que R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup> y P son como se definieron anteriormente,

- 5 procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo



(XII)

en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula (XIV) o una sal del mismo

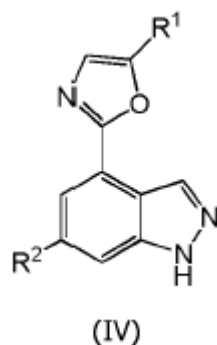


en la que R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente y X<sup>1</sup> es halógeno, en presencia de un catalizador de paladio.

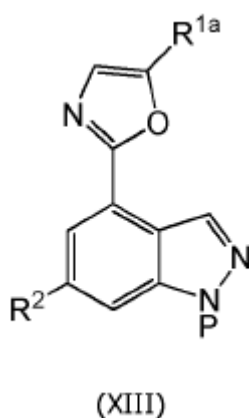
- 10 En una realización, X<sup>1</sup> es cloro. En una realización adicional, X<sup>1</sup> es bromo.

El catalizador de paladio utilizado en la formación del compuesto de fórmula (XIII) descrito anteriormente puede ser cualquier complejo de catalizador de paladio adecuado, por ejemplo, un complejo de paladio con un ligando adecuado. El ligando puede ser, por ejemplo, un ligando Buchwald tal como XPhos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo) o triciclohexilfosfina. En una realización, el catalizador de paladio es un complejo de paladio con XPhos.

- 15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (IV) y sales de los mismos



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente,  
 procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo

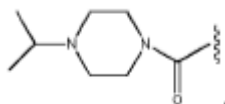


5 en la que R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup> y P son como se definieron anteriormente, con un agente de reducción seguido por desprotección.

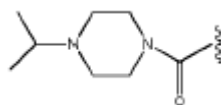
El agente de reducción puede ser cualquier agente de reducción adecuado tal como un hidruro, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) o bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio y sodio (Red-Al). En una realización, el agente reductor es hidruro de litio y aluminio.

10 Como lo apreciará un experto en la técnica, las condiciones requeridas para la desprotección dependerán de la naturaleza del grupo de protección. Si el grupo de protección utilizado es tetrahydro-2H-piran-2-ilo, se puede eliminar en condiciones ácidas. Los compuestos intermedios de fórmulas (VII), (XI), (XII) y (XIII) son novedosos y, por lo tanto, los compuestos y sus sales forman otro aspecto de la invención.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo en la que R<sup>1a</sup> es

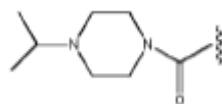


15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo en la que R<sup>1a</sup> es



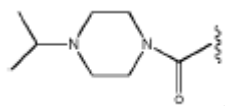
y P es tetrahydro-2H-piran-2-ilo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo en la que R<sup>1a</sup> es



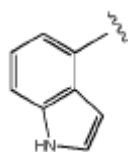
y P es tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo en la que R<sup>1a</sup> es



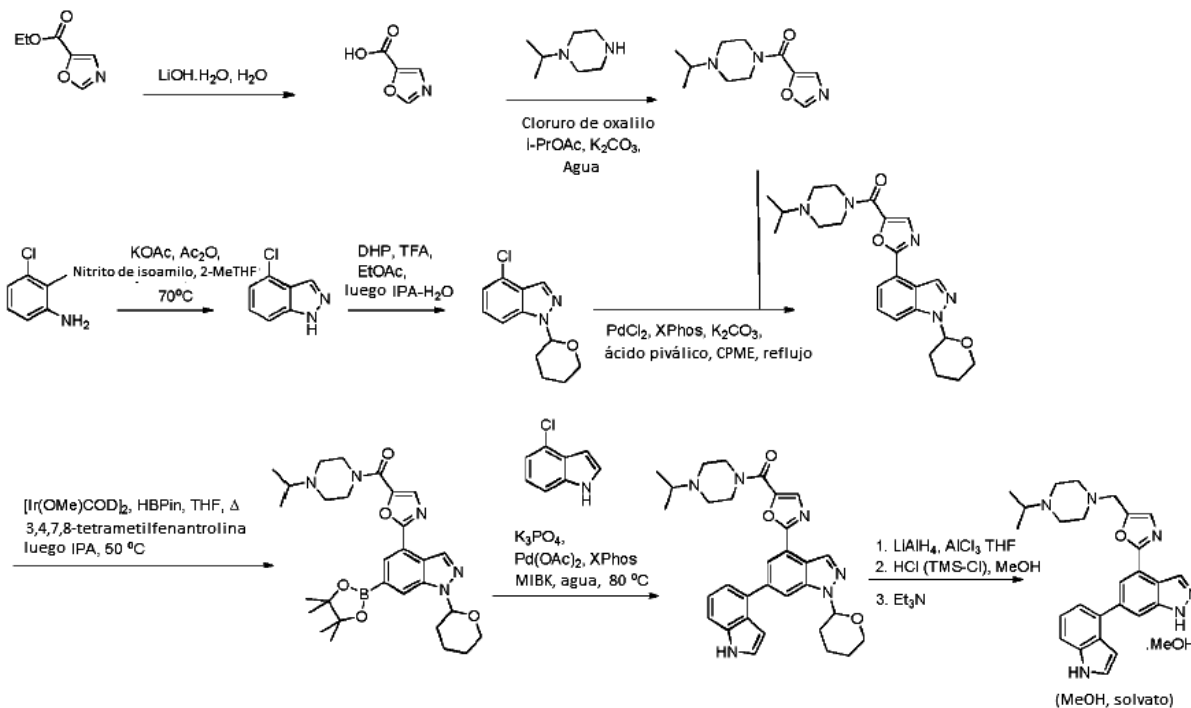
5

R<sup>2</sup> es



y P es tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

10 Una realización particular de la presente invención se muestra en el Esquema 2 a continuación y se describe en detalle en los siguientes Ejemplos, que están destinados solo a la ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.



Esquema 2

15 Como se utiliza en el presente documento, los símbolos y convenciones utilizados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Específicamente, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la especificación:

Ac Acetilo

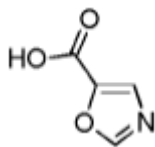
20 COD 1,5-Ciclooctadieno

	CPME	Éter de Ciclopentil metilo
	DHP	3,4-Dihidro-2H-pirano
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	Et	Etilo
5	EtOAc	Acetato de etilo
	G	Gramos
	H	Hora(s)
	IPA	Isopropanol
	iPr	Isopropilo
10	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	Kg	Kilogramos
	L	Litro
	Me	Metilo
	Mg	Miligramos
15	MIBK	Metil isobutil cetona
	Min	Minuto(s)
	ml	Mililitros
	mol	Moles
	mmol	Milimoles
20	Pin	Pinacol
	RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropiloxifenilproxiproxi
	Rt	Tiempo de retención
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
25	TMS	Trimetilsilano
	XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
	XRPD	Difracción de rayos X en polvo

### Ejemplos

#### Intermedio 1

30 Ácido oxazol-5-carboxílico



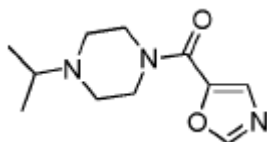
Una solución acuosa de monohidrato de hidróxido de litio (124,5 kg de una solución preparada a partir de 49,44 kg de monohidrato de hidróxido de litio disuelto en 319 kg de agua, 398 mol) se agregó a una solución de 5-oxazolcarboxilato de etilo (54 kg, 382,7 mol) en agua (54 kg) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La reacción se agitó durante 6,5 h y luego se agregó HCl acuso concentrado (64,8 kg) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C, la cristalización se enfrió a 5 °C y se mantuvo durante 1 h. El producto se filtró, se lavó con agua

fría (88 kg), luego con isopropanol (171 kg) y se secó bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (37,88 kg, 87,5 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,68 (br. s., 1 H), 8,59 (s, 1 H), y 7,88 (s, 1 H).

#### Intermedio 2

##### 5 (4-Isopropilpiperazin-1-il)(oxazo)-5-il)metanona



#### Procedimiento A

Se agregó cloruro de oxalilo (47,7 kg, 375,8 mol) a una solución de ácido oxazol-5-carboxílico (32,88 kg, 290,8 mol) en acetato de isopropilo (144 kg) manteniendo la temperatura a 52-58 °C. La temperatura se aumentó a 58,5 °C, se agitó durante 5 h y luego se enfrió a 20 °C. La mezcla de reacción se agregó a una solución de 1-(isopropil)piperazina (41 kg, 319,8 mol) y carbonato de potasio (118,4 kg) en acetato de isopropilo (348 kg) y agua (103 kg) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La reacción se agitó durante 15 mins, la temperatura se aumentó a 33 °C y la fase orgánica se lavó con agua (191 kg), se concentró bajo presión reducida a 95 l y se enfrió a 20 °C. Se agregó n-Heptano (157 kg) y la cristalización se agitó durante 2 h, y el producto se filtró, se lavó con n-heptano (157 kg) y se secó bajo vacío 40 °C para dar el compuesto del título (57,14 kg, 88,0 %).

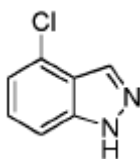
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 3,91-3,73 (m, 4 H), 2,75 (spt., J=6,5 Hz, 1 H), 2,63-2,52 (m, 4 H) y 1,06 (d, J=6,6 Hz, 6 H).

#### Procedimiento B

Se agregaron 1-Isopropilpiperazina (1,06 g, 8,24 mmol) y etil-oxazol-5-carboxilato (1,16 g, 8,24 mmol) a una suspensión de tamices moleculares de 5 Å (8,0 g) en éter de ciclopentilo metilo (40 ml) y se agitó durante 1 h a 55 °C. Se agregó lipasa liofilizada TL (2,0 g), la mezcla de reacción se agitó durante 28,75 h, luego se filtró a través de papel de fibra de vidrio, se lavó a través de con éster de ciclopentil metilo (3 x 6 ml). El filtrado combinado y los lavados se concentraron bajo presión reducida y el residuo crudo se volvió a suspender en metil ciclohexano (6 ml), se filtró, se lavó con metil ciclohexano (2 x 5 ml), y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (1,40 g, 76 %).

##### 25 Intermedio 3

##### 4-Cloro-1H-indazol



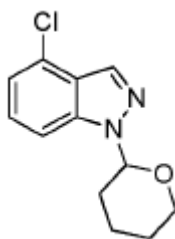
Se agregó anhídrido acético (69 kg, 675,9 mol) a una suspensión agitada de 3-cloro-2-metilanilina (30 kg, 211,9 mol), acetato de potasio (25 kg, 254,7 mol) y metiltetrahidrofurano (302 l) a 25 °C y luego se agitó durante 2 h. Se agregó nitrito de isopentilo (44,5 kg, 379,9 mol) a la suspensión y los contenidos se calentaron a 73 °C durante 18 h. La suspensión se enfrió a 20 °C, luego se agregó agua (90 L), y la reacción se enfrió a 5 °C. Se agregó una solución acuosa de NaOH (105 l de un 32 % p/p), la solución se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 h. La fase acuosa inferior se eliminó y la capa orgánica se lavó con agua (150 L) y luego solución salina (18 kg en 90 l de agua). La capa orgánica se concentró a 90 l mediante destilación atmosférica y un intercambio disolvente a n-heptano realizado mediante destilación atmosférica para un volumen final de 240 l. La suspensión se enfrió a 7 °C, se agitó durante 2 h y el sólido se aisló mediante filtración. La torta se lavó con heptano (2 x 60 l) y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (23,6 kg, 73 %).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ = 8,08 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,5, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,3 Hz, 1H) HPLC r.t - 1,94 min.

##### 40 Intermedio 4

##### 4-Cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol



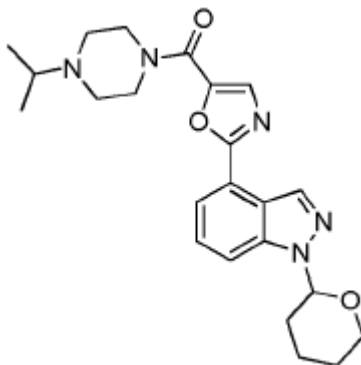


Se agregó ácido trifluoroacético (3,5 kg, 30,7 mol) a una solución de 4-cloro-1H-indazol (23 kg, 15,1 mol) y 3,4-dihidro-2H-piran (43,1 kg, 512,7 mol) en acetato de etilo (235 l). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h, luego se enfrió a 23 °C, se agregó trietilamina (3,2 kg, 31,6 mol) y se agitó durante 30 min. El disolvente se intercambió a isopropanol utilizando una destilación atmosférica para un volumen final de 138 L. La solución se enfrió a 55 °C y se agregó agua (138 l) manteniendo la temperatura. La solución se enfrió a 42 °C y se sembró (8 g), luego se enfrió a 30 °C, se mantuvo durante 10 h, y se agregó agua (46 l), se enfrió a 18 °C, y la suspensión se agitó durante 2 h luego se filtró, se lavó con 6:1 v/v de agua/2-propanol (2 x 46 l) y se secó bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (28,8 kg, 80,7 %).

<sup>1</sup>H RMN (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=7,5, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,88 (dd, J=2,5, 9,5 Hz, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 2H).

#### Intermedio 5

(4-Isopropil)piperazin-1-il)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanona



Cloruro de paladio (0,74 kg, 4,2 mol) y XPhos (4,36 kg, 9,1 mol) se suspendió en éter de ciclopentilo metilo (372 l). Se agregaron 4-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (36 kg, 152,1 mol), (4-Isopropilpiperazin-1-il)(oxazol-5-il)metanona (34,78 kg, 155,8 mol) y carbonato de potasio (325 de malla, 35,64 kg, 257,9 mol) y se enjuagó con éter de ciclopentilo metilo (2,58 kg). Se agregó una solución de ácido píválico (9,294 kg, 91,0 mol) disuelta en éter de ciclopentilo metilo (10 l) seguida por un enjuague de éter de ciclopentilo metilo (10 l). La reacción se desgasificó en vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces, luego se calentó a reflujo durante 5 h y los contenidos se enfriaron a 40 °C. La mezcla de reacción se lavó con agua (144 l) luego con 5 % p/v de solución acuosa de cloruro de sodio (151,2 kg) y la fase orgánica se concentró a presión atmosférica a 288 l. La mezcla de reacción se filtró en otro recipiente y el filtro se lavó con éter de ciclopentilo metilo (36 l), luego se destiló a 108 l bajo presión atmosférica. Se agregó metil ciclohexano (162 l) al recipiente manteniendo la temperatura a 75 °C, los contenidos luego se enfriaron a 62-65 °C y la cristalización se sembró con (4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanona (90 g) se suspendió en metil ciclohexano congelado (0,52 l). La cristalización se mantuvo a 62 °C durante 30 mins, se enfrió a 7 °C y luego se mantuvo a 7 °C durante la noche. El producto se filtró, se lavó con metil ciclohexano (2 x 72 l) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (57,2 kg, 88,9 %).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J =7,3 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J=7,3, 8,3 Hz, 1H), 5,97 (dd, J=2,0, 9,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,66 (br. s., 4H), 2,72 (spt., J=6,5 Hz, 1 H), 2,57 - 2,40 (m, 5H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,47 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,4 Hz, 6 H)

#### Procedimiento B

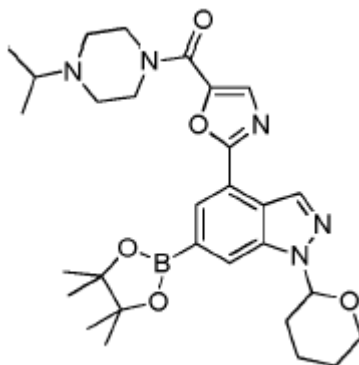
4-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (10 g, 42,2 mmol), (4-Isopropilpiperazin-1-il)(oxazol-5-il)metanona (9,67 g, 43,3 mmol), carbonato de potasio (325 de malla, 9,93 g, 71,8 mmol) y ácido píválico (2,59 g, 25,3 mmol) se

suspendieron en CPME (90 ml). La reacción se agitó durante 10 mins a temperatura ambiente y luego se desgasificó en vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se agregaron cloruro de paladio (206 mg, 1,16 mmol) y XPhos (1,21 g, 2,53 mmol) y se enjuagaron con CPME (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en vacío y se rellenó con nitrógeno tres veces, luego se calentó a reflujo durante 5 h y los contenidos se enfriaron de nuevo a 50 °C. La mezcla de reacción se lavó con 3 % p/p de solución acuosa de cloruro de sodio (30 ml), luego con 20 % p/p de solución acuosa de cloruro de sodio (30 ml) y la fase orgánica se concentró a presión atmosférica hasta 80 ml. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró en otro recipiente y el filtro se lavó con CPME (20 ml), luego se destiló a 30 ml bajo presión atmosférica. Los contenidos se enfriaron a 80 °C y se agregó metil ciclohexano (45 ml) al recipiente manteniendo la temperatura a 75 °C, los contenidos luego se enfriaron a 62-65 °C y la cristalización se sembró con (4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanona. La cristalización se mantuvo a 63 °C durante 30 mins, se enfrió a 5 °C durante 6 h y luego se mantuvo a 5 °C durante la noche. El producto se filtró, se lavó con metil ciclohexano congelado (2 x 20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (13,52 g, 76 %).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J=7,3, 8,3 Hz, 1H), 5,97 (dd, J=2,0, 9,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,66 (br. s., 4H), 2,72 (spt., J=6,5 Hz, 1 H), 2,57 - 2,40 (m, 5H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,47 (m, 2H), 0,99 (d, J=6,4 Hz, 6 H)

#### Intermedio 6

(4-Isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanona

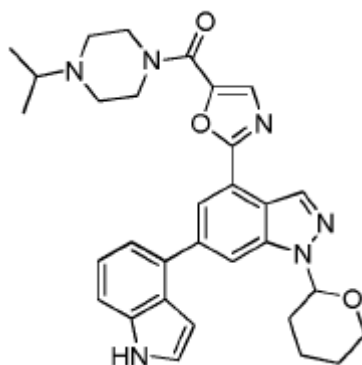


Se agregó pinacolborano (40,80 kg, 318,8 mol) a una solución agitada de (4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanona (54,00 kg, 127,5 mol), dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio (I) (0,864 kg, 1,30 mol) y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (1,51 kg, 6,39 mol) en THF (243,2 kg) a 20 °C. La reacción se calentó a reflujo durante 8 h, luego se enfrió a 20 °C y se transfirió en un recipiente que contiene isopropanol (253,8 kg), se lavó a través de con THF (23,8 kg). El disolvente se destiló a 270 l a 200 mbar e se agregó isopropanol (253,8 kg) y luego se volvió a destilar a 324 l a 100 mbar. La cristalización se calentó a 40 °C durante 4 h, se enfrió a 20 °C, se agitó durante la noche, se filtró, se lavó con isopropanol (84,8 kg), y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (57,35 kg, 82,8 %).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,85 (dd, J=2,4, 9,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 5H), 2,78 (spt., J=6,4 Hz, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 5H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 12H), 1,08 (d, J=6,4 Hz, 6H).

#### Intermedio 7

(2-(6-(1H-indol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona



### Procedimiento A

Se agregó 4-Cloroindol (13,8 kg, 91,04 mol) a una solución agitada de (4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanona (50 kg, 91,00 mol), acetato de paladio (0,2 kg, 0,89 mol), XPhos (0,65 kg, 1,36 mol), y fosfato de potasio (46,4 kg, 218,6 mol) en MIBK (176 kg) y agua (250 kg). La mezcla de reacción se desgasificó bajo vacío 3 x, luego se calentó a 82 °C durante 78 mins, y se agregó MIBK (300l). Las fases se mezclaron durante 30 mins, luego se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa elaborada a partir de carbonato de potasio (2,75 kg), N-acetil cisteína (5,2 kg) y agua (250 kg), luego agua (250 kg) y se destiló a 300 L a presión atmosférica. La cristalización se enfrió a 20 °C, se agitó durante 5 h, se filtró, se lavó con MIBK (80 kg) y se secó en el horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (36,15 kg, 73,7 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 8,38 (br. s, 1 H), 8,35 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,52-7,46 (m, 1 H), 7,36-7,30 (m, 3 H), 6,79-6,75 (m, 1 H), 5,84 (dd, J=9,17, 2,32 Hz, 1 H), 4,10-4,04 (m, 1 H), 3,88 (br. s., 4 H), 3,84-3,72 (m, 1 H), 2,76 (spt., J=6,5 Hz, 1 H), 2,68-2,59 (m, 5 H), 2,30-2,12 (m, 2 H), 1,86-1,73 (m, 2 H), 1,73-1,64 (m, 1 H), 1,07 (d, J=6,60 Hz, 6 H).

### Procedimiento B

4-Cloroindol (8,71 kg, 57,46 mol) se agregó a una solución agitada de (4-isopropilpiperazin-1-il)(2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)metanona (34,55 kg, 62,88 mol), y fosfato de potasio (32,1 kg, 151,2 mol) en MIBK (139,2 kg) y agua (172,8 kg). La mezcla de reacción se desgasificó bajo vacío 3 x, y luego se agregaron acetato de paladio (0,14 kg, 0,62 mol) y XPhos (0,45 kg, 0,94 mol) enjuagados con MIBK (1 kg). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a menos de 40 °C y se agregó N-acetil cisteína (3,59 kg), seguida por MIBK (138,2 kg). Las fases se calentaron a 82 °C, se mezclaron, luego se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa elaborada a partir de carbonato de potasio (1,9 kg), N-acetil cisteína (3,59 kg), MIBK (27,6 kg) y agua (173,8 kg), luego agua (172,8 kg) y se destiló a 155 L a presión atmosférica. La cristalización se enfrió a 20 °C, se agitó durante 22 h, se filtró, se lavó con MIBK (2 x 55,3 kg) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título 24,72 kg, 73 %).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 8,38 (br. s, 1 H), 8,35 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,52-7,46 (m, 1 H), 7,36-7,30 (m, 3 H), 6,79-6,75 (m, 1 H), 5,84 (dd, J=9,17, 2,32 Hz, 1 H), 4,10-4,04 (m, 1 H), 3,88 (br. s., 4 H), 3,84-3,72 (m, 1 H), 2,76 (spt., J=6,5 Hz, 1 H), 2,68-2,59 (m, 5 H), 2,30-2,12 (m, 2 H), 1,86-1,73 (m, 2 H), 1,73-1,64 (m, 1 H), 1,07 (d, J=6,60 Hz, 6 H).

### Ejemplo 1

#### Solvato de 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol metano

### Procedimiento A

Se agregó cloruro de aluminio (2,94 kg, 22 mol) a THF (216 kg) y se agitó hasta que se disolvió. Se agregó (2-(6-(1H-Indol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona (34,75 kg, 64,5 mol) al recipiente lavado con THF (0,5 kg) y los contenidos se enfriaron a 0 °C. Se agregó una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (10 % p/p, 22,6 kg, 59,6 mol) manteniendo la temperatura a menos de 20 °C, seguido de un lavado de línea con THF (0,9 kg). La reacción se agitó durante 30 mins y luego se agregó EtOAc (15,6 kg) seguido por agitación de 1 h. Se agregó una solución de trietanolamina (2,36 kg) en THF (2,1 l) seguida por trietanolamina (36,8 kg) y luego NaOH acuoso (15 % p/p, 121 kg). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso (15 % p/p, 121 kg), se agregó THF (17 kg), y el disolvente se destiló a 104 l a presión atmosférica. Una destilación de volumen constante (104 l) se realizó al agregar MeOH (174 l), y luego se agregó MeOH (193,3 kg). Se agregó clorotrimetilsilano (35,8 kg, 329,5 mol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, y luego se agregó trietilamina (35,8 kg, 353,8 mol) y la cristalización se enfrió a 20 °C, se filtró, se lavó con MeOH (2 x 55 kg) y se secó en el horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (24,80 kg, 81 %).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,43 (br. s., 1H), 11,36 (br. s., 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 4,09 (q, J=5,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,18 (d, J=4,9 Hz, 3H), 2,60 (br. s., 1H), 2,56 - 2,40 (m, 4H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 6H).

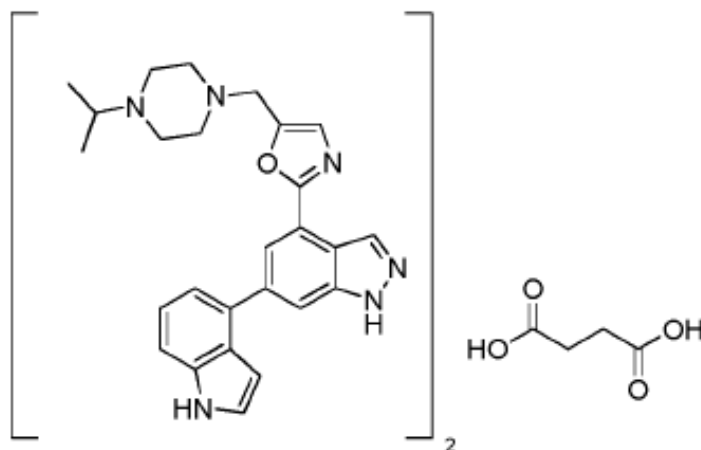
#### Procedimiento B

- 5 Se agregó cloruro de aluminio (4,25 g, 31,8 mmol) a THF (250 ml) y se agitó hasta que se disolvió. Se agregó 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)oxazol-5-il)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona (50 g, 93 mmol) al recipiente lavado con THF (100 ml) y los contenidos se enfriaron a 0-5 °C. Se agregó una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (10 % p/p, 35,6 ml, 85 mmol) manteniendo la temperatura a menos de 20 °C. La reacción se agitó durante 105 mins y luego se agregó EtOAc (25 ml) seguido por agitación de 1 h. Se agregó trietanolamina (50,5 ml) seguida de NaOH acuoso (15 % p/p, 150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso (15 % p/p, 150 ml), y el disolvente se destiló a 150 ml a presión atmosférica. Una destilación de volumen constante (150 ml) se realizó al agregar MeOH (250 ml). En un recipiente separado, se agregó clorotrimetilsilano (59,3 ml, 464 mol) con cautela a MeOH (400 ml). La reacción se calentó a 50-55 °C y la solución de metanol del sustrato se agregó durante aproximadamente 2 h. La reacción se agitó a 55 °C durante 3,25 h y luego se agregó trietilamina (71,2 ml, 511 mmol) manteniendo la temperatura a menos de 60 °C y la cristalización se mantuvo durante 2 h a 50 °C, se enfrió a 20 °C durante 2 h, se mantuvo a 20 °C durante 2 días, se filtró, y se lavó con MeOH (2 x 100 ml) y se secó en el horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (35,4 g, 81 %).

- 20  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,43 (br. s., 1H), 11,36 (br. s., 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 4,09 (q, J=5,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,18 (d, J=4,9 Hz, 3H), 2,60 (br. s., 1H), 2,56 - 2,40 (m, 4H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 6H).

#### Ejemplo 2

Hemi-succinato de 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol



#### Procedimiento A

- 25 Se disolvieron solvato de 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol metanol (729,1 g, 1,54 mol) y ácido succínico (109,6 g, 0,93 mol) en 10 % p/p de agua en DMSO (4,35 l) a 85 °C. La solución se filtró en otro recipiente, la línea se lavó con 10 % p/p de agua caliente en DMSO (725 ml) y la solución se mantuvo a 85 °C. Se agregó agua (725 ml) manteniendo la temperatura a 85 °C, luego los contenidos se enfriaron a 40 °C durante 2 h, y la cristalización se sembró con hemisuccinato de 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol (3,63 g) suspendido en 25 % p/p de agua en DMSO (54 ml), seguido por un lavado de línea de 25 % p/p de agua en DMSO (18,5 ml). La suspensión se envejeció durante 30 mins a 40 °C y luego se agregó agua (1,81 l) durante 1 h, los contenidos se agitaron a 40 °C durante 1 h, luego la cristalización se enfrió a 20 °C durante 1 h, luego se envejeció durante 17 h, se filtró, se lavó con 40 % p/p de agua en DMSO (1,45 l), agua (1,45 l), isopropanol (2 x 1,45 l) y se secó bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (626 g, 81 %).

- 35  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13,43 (1H, br s), 11,36 (1H, s), 10,00 (br. s, 1H) 8,60 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,90-7,92 (1H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,41 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 6,59-6,62 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,40-2,61 (8H, m), 2,38 (2H, s), 1,22 (6H, d, J = 6,5 Hz).

#### Procedimiento B

- 40 Se disolvieron solvato de 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol metanol (10,0 kg, 21,2 mol) y ácido succínico (1,50 kg, 12,7 mol) en DMSO (50 l) a 85 °C. La solución se filtró en otro recipiente, la

línea se lavó con DMSO caliente (10 l) y la solución se mantuvo a 85 °C. Se agregó agua (17 l) manteniendo la temperatura a 82-88 °C, luego los contenidos se enfriaron a 40 °C a 0,2 °C/min, y la cristalización se sembró con hemisuccinato de 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol (50 g) se suspendió en 25 % p/p de agua en DMSO (500 ml), seguido por un lavado de línea de 25 % p/p de agua en DMSO (500 ml). La suspensión se envejeció durante 30 mins luego se agregó agua (30 l) durante 8 h, los contenidos se agitaron durante 1 h, luego la cristalización se enfrió a 20 °C durante 1 h, luego se envejeció durante 14 h, se filtró, se lavó con 40 % p/p de agua en DMSO (40 l), agua (40 l), isopropanol (3 x 60 l) como lavados de suspensión y se secó bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (7,25 kg, 68 %).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,43 (1H, br s), 11,36 (1H, s), 10,00 (br. s, 1H), 8,60 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,90-7,92 (1H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,41 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 6,59-6,62 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,40-2,61 (8H, m), 2,38 (2H, s), 1,22 (6H, d, J = 6,5 Hz).

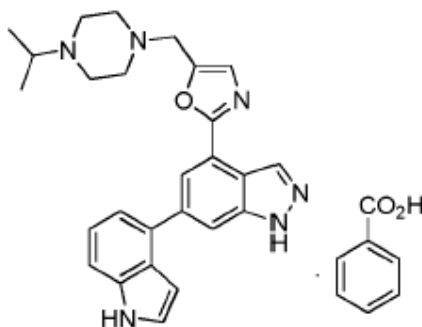
#### Procedimiento C

Se disolvieron solvato de 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol metanol (629,3 g, 1,33 mol) y ácido succínico (94,4 g, 0,80 mol) en DMSO (2,83 l) a 85 °C. La solución se filtró en otro recipiente, se lavó la línea con DMSO caliente (629 ml) y la solución se mantuvo a 85 °C. Se agregó agua (1,132 l) manteniendo la temperatura a 85 °C, luego los contenidos se enfriaron a 70 °C durante 1 h, y la cristalización se sembró con hemisuccinato de 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol (3,147 g) se suspendió en 25 % v/v de agua en DMSO (31,5 ml), seguido por un lavado de línea de 25 % p/p de agua en DMSO (31,5 ml). La suspensión se envejeció durante 120 mins luego se agregó agua (1,573 l) durante 2,5 h, los contenidos se agitaron durante 0,5 h, luego la cristalización se enfrió a 20 °C durante 3 h, luego se envejeció durante 17 h, se filtró, se lavó con 40 % v/v de agua en DMSO (2,52 l), agua (2,52 l), isopropanol (2 x 2,52 l) y se secó bajo vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (501,4 g, 75 %).

<sup>1</sup>H RMN (700MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,43 (1H, br s), 11,36 (1H, s), 10,00 (br. s, 1H), 8,60 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,90-7,92 (1H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,47 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,41 (1H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,3, 1,7 Hz), 6,59-6,62 (1H, m), 3,75 (2H, s), 2,66 (1H, m), 2,40-2,61 (8H, m), 2,38 (2H, s), 1,22 (6H, d, J = 6,5 Hz).

#### Ejemplo 3

##### Benzoato de 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol



Se disolvieron 2-(6-(1H-Indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol (28,55 g, 64,8 mmol) y ácido benzoico (8,326 g, 68,2 mmol) en DMSO (57 ml) y se calentaron a 40 °C antes de agregar isopropanol (57 ml). La cristalización se sembró con benzoato de 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol\* (183,6 mg) y se agitó durante 20 mins, se agregó isopropanol (114 ml), se enfrió a 20 °C y se envejeció durante la noche, luego se filtró, se lavó con isopropanol (171 ml) y se secó bajo vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (25,95 g, 71 %).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13,41 (br. s., 1H), 11,36 (br. s., 1H), 8,60 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,86 (m, 3H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 6,61 (br. s., 1H), 3,74 (s, 2H), 2,63 (sept, J=6,6 Hz, 1H), 2,55 - 2,41 (m, 8H), 0,95 (d, J=6,6 Hz, 6H).

Los datos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se adquirieron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60 utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Kα, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de inicio: 2,0° 2θ, ángulo final: 40,0° 2θ, tamaño de etapa: 0,0167° 2θ, tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó al montar unos pocos miligramos de muestra sobre una oblea de silicio (placa de fondo cero), dando como resultado una fina capa de polvo.

Los datos de XRPD para un polimorfo de benzoato de 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol se muestran en la Figura 1.

Los ángulos XRPD característicos y los espacios d para la forma de estado sólido se resumen en la Tabla 1. Las posiciones de los picos se midieron utilizando el software X'Pert Highscore.

5

Tabla 1

Ángulos de difracción 2θ (°)	Espacios d (Å)
6,7	13,2
8,7	10,1
11,2	7,9
11,6	7,6
12,9	6,9
13,3	6,6
16,2	5,5
17,5	5,1
18,7	4,7
19,8	4,5
20,0	4,4
21,0	4,2
22,0	4,0
22,4	4,0
25,6	3,5

\* La semilla de benzoato de 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il) metil)oxazol se obtuvo en una criba de sal que se realizó de la siguiente manera:

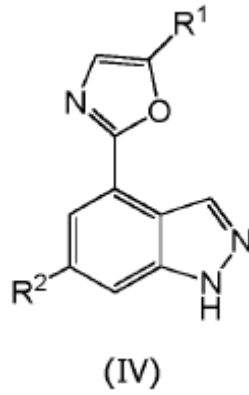
1. Administre 750 µl de disolventes en frascos de HPLC de 2 ml que contenían 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazina-1-il)metil)oxazol (~20 mg)
2. Agregue una cantidad estequiométrica del ácido al frasco
3. Agite las soluciones/suspensiones mientras cicla la temperatura entre 40 °C y 5 °C durante 48 horas
4. Aisle los sólidos cristalinos mediante filtración
5. Las muestras que eran soluciones o productos no cristalinos se sometieron a enfriamiento rápido a -20 °C y luego a evaporación lenta del disolvente a temperatura ambiente.

Específicamente, la semilla de benzoato de 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol se obtuvo al agregar acetonitrilo como disolvente a 2-(6-(1H-indol-4-il)-1H-indazol-4-il)-5-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)oxazol (19 mg) seguido por un equivalente de ácido benzoico en THF (3M).

10

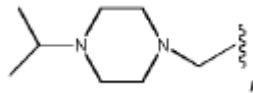
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo



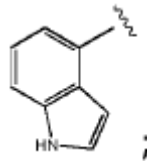
en la que

5 R<sup>1</sup> es



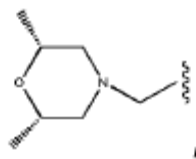
y

R<sup>2</sup> es



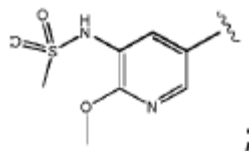
10 o

R<sup>1</sup> es



y

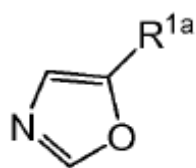
R<sup>2</sup> es



15

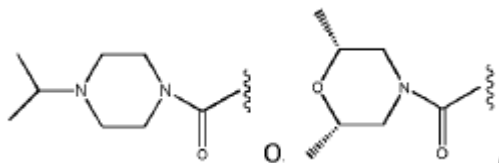
procedimiento que comprende:

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

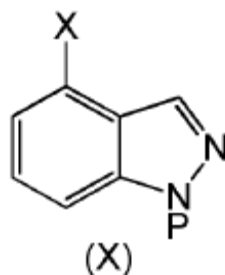


(VII)

en la que R<sup>1a</sup> es



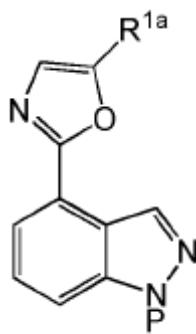
con un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo



(X)

5

en la que X es halógeno y P es un grupo de protección, en presencia de un catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo

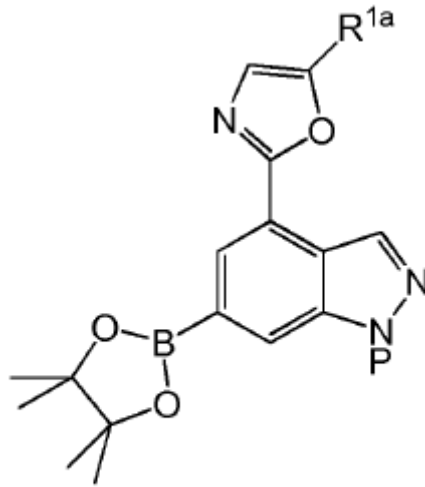


(XI)

en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente,

10 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo con un agente de borilación en presencia de un sistema de catalizador para dar un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo





(XII)

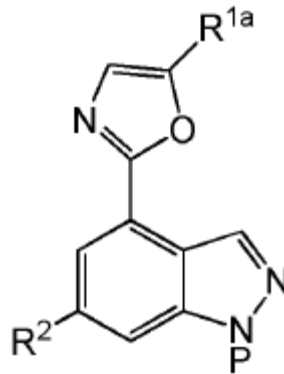
en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente,

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo con un compuesto de fórmula (XIV) o una sal del mismo

5



en la que R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente y X<sup>1</sup> es halógeno, en presencia de un catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo

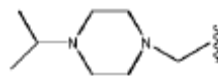


(XIII)

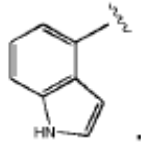
en la que R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup> y P son como se definieron anteriormente, y

10 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo con un agente de reducción seguido por desprotección.

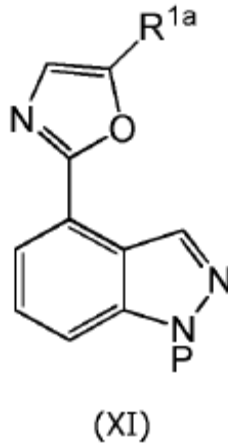
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> es



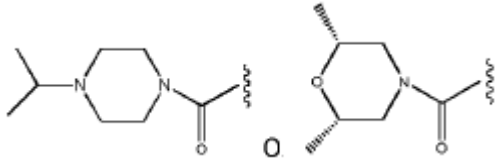
y R<sup>2</sup> es



3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X y X<sup>1</sup> son cada uno independientemente cloro.
4. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo

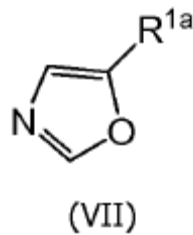


- 5 en la que R<sup>1a</sup> es

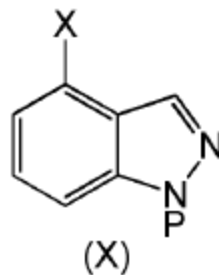


y P es un grupo de protección,

procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo

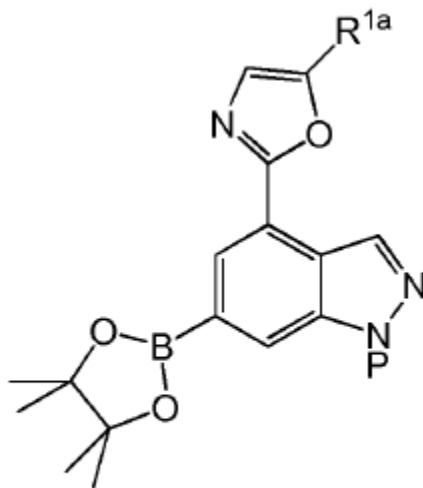


- 10 en la que R<sup>1a</sup> es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (X) o una sal del mismo



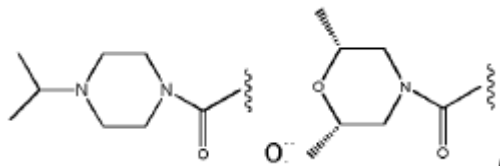
en la que X es halógeno y P es como se definió anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio.

5. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo



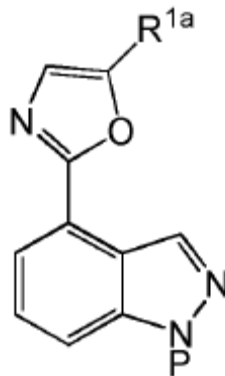
(XII)

en la que R<sup>1a</sup> es



y P es un grupo de protección,

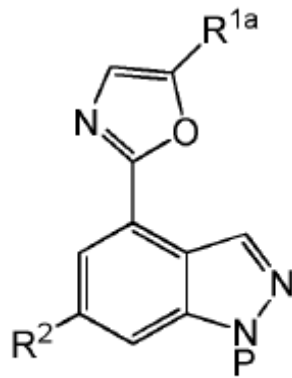
- 5 procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo



(XI)

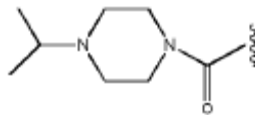
en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente, con un agente de borilación en presencia de un sistema de catalizador.

6. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo

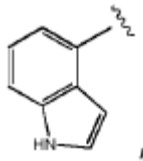


(XIII)

en la que R<sup>1a</sup> es

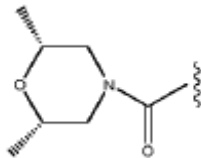


y R<sup>2</sup> es

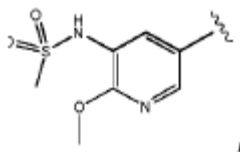


5

o R<sup>1a</sup> es

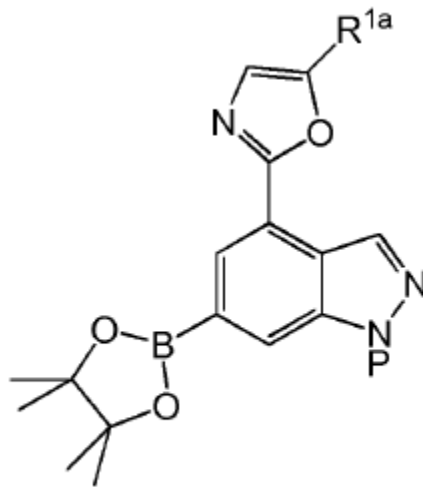


y R<sup>2</sup> es



10 y P es un grupo de protección,

procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo



(XII)

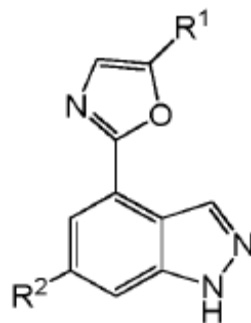
en la que R<sup>1a</sup> y P son como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula (XIV) o una sal del mismo

R<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>

(XIV)

en la que R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente y X<sup>1</sup> es halógeno, en presencia de un catalizador de paladio.

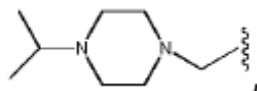
5 7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (IV) y o una sal del mismo



(IV)

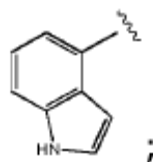
en la que

R<sup>1</sup> es



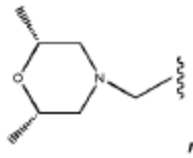
10 y

R<sup>2</sup> es

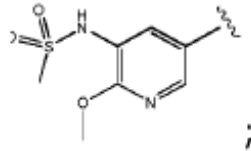


o

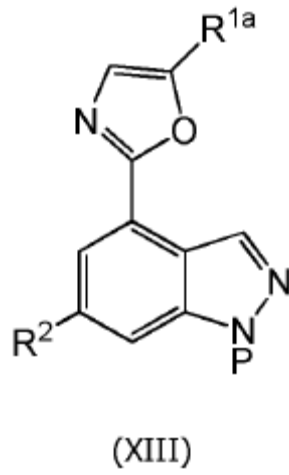
R<sup>1</sup> es



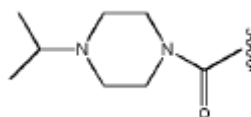
y  
R<sup>2</sup> es



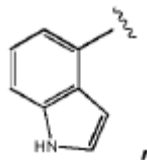
5 procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo



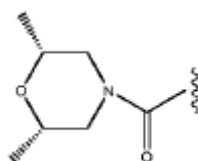
en la que  
R<sup>1a</sup> es



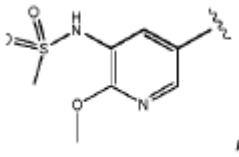
10 y R<sup>2</sup> es



o  
R<sup>1a</sup> es

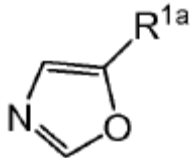


15 y R<sup>2</sup> es



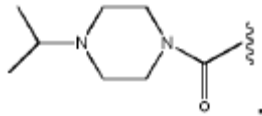
y P es un grupo de protección, con un agente de reducción seguido por desprotección.

8. Un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo

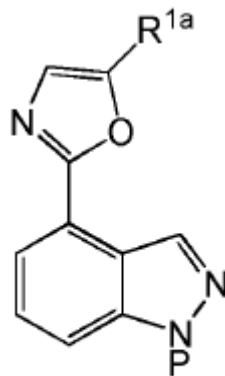


(VII)

5 en la que R<sup>1a</sup> es

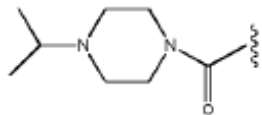


9. Un compuesto de fórmula (XI) o una sal del mismo



(XI)

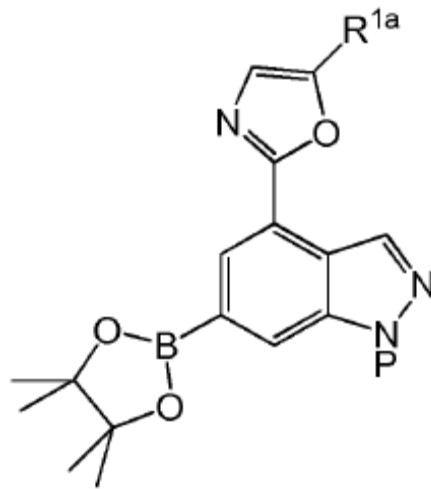
en la que R<sup>1a</sup> es



10

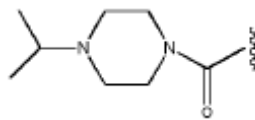
y P es tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

10. Un compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo



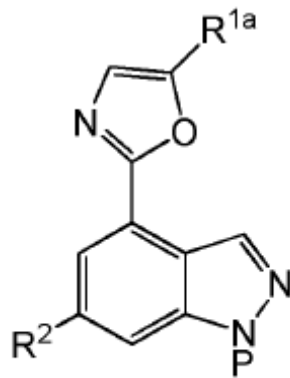
(XII)

en la que R<sup>1a</sup> es



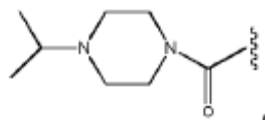
y P es tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

- 5 11. Un compuesto de fórmula (XIII) o una sal del mismo



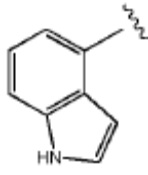
(XIII)

en la que R<sup>1a</sup> es



R<sup>2</sup> es





y P es tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

Fig. 1

