



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2424864 B1**

NORGE

(19) NO
(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)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.03
(86)	Europeisk søknadsnr	10714892.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.04.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.03.07
(30)	Prioritet	2009.04.30, US, 174033 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA ME RS
(73)	Innehaver	Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	HAMBLIN, Julie, Nicole, GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia JONES, Paul, Spencer, c/o GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia KEELING, Suzanne, Elaine, c/o GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia LE, Joelle, GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia MITCHELL, Charlotte, Jane, GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia PARR, Nigel, James, GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Oksazolsubstituerte indazoler som PI3-kinase inhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2008 032 960 VERHEIJEN JEROEN C ET AL: "Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES LNKD-DOI:10.1358/DOF.2007.03206.1107995, vol. 32, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 537-547, XP002503896 ISSN: 0377-8282

Beskrivelse**OPPFINNELSENS OMRÅDE**

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår visse nye forbindelser som er inhibitorer av kinaseaktivitet, fremgangsmåter for deres fremstilling, farmasøytiske preparater omfattende forbindelsene og anvendelse av forbindelsene eller preparatene ved behandling av forskjellige lidelser. Mer spesifikt, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhibitorer av aktiviteten eller funksjonen til fosfoinositid 3'OH kinasefamilien (nedenfor PI3-kinaser), for eksempel PI3K δ , PI3K α , PI3K β og/eller PI3K γ . Forbindelser som er inhibitorer av aktiviteten eller funksjonen til PI3-kinaser kan være anvendelige ved behandling av lidelser så som respiratoriske sykdommer omfattende astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og idiopatisk pulmonal fibrose (IPF); virale infeksjoner omfattende virale luftveisinfeksjoner og viral eksaserbasjon av respiratoriske sykdommer så som astma og COPD; ikke-virale respiratoriske infeksjoner omfattende aspergillose og leishmaniasis; allergiske sykdommer omfattende allergisk rhinitt og atopisk dermatitt; autoimmune sykdommer omfattende revmatoid artritt og multippel sklerose; inflammatoriske lidelser omfattende inflammatorisk tarmsykdom; kardiovaskulære sykdommer omfattende trombose og aterosklerose; hematologisk ondartede sykdommer; neurodegenerative sykdommer; pankreatitt; multiorgansvikt; nyresykdommer; blodplateaggregering; kreft; spermiemotilitet; transplantasjonsavvisning; transplantatavvisning; lungeskader; og smerte omfattende smerte forbundet med revmatoid artritt eller osteoartritt, ryggsmerte, generell inflammatorisk smerte, post hepatisk nevralgi, diabetisk nevropati, inflammatorisk nevropatisk smerte (traume), trigeminusnevralgi og sentral smerte.

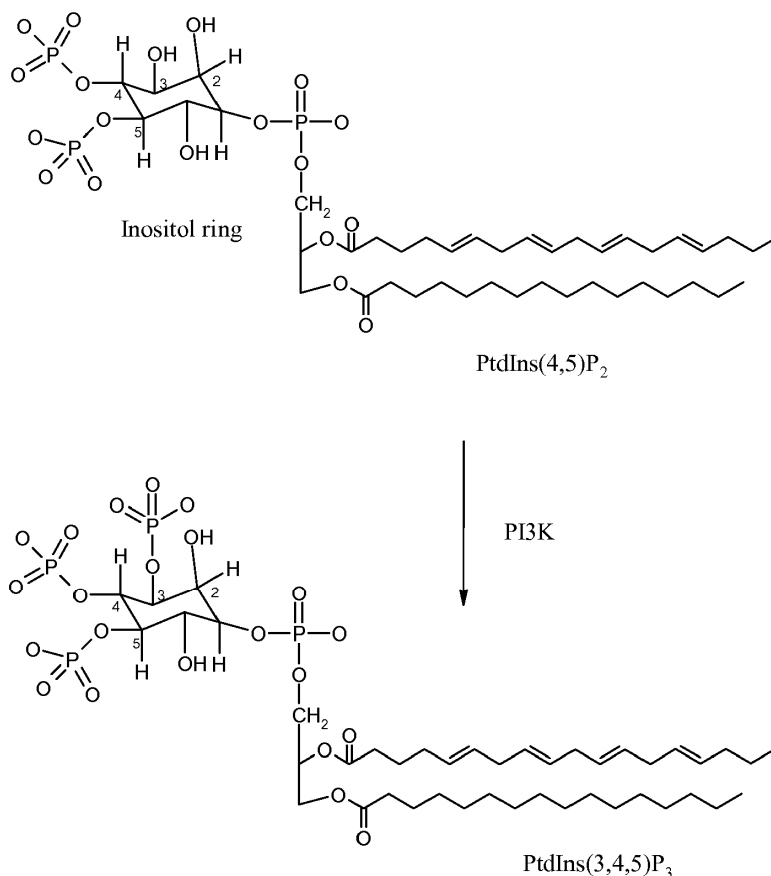
BAKGRUNN FOR OPFFINNELSEN

[0002] Cellulære membraner representerer et stort lager av hjelper-budbringere som kan være engasjert i en rekke signaltransduksjonsbaner. Når det gjelder fungering og regulering av effektorenzymmer i fosfolipidsignaleringsbaner, danner klasse I PI3-kinaser (f.eks. PI3K δ) andre budbringere fra membran-fosfolipidpooler. Klasse I PI3Ks omdanner membranfosfolipidet PI(4,5)P₂ til PI(3,4,5)P₃, som virker som en andre budbringer. PI og PI(4)P er også substrater for PI3K og kan fosforyleres og omdannes til henholdsvis PI3P og PI(3,4)P₂. I tillegg, kan disse fosfoinositider omdannes til andre fosfoinositider ved 5'-spesifikke og 3'-spesifikke fosfataser. Således, vil PI3K enzymatisk aktivitet resultere enten direkte eller indirekte i dannelsen av to 3'-fosfoinositid undertyper som virker som andre budbringere i

intracellulære signaltransduksjonbaner (Trends Biochem. Sci. 22(7) p. 267-72 (1997) by Vanhaesebroeck et al.; Chem. Rev. 101(8) p. 2365-80 (2001) by Leslie et al.; Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17 p. 615-75 (2001) ved Katso et al.; og Cell. Mol. Life Sci. 59(5) p. 761-79 (2002) by Toker). Hittil er åtte pattedyr-PI3Ks identifisert, og er delt opp i tre hovedklasser (I, II og III) på basis av sekvenshomologi, struktur, bindingspartnere, aktiveringsmodus og substratpreferanse. *In vitro*, klasse I PI3Ker kan fosforylere fosfatidylinositol (PI), fosfatidylinositol-4-fosfat (PI4P) og fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat (PI(4,5)P₂) for å produsere henholdsvis fosfatidylinositol-3-fosfat (PI3P), fosfatidylinositol-3,4-bisfosfat (PI(3,4)P₂) og fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfat (PI(3,4,5)P₃). Klasse II PI3Ks kan fosforylere PI og PI4P. Klasse III PI3Ks kan bare fosforylere PI (Vanhaesebroeck et al. (1997), ovenfor; Vanhaesebroeck et al. Exp. Cell Res. 253(1) p. 239-54 (1999); og Leslie et al. (2001), ovenfor).

[0003] Klasse I PI3K er en heterodimer bestående av en p110 katalytisk subenhet og en regulatorisk subenhet og familien er videre delt opp i klasse Ia og klasse Ib enzymer på basis av regulatoriske partnere og reguleringsmekanisme. Klasse Ia enzymer består av tre distinkte katalytiske subenheter (p110α, p110β og p110δ) som dimeriser med fem distinkte regulatoriske subenheter (p85α, p55α, p50α, p85β og p55γ), hvor alle katalytiske subenheter er i stand til å interagere med alle regulatoriske subenheter for å danne en rekke heterodimerer. Klasse Ia PI3K er generelt aktivert som respons på vekstfaktorstimulering av reseptor-tyrosinkinaser, via interaksjon av regulatorisk subenhet SH2 domenene med spesifikk fosfotyrosinrester av de aktiverte reseptor- eller adaptor-proteiner så som IRS-1. Små GTPases (ras som et eksempel) er også involvert i aktivering av PI3K sammen med reseptor-tyrosinkinase aktivering. Både p110α og p110β er konstitutivt uttrykt i alle celletyper, mens p110δ ekspresjon er mer begrenset til leukocytte populasjoner og noen epitelceller. I motsetning, består det eneste Klasse Ib enzymet av en p110γ katalytisk subenhet som interagerer med en p101 regulatorisk subenhet. Videre, er klassen Ib enzymet aktivert som respons på G-protein koblede reseptor (GPCR) systemer og dets ekspresjon synes å være begrenset til leukocytter.

Skjema A: Omdannelse av PI(4,5)P₂ til PI(3,4,5)P₃

[0004]

5 **[0005]** Som illustrert i Skjema A ovenfor, vil fosfoinositid 3-kinaser (PI3Ker) fosforylere hydroksylet i det tredje karbon på inositolringen. Fosforyleringen av fosfoinositider for å danne PtdIns(3,4,5)P₃, PtdIns(3,4)P₂ og PtdIns(3)P, gir andre budbringere for en rekke signaltransduksjonsbaner, omfattende dem som er essensielle for celleproliferasjon, celledifferensiering, cellevkst, cellestørrelse, celle-
 10 overlevelse, apoptose, adhesjon, cellemotilitet, cellemigrering, kjemotaksi, invasjon, cytoskelettomleiring, celleformendringer, vesikkelblære trafikkering og metabolsk bane (Katso *et al.* (2001), ovenfor; og Mol. Med. Today 6(9) p. 347-57 (2000) ved Stein *et al.*).

15 **[0006]** Aktiviteten til PI3-kinaser som er ansvarlig for generering av disse fosforylerte signaleringsprodukter ble opprinnelig identifisert til å være forbundet med virale onkoproteiner og vekstfaktor reseptor-tyrosinkinaser som fosforylerer fosfatidylinositol (PI) og dens fosforylerte derivater i 3'-hydroksyl på inositolringen (Panayotou *et al.* Trends Celler Biol. 2 p. 358-60 (1992)). Imidlertid har nyere
 20 biokjemisk undersøkelser vist at klasse I PI3-kinaser (f.eks. klasse IA isoform PI3Kδ)

er dobbelt-spesifikke kinaseenzymer, som betyr at de fremviser både lipidkinase (fosforylering av fosfoinositider) så vel som proteinkinaseaktivitet, som er blitt vist til å kunne fosforylere andre protein som substrater, omfattende auto-fosforylering som en intramolekylær regulatorisk mekanisme (EMBO J. 18(5) p. 1292-302 (1999) ved Vanhaesebroeck *et al.*). Cellulære prosesser hvor PI3Ks spiller en essensiell rolle omfatter undertrykking av apoptose, reorganisering av aktinskjelettet, hjerte-myocyttevekst, glykogensyntasestimulering ved insulin, TNF α -mediert nøytrofil priming og superoksiddannelse og leukocyttmigrering og adhesjon til endotelceller.

[0007] PI3-kinase aktivering er antatt å være involvert i et stort område av cellulære responser omfattende cellevekst, differensiering og apoptose (Parker, Current Biology 5(6) p. 577-79 (1995); og Yao *et al.* Science 267(5206) p. 2003-06 (1995)). PI3-kinase synes å være involvert i en rekke aspekter av leukocytt-aktivering. En p85-assosiert PI3-kinase er vist å fysisk assosiere med det cytoplasmatiske domenet av CD28, som er en viktig ko-stimulerende molekyl for aktivering av T-celler som respons på antigen (Pagès *et al.* Nature 369 p. 327-29 (1994); og Rudd, Immunity 4 p. 527-34 (1996)). Aktivering av T-celler gjennom CD28 senker terskelen for aktivering ved antigen og øker størrelsen og varigheten av den proliferative respons. Disse effekter er forbundet med økninger i transkripsjonen av flere gener omfattende interleukin-2 (IL2), en viktig T-cellevekstfaktor (Fraser *et al.* Science 251(4991) p. 313-16 (1991)).

[0008] PI3K γ er identifisert som en mediator av G beta-gamma-avhengig regulering av JNK aktivitet, og G beta-gamma er subenheter av heterotrimere G proteiner (Lopez-Ilasaca *et al.* J. Biol. Chem. 273(5) p. 2505-8 (1998)). Nylig, (Laffargue *et al.* Immunity 16(3) p. 441-51 (2002)) er det beskrevet at PI3K γ bringer videre inflammatorisk signaler gjennom forskjellige G(i)-koblede reseptorer og er sentral for mastcellefunksjon, stimuli i sammenheng med leukocytt og immunologi omfattende cytokiner, kjemokiner, adenosiner, antistoffer, integriner, aggregeringsfaktorer, vekstfaktorer, virus eller hormoner for eksempel (J. Cell Sci. 114 (Pt 16) p. 2903-10 (2001) ved Lawlor *et al.*; Laffargue *et al.* (2002), ovenfor; og Curr. Opin Cell Biol. 14(2) p. 203-13 (2002) ved Stephens *et al.*).

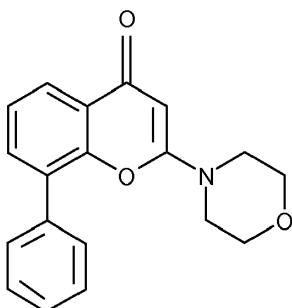
[0009] Spesifikke inhibitorer mot individuelle medlemmer av en familie av enzymer gir uvurderlige verktøy for dechiffreringsfunksjoner for hvert enzym. To forbindelser, LY294002 og wortmannin (nedenfor), er utstrakt anvendt som PI3-kinase inhibitorer. Disse forbindelser er uspesifikk PI3K inhibitorer, da de ikke skjelner mellom de fire

medlemmer av klasse I PI3-kinaser. For eksempel er IC_{50} verdiene for wortmannin mot hver av de forskjellige klasse I PI3-kinaser i området 1-10 nM. Tilsvarende er IC_{50} verdiene for LY294002 mot hver av disse PI3-kinaser ca. 15-20 μ M (Fruman et al. Ann. Rev. Biochem. 67 p. 481-507 (1998)) også 5-10 mikrom på CK2 proteinkinase og

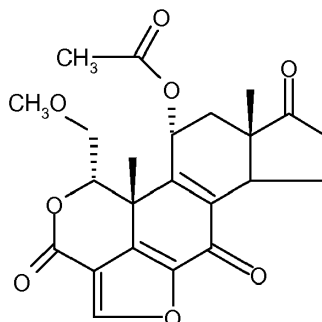
5 noen hemmende aktivitet på fosfolipaser. Wortmannin er en soppmetabolitt som irreversibelt hemmer PI3K aktivitet ved kovalent binding til det katalytiske domenet av dette enzymet. Inhibering av PI3K aktivitet ved wortmannin eliminerer påfølgende cellulær respons på den ekstracellulære faktor. For eksempel responderer nøytrofiler på kjemokinet fMet-Leu-Phe (fMLP) ved stimulering av PI3K og syntetisering av

10 PtdIns (3, 4, 5) P_3 . Denne syntese korrelerer med aktivering av det respiratoriske utbrudd involvert i nøytrofil destruksjon av invaderende mikroorganismer. Behandling av nøytrofiler med wortmannin forhindrer fMLP-fremkalt respiratorisk utbrudds-

15 respons (Thelen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 p. 4960-64 (1994)). Disse forsøk med wortmannin, så vel som annet eksperimentelt bevis, viser faktisk at PI3K aktivitet i celler av hematopoetisk linje, spesielt nøytrofiler, monocytter og andre typer av leukocytter, er involvert i mange av ikke-hukommelse immunresponsene forbundet med akutt og kronisk inflammasjon.



LY294002



WORTMANNIN

20 **[0010]** Basert på undersøkelser ved anvendelse av wortmannin, er der bevis på at PI3-kinasefunksjon også er nødvendig ved noen aspekter av leukocyt signalering gjennom G-protein koblede reseptorer (Thelen *et al.* (1994), ovenfor). Videre er det vist at wortmannin og LY294002 blokkerer nøytrofil migrering og superoksidfrigjøring.

25 **[0011]** Det er nå vel forstått at deregulering av onkogener og tumor suppressor gener bidrar til dannelsen av ondartede tumorer, for eksempel ved øket cellevekst og proliferasjon eller øket celleoverlevelse. Det er også nå kjent at signaleringsbaner mediert av PI3K familien har en sentral rolle i flere celleprosesser omfattende proliferasjon og overlevelse, og deregulering av disse baner er en forårsakende faktor

30 ved et bredt spekter av human kreft og andre sykdommer (Katso et al. Annual Rev.

- Cell Dev. Biol. (2001) 17 p. 615-675 og Foster et al. J. Cell Science (2003) 116(15) p. 3037-3040). PI3K effektorproteiner initierer signaleringsbaner og nettverk ved translokasjon til plasmamembranen gjennom et konserverv Pleckstrin Homology (PH) domene, som spesifikt interagerer med PtdIns(3,4,5)P3 (Vanhaesebroeck et al. Annu. Rev. Biochem. (2001) 70 p. 535-602). Effektorproteiner som signaliserer gjennom PtdIns(3,4,5)P3 og PH domener omfatter serin/treonin (Ser/Thr) kinaser, tyrosinkinaser, Rac eller Arf GEFs (guanin-nukleotid utvekslingsfaktorer) og Arf GAPer (GTPase aktiverende proteiner).
- 10 **[0012]** I B og T-celler har PI3K en viktig rolle gjennom aktivering av Tec familien av proteintyrosinkinaser som omfatter Brutons tyrosinkinase (BTK) i B-celler og interleukin-2-induserbare T-celle kinase (ITK) i T-celler. Ved PI3K aktivering, translokerer BTK eller ITK til plasmamembranen hvor de deretter fosforyleres ved Src kinaser. Ett av hovedmålene for aktivert ITK er fosfolipase C-gamma (PLC γ 1), som
- 15 hydrolyserer PtdIns(4,5)P₂ til Ins(3,4,5)P₃ og initierer en intracellulær økning i kalsiumnivåer og diacylglycerol (DAG) som kan aktivere proteinkinaser C i aktiverte T-celler.
- [0013]** I motsetning til klasse IA p110 α og p110 β , er p110 δ uttrykt på en vevs-begrenset måte. Dens høy ekspresjonsnivå i lymfocytter og lymfoid vev indikerer en rolle i PI3K-mediert signalering i immunsystemet. De p110 δ kinase-døde knock-in mus er også levedyktige og deres fenotype er begrenset til defekter i immunsignalering (Okkenhaug et al. Science (2002) 297 p. 1031-4). Disse transgene mus har gitt innsyn i funksjonen til PI3K δ i B-celle og T-celle signalering. Spesielt, er p110 δ
- 25 nødvendig for PtdIns(3,4,5)P₃ dannelse nedstrøms for CD28 og/eller T-celle reseptor (TCR) signalering. En nøkkeffekt av PI3K signalering nedstrøms for TCR er aktivering av Akt, som fosforylerer anti-apoptotiske faktorer så vel som forskjellige transkripsjonsfaktorer for cytokinproduksjon. Som en konsekvens, har T-celler med inaktiv p110 δ defekter i proliferasjon og Th1 og Th2 cytokinsekresjon. Aktivering av T-celler gjennom CD28 senker terskelen for TCR aktivering ved antigen og øker størrelsen og varighet av den proliferative respons. Disse effekter blir mediert av den PI3K δ -avhengige økning i transkripsjonen av en rekke gener omfattende IL2, en viktig T-cellevekstfaktor.
- 30
- 35 **[0014]** Derfor er PI3K inhibitorer forventet til å gi terapeutisk fordel via dens rolle i modulerende T-celle medierte inflammatoriske responser assosiert med respiratoriske sykdommer så som astma, COPD og cystisk fibrose. I tillegg er det indikasjon om at

T-celle rettede terapier kan tilveiebringe kortikosteroid-skånende egenskaper (Alexander et al. Lancet (1992) 339 p. 324-8), hvilket indikerer at dette kan tilveiebringe en anvendelig terapi enten alene eller i kombinasjon med inhalerte eller orale glukokortikosteroider i respiratoriske sykdommer. En PI3K inhibitor vil også kunne anvendes sammen med andre konvensjonelle terapier så som lengevirkende beta-agonister (LABA) ved astma.

[0015] I vaskulaturen, er PI3Kδ uttrykt ved endotelceller og deltar i nøytrofil trafikkerings ved å modulere den proadhesive tilstand til disse celler som respons på TNFalfa (Puri et al. Blod (2004) 103(9) p. 3448-56.). En rolle for PI3Kδ i TNFalfa-fremkalt signalering av endotelceller er demonstrert ved den farmakologiske inhibering av Akt fosforylering og PDK1 aktivitet. I tillegg, er PI3Kδ implisert i vaskulær permeabilitet og luftveisvevødem gjennom VEGF banen (Lee et al. J. Allergy Clin. Immunol. (2006) 118(2) p. 403-9). Disse observasjoner foreslår ytterligere fordeler for PI3Kδ inhibering i astma ved den samlede reduksjon av leukocyt ekstravasasjon og vaskulær permeabilitet forbundet med astma. I tillegg, er PI3Kδ aktivitet nødvendig for mastcellefunksjon både *in vitro* og *in vivo* (Ali et al. Nature (2004) 431 p. 1007-11); og (Ali et al. J. Immunol. (2008) 180(4) p. 2538-44) foreslår videre at PI3K inhibering bør være av terapeutisk fordel for allergiske indikasjoner slik astma, allergisk rhinitt og atopisk dermatitt.

[0016] Rollen til PI3Kδ i B celleproliferasjon, antistoffsekresjon, B-celle antigen og IL-4 reseptor signalering, B-celle antigenpresenterende funksjon er også veletablert (Okkenhaug et al. (2002), ovenfor; Al-alwan et al. J. Immunol. (2007) 178(4) p. 2328-35; og Bilancio et al. Blod (2006) 107(2) p. 642-50) og indikerer en rolle ved autoimmune sykdommer så som revmatoid artritt eller systemisk lupus erythematosus. Derfor kan PI3K inhibitorer også være fordelaktig for disse indikasjoner.

[0017] Farmakologisk inhibering av PI3Kδ hemmer fMLP-avhengig nøytrofil kjemotaksi på et ICAM belagt agarosematriks integrinavhengig biased system (Sadhu et al., J. Immunol. (2003) 170(5) p. 2647-54.). Inhibering av PI3Kδ regulerer nøytrofil aktivering, adhesjon og migrering uten å påvirke nøytrofil mediert fagocytose og baktericid aktivitet i forhold til Staphylococcus aureus (Sadhu et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. (2003) 308(4) p. 764-9). Totalt indikerer dataene at PI3Kδ inhibering ikke globalt bør inhibere nøytrofile funksjoner som er nødvendige for naturlig immunforsvar. PI3Kδ'er sin rolle i nøytrofiler gir ytterligere spillerom for behandling av

inflammatoriske sykdommer som involverer vevsremodellering så som COPD eller revmatoid artritt.

[0018] I tillegg er det også gode bevis for at klasse Ia PI3K enzymer også bidrar til tumorigenese ved en rekke humane kreftformer, enten direkte eller indirekte (Vivanco og Sawyers, *Nature Reviews Cancer* (2002) 2(7) p. 489-501). For eksempel kan inhibering av PI3Kδ spille en terapeutisk rolle for behandling av ondartede hematologiske lidelser så som akutt myeloid leukemi (Billottet et al. *Onkogen* (2006) 25(50) p. 6648-59). Videre er aktiverende mutasjoner innen p110α (PIK3CA gen) forbundet med forskjellige andre tumorer så som dem i kolon og i brystet og lungene (Samuels et al. *Science* (2004) 304(5670) p. 554).

[0019] Det har også vært vist at PI3K er involvert i etablering av sentral sensibilisering ved smertefulle inflammatoriske tilstander (Pezet et al. *The J. of Neuroscience* (2008) 28 (16) p. 4261-4270).

[0020] En rekke retrovirus og DNA baserte viruser aktiverer PI3K banen som en måte å forhindre vertscelledød på under viral infeksjon og til slutt utnytte vertscellens syntesemaskineri til egen replikasjon (*Virologi* 344(1) p. 131-8 (2006) by Vogt *et al.*; og *Nat. Rev. Microbiol.* 6(4) p. 265-75 (2008) av Buchkovich *et al.*). Derfor kan PI3K inhibitorer ha anti-virale egenskaper i tillegg til mer etablerte onkolytiske og anti-inflammatoriske indikasjoner. Disse antivirale effekter fremkaller interessante muligheter ved viralt fremkalte inflammatoriske eksaserbasjoner. For eksempel er vanlig humant forkjølelses-rhinoviruset (HRV) ansvarlig for mer enn 50% av luftveisinfeksjoner, men hvor komplikasjoner ved disse infeksjoner kan være betydelige i visse populasjoner. Dette er spesielt tilfellet ved respiratoriske sykdommer så som astma eller kronisk obstruksjon pulmonal sykdom (KOLS). Rhinoviral infeksjon av epitelceller fører til en PI3K avhengig cytokin- og kjemokin-sekresjon (*J. Biol. Chem.* (2005) 280(44) p. 36952 by Newcomb *et al.*). Denne inflammatoriske respons korrelerer med forverring av respiratoriske symptomer under infeksjon. Derfor kan PI3K inhibitorer dempe en overdreven immunrespons på et forøvrig godartet virus. Majoriteten av HRV stammer infiserer bronkialepitelceller ved initielt å binde til ICAM-1 reseptoren. HRV-ICAM-1 komplekset blir deretter videre internalisert ved endocytose og det er vist at denne hendelse krever PI3K aktivitet (*J. Immunol.* (2008) 180(2) p. 870-880 by Lau *et al.*). Derfor kan PI3K inhibitorer også blokkere virale infeksjoner ved å hemme viral inntreden i vertsceller.

- [0021]** PI3K inhibitorer kan være anvendelige ved reduksjon av andre typer av respiratoriske infeksjoner omfattende soppinfeksjonen aspergillose (Mucosal Immunol. (2010) 3(2) p. 193-205 av Bonifazi *et al.*). I tillegg er PI3K δ deficiente mus mer resistente mot infeksjoner med protozoparasitten Leishmaniasis major (J. Immunol. (2009) 183(3) p. 1921-1933 av Liu *et al.*). Antatt med effekter på virale infeksjoner, indikerer disse rapporter at PI3K inhibitorer kan være anvendelige for behandling av en rekke infeksjoner.
- [0022]** PI3K inhibering er også vist å fremme regulatorisk T-celle differensiering (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2008) 105(22) p. 7797-7802 av Sauer *et al.*) hvilket indikerer at PI3K inhibitorer kan tjene terapeutiske formål i auto-immune eller allergiske indikasjoner ved å fremkalle immunotoleranse mot selv-antigen eller allergen. Nylig har også PI3K δ isoformen blitt forbundet med røykefremkalt glukokortikoid insensitivitet (Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2009) 179(7) p. 542-548 av Marwick *et al.*). Denne observasjon indikerer at COPD pasienter, som på annen måte responderer dårlig på kortikosteroider, kan ha fordel av kombinasjonen av en PI3K inhibitor med et kortikosteroid.
- [0023]** PI3K har også vært involvert i andre respiratorisk tilstander så som idiopatisk pulmonal fibrose (IPF). IPF er en fibrotisk sykdom med progressiv nedgang i lungefunksjon og øket dødelighet på grunn av respiratorisk svikt. Ved IPF blir sirkulerende fibrocytter ledet til lungene via kjemokinreseptoren CXCR4. PI3K er nødvendig for både signalering og ekspresjon av CXCR4 (Int. J. Biochem. og Celler Biol. (2009) 41 p. 1708-1718 av Mehrad *et al.*). Ved redusering av CXCR4 ekspresjon og blokkering av dens effektorfunksjon, bør derfor en PI3K inhibitor inhibere rekrutteringen av fibrocytter til lungene, og følgelig nedsette den fibrotiske prosess som ligger bak IPF, en sykdom med et høyt udekket behov.
- [0024]** Forsøk er gjort for å fremstille forbindelser som inhiberer PI3-kinaseaktivitet og flere slike forbindelser er beskrevet på området. Imidlertid, i betraktning av antallet patologisk responser som blir mediert av PI3-kinaser, er det fortsatt et kontinuerlig behov for inhibitorer av PI3-kinase som kan anvendes ved behandling av en rekke tilstander.
- [0025]** De foreliggende oppfinnere har oppdaget nye forbindelser som er inhibitorer av kinaseaktivitet, spesielt PI3-kinaseaktivitet. Forbindelser som er PI3-kinase

inhibitorer kan være anvendelige ved behandling av lidelser forbundet med upassende kinaseaktivitet, spesielt upassende PI3-kinaseaktivitet, for eksempel ved behandling og forebygging av lidelser mediert av PI3-kinase mekanismer. Slike lidelser omfatter respiratoriske sykdommer omfattende astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og idiopatisk pulmonal fibrose (IPF); virale infeksjoner omfattende virale luftveis- infeksjoner og viral eksaserbasjon av respiratoriske sykdommer så som astma og COPD; ikke-virale respiratoriske infeksjoner omfattende aspergillose og leishmaniasis; allergiske sykdommer omfattende allergisk rhinitt og atopisk dermatitt; autoimmune sykdommer omfattende revmatoid artritt og multippel sklerose; inflammatoriske lidelser omfattende inflammatorisk tarmsykdom; kardiovaskulære sykdommer omfattende trombose og aterosklerose; hematologiske ondartede sykdommer; neurodegenerative sykdommer; pankreatitt; multiorgansvikt; nyresykdommer; blodplateaggregering; kreft; spermiemotilitet; transplantasjonsavvisning; transplantatavvisning; lungeskader; og smerte omfattende smerte forbundet med revmatoid artritt eller osteoartritt, ryggsmerte, generell inflammatorisk smerte, post hepatisk nevralgi, diabetisk nevropati, inflammatorisk nevropatisk smerte (traume), trigeminusnevralgi og sentral smerte.

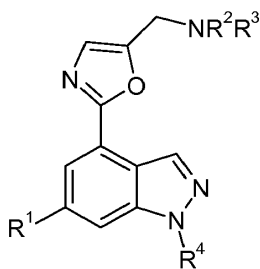
[0026] I én utførelsesform kan forbindelser ifølge oppfinnelsen vise selektivitet for PI3-kinaser i forhold til andre kinaser.

[0027] I en annen utførelsesform kan forbindelser ifølge oppfinnelsen være kraftige inhibitorer av PI3Kδ.

[0028] I en ytterligere utførelsesform kan forbindelser ifølge oppfinnelsen vise selektivitet for PI3Kδ i forhold til andre PI3-kinaser.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0029] Oppfinnelsen angår visse nye forbindelser. Spesifikt angår oppfinnelsen forbindelser med formel (I)



(I)

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert nedenfor og salter derav.

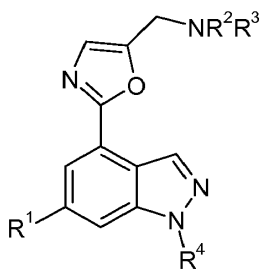
[0030] Forbindelsene er inhibitorer av kinaseaktivitet, spesielt PI3-kinaseaktivitet.

5 Forbindelser som er PI3-kinaseinhibitorer kan være anvendelige ved behandling av lidelser forbundet med upassende PI3-kinaseaktivitet, så som astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Følgelig angår oppfinnelsen videre farmasøytiske preparater omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Oppfinnelsen angår derfor videre metoder for å hemme PI3-kinaseaktivitet
10 og behandling av lidelser forbundet dermed ved anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Oppfinnelsen angår videre fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

15

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0031] I én utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser med formel (I)



(I)

hvor

20 R^1 er 9- eller 10-leddet bicyklisk heteroaryl hvor det 9- eller 10-leddede bicykliske heteroaryl inneholder fra ett til tre heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen og nitrogen og er eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, halogen, -CN eller - $NHSO_2R^5$, eller
pyridinyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl, - OR^6 , halogen og - $NHSO_2R^7$;
25

R^2 og R^3 er sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, sammenkoblet til å danne et 6- eller 7-leddet heterocyklyl hvor det 6- eller 7-leddede heterocyklyl eventuelt inneholder et oksygenatom eller et ytterligere nitrogenatom og er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl;

5 R^4 er hydrogen eller metyl;

R^6 er hydrogen eller C_{1-4} alkyl; og

R^5 og R^7 er hver uavhengig C_{1-6} alkyl eller fenyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra halogen;

og salter derav (nedenfor "forbindelser ifølge oppfinnelsen").

10

[0032] I én utførelsesform, er R^1 9-leddet bicyklisk heteroaryl hvor det 9-leddede bicykliske heteroaryl inneholder én eller to nitrogenatomer eller pyridinyl som eventuelt er substituert med én eller to substituenten, uavhengig valgt fra $-OR^6$ og $-NHSO_2R^7$. I en annen utførelsesform, er R^1 lik 9- eller 10-leddet bicyklisk heteroaryl hvor det 9- eller 10-leddede bicykliske heteroaryl inneholder fra ett til tre heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen og nitrogen, og er eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, halogen, $-CN$ eller $-NHSO_2R^5$. I en annen utførelsesform, er R^1 lik 9- eller 10-leddet bicyklisk heteroaryl hvor det 9- eller 10-leddede bicykliske heteroaryl inneholder ett eller to nitrogenatomer og er eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl eller halogen. I en annen utførelsesform, er R^1 lik 9-leddet bicyklisk heteroaryl hvor det 9-leddede bicykliske heteroaryl inneholder ett eller to nitrogenatomer. I en annen utførelsesform, er R^1 lik indolyl, for eksempel 1H-indol-4-yl. I en annen utførelsesform, er R^1 lik pyridinyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl, $-OR^6$, halogen og $-NHSO_2R^7$. I en annen utførelsesform, er R^1 lik pyridinyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra $-OR^6$ og $-NHSO_2R^7$. I en ytterligere utførelsesform, er R^1 lik pyridinyl substituert med $-OR^6$ og $-NHSO_2R^7$.

15

20

25

30

35

[0033] I én utførelsesform er R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl eventuelt inneholder et oksygenatom eller et ytterligere nitrogenatom og er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl. I en annen utførelsesform er R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl eventuelt inneholder et oksygenatom eller et ytterligere nitrogenatom og er substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-4} alkyl, for eksempel metyl. I en annen utførelsesform er R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er

bundet til, sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et oksygenatom og er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-4} alkyl, for eksempel metyl. I en annen utførelsesform er R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et oksygenatom og er substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl. I en annen utførelsesform er R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et ytterligere nitrogenatom og er eventuelt substituert med C_{1-4} alkyl, for eksempel isopropyl. I en ytterligere utførelsesform er R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet, sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et ytterligere nitrogenatom og er substituert med C_{1-4} alkyl, for eksempel isopropyl.

15

[0034] I én utførelsesform, er R^4 hydrogen.

[0035] I én utførelsesform, er R^5 C_{1-4} alkyl så som metyl.

20

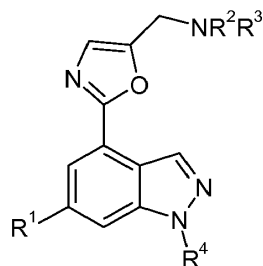
[0036] I én utførelsesform, er R^6 C_{1-4} alkyl så som metyl.

[0037] I én utførelsesform er R^7 C_{1-6} alkyl. I en annen utførelsesform er R^7 C_{1-4} alkyl så som metyl. I en ytterligere utførelsesform er R^7 fenyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra halogen, for eksempel fluor.

25

[0038] Det skal forstås at foreliggende oppfinnelse dekker alle kombinasjoner av substituentgrupper beskrevet ovenfor.

[0039] I én utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser med formel (IA)



30

(IA)

hvor

R^1 er pyridinyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra -
OR⁶ og -NHSO₂R⁷;

R^2 og R^3 er sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, sammenkoblet til å
danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et

5 oksygenatom og er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt
fra C₁₋₄alkyl;

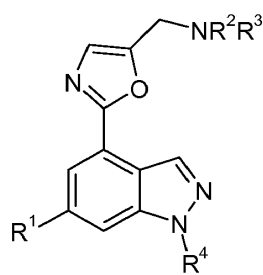
R^4 er hydrogen;

R^6 er C₁₋₄alkyl; og

R^7 er C₁₋₄alkyl;

10 og salter derav.

[0040] I en ytterligere utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser med formel
(IB)



(IA)

15 hvor

R^1 er indolyl;

R^2 og R^3 er sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, sammenkoblet til å
danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et
ytterligere nitrogenatom og er eventuelt substituert med C₁₋₄alkyl; og

20 R^4 er hydrogen;

og salter derav.

[0041] Forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter forbindelsene i eksempler 1 til 9 og
salter derav.

25

[0042] I én utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:

N-[5-[4-(5-{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-
6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;

N-[5-[4-(5-{(4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-
2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;

30

N -[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2,4-difluorbensensulfonamid;
 2,4-difluor- N -[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]bensensulfonamid;
 5 4-((5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-6-(1*H*-indol-4-yl)-1*H*-indazol;
 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol;
 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-[5-(4-morfolinylmetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1*H*-indazol;
 10 N -[5-[4-(5-{[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-[5-(1-piperazinylmetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1*H*-indazol;
 eller et salt derav.

15 **[0043]** I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:
 N -[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
 N -[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
 20 N -[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2,4-difluorbensensulfonamid;
 2,4-difluor- N -[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]bensensulfonamid;
 4-((5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-6-(1*H*-indol-4-yl)-1*H*-indazol;
 25 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol;
 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-[5-(4-morfolinylmetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1*H*-indazol;
 eller et salt derav.

30 **[0044]** I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:
 N -[5-[4-(5-{[2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
 eller et salt derav.

35 **[0045]** I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:

N-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
eller et salt derav.

5 **[0046]** I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:

N-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat.

[0047] I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:

10 *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid.

[0048] I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:

15 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol;
eller et salt derav.

[0049] I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:

20 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol hydroklorid.

[0050] I en ytterligere utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen:

25 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol.

Betegnelser og definisjoner

30 **[0051]** "**Alkyl**" angir en mettet hydrokarbonkjede som har det spesifiserte antall medlemsatomer. For eksempel angir C₁₋₆alkyl en alkylgruppe som har fra 1 til 6 medlemsatomer, for eksempel 1 til 4 medlemsatomer. Alkylgrupper kan være lineære eller forgrenede. Representative forgrenede alkylgrupper har en, to eller tre grener. Alkyl omfatter metyl, etyl, propyl (n-propyl og isopropyl), butyl (n-butyl, isobutyl og t-butyl), pentyl (n-pentyl, isopentyl og neopentyl) og heksyl.

35 **[0052]** "**Cykloalkyl**" angir en mettet hydrokarbonring som har det spesifiserte antall medlemsatomer. Cykloalkylgrupper er monocykliske ringsystemer. C₃₋₆cykloalkyl angir for eksempel en cykloalkylgruppe som har fra 3 til 6 medlemsatomer. I én utførelsesform, har cykloalkylgruppene 3 eller 4 medlemsatomer. I en ytterligere

utførelsesform, har cykloalkylgruppene 5 eller 6 medlemsatomer. Cykloalkyl omfatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl og cykloheksyl.

5 **[0053] "Enantiomert anrikt"** angir produkter hvis enantiomere overskudd av er større enn null. For eksempel angir enantiomert anrikt produkter hvis enantiomere overskudd er større enn 50% ee, større enn 75% ee og større enn 90% ee.

10 **[0054] "Enantiomert overskudd av"** eller **"ee"** er overskudd av én enantiomer i forhold til den andre uttrykt som en prosentdel. Som et resultat, siden begge enantiomerer er til stede i lik mengder i en racemisk blanding, er det enantiomere overskudd lik null (0% ee). Imidlertid, hvis én enantiomer ble anrikt slik at den utgjør 95% av produktet, da vil det enantiomere overskudd være 90% ee (mengden av anrikt enantiomer, 95%, minus mengden av den andre enantiomer, 5%).

15 **[0055] "Enantiomert ren"** angir produkter hvis enantiomere overskudd er 99% ee eller større.

20 **[0056] "Halveringstid"** (eller "halveringstider") angir tiden som er nødvendig for at halvparten av en mengde av en substans skal omdannes til en annen kjemisk distinkt art *in vitro* eller *in vivo*.

[0057] "Halogen" angir halogenresten fluor, klor, brom eller jod.

25 **[0058] "Heteroaryl"** angir, hvis ikke definert på annen måte, en aromatisk gruppe inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer som medlemsatomer. Heteroarylgrupper inneholdende mer enn ett heteroatom kan inneholde forskjellig heteroatomer. Heteroarylgrupper kan eventuelt være substituert som definert her. Heteroarylgruppene her er kondensert bicykliske ringsystemer. De bicykliske heteroarylringer har 9 eller 10 medlemsatomer. Bicyklisk heteroaryl omfatter indolyl, 30 isoindolyl, indolizinyll, benzofuranyl, isobenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, kinolyl, isokinolinyl, kinoksalinyl, kinazolinyl, cinnolinyl, benzopyranyl, benzoksazolyl, furopyridinyl og naftridinyl.

35 **[0059] "Heteroatom"** angir et nitrogen-, svovel- eller oksygenatom.

[0060] "Heterocyklyl", hvis ikke definert på annen måte, angir en mettet eller

umettet ring inneholdende 1 eller 2 heteroatomer som medlemsatomer i ringen. Imidlertid er heterocyklylringer ikke aromatiske. I visse utførelsesformer er heterocyklyl mettet. I andre utførelsesformer er heterocyklyl umettet, men ikke aromatisk. Heterocyklylgrupper inneholdende mer enn ett heteroatom kan inneholde
 5 forskjellig heteroatomer. Heterocyklylgrupper kan eventuelt være substituert med én eller flere substituenten som definert her. Heterocyklylgruppene her er monocykliske ringsystemer som har 6 eller 7 medlemsatomer. Monocyklisk heterocyklyl omfatter piperidiny, piperaziny, morfoliny og heksahydro-1,4-oksazepiny.

10 **[0061] "Medlemsatomer"** angir det atom eller de atomer som danner en kjede eller ring. Hvor mer enn ett medlemsatom er til stede i en kjede og innen en ring, er hvert medlemsatom kovalent bundet til et i nabostilling medlemsatom i kjeden eller ringen. Atomer som utgjør en substituentgruppe på en kjede eller ring er ikke medlemsatomer i kjeden eller ringen.

15 **[0062] "Eventuelt substituert"** indikerer at en gruppe, så som heteroaryl, kan være usubstituert eller substituert med én eller flere substituenten som definert her.

20 **[0063] "Substituert"** med hensvisning til en gruppe, indikerer at et hydrogenatom bundet til et medlemsatom innen en gruppe blir erstattet. Det skal forstås at betegnelsen "substituert" omfatter den underforståtte betingelse at en slik substitusjon kan være i henhold til den tillatte valens av det substituerte atom, og at substituenten og substitusjonen resulterer i en stabil forbindelse (dvs. én som ikke spontant gjennomgår transformasjon så som ved omleiring, cyclisering eller
 25 eliminering). I visse utførelsesformer, kan et enkelt atom være substituert med mer enn én substituent så lenge en slik substitusjon er i henhold til den tillatte valens av atomet. Egnede substituenten er definert her for hver substituerte eller eventuelt substituerte gruppe.

30 **[0064] "Farmasøytisk akseptable"** angir de forbindelser, salter, materialer, preparater og doseformer som er, innenfor omfanget av sunn medisinsk bedømmelse, egnet for anvendelse i kontakt med vevet til mennesker og dyr uten for høy toksisitet, irritasjon eller annet problem eller komplikasjon, som er i samsvar med et rimelig nytte/risikoforhold.

35 **[0065]** Som anvendt her, er symbolene og vedtatte former anvendt i disse fremgangsmåter, skjemaer og eksempler i overensstemmelse med dem anvendt i den

vitenskapelig samtidislitteraturen, for eksempel the *Journal of the American Chemical Society* eller the *Journal of Biological Chemistry*. Standard enkelt-bokstav eller tre-bokstav forkortelser blir generelt anvendt for å angi aminosyrerester, som er antatt å være i L-konfigurasjonen hvis ikke angitt på annen måte. Hvis ikke angitt på annen måte, ble alle utgangsmaterialer oppnådd fra kommersielle leverandører og ble anvendt uten ytterligere rensing. Spesifikt kan de følgende forkortelser anvendes i eksemplene og gjennom hele beskrivelsen:

DCM Diklormetan

DMF Dimetylformamid

10 DMPU 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon

DMSO Dimetylsulfoksid

EtOAc Etylacetat

g Gram

h time(r)

15 HPLC Høytytelsesvæskechromatografi

LCMS Væskechromatografi-massespektroskopi

L Liter

M Molar

MDAP Masserettet automatisert preparativ HPLC

20 Me Metyl

MeCN Acetonitril

MeOH Metanol

mg Milligram

minutter Minutter

25 ml Milliliter

mmol Millimol

Rt Retensjonstid

RT Romtemperatur

SCX Sterk kationbytter

30 SPE Fastfase-ekstraksjon

TFA Trifluoreddiksyre

THF Tetrahydrofuran

UPLC Ultra-høytytelsesvæskechromatografi

UV Ultrafiolett

35

[0066] Alle referanser til saltvann er til en mettet, vandig løsning av NaCl.

[0067] Omfattet innenfor omfanget av "forbindelsene ifølge oppfinnelsen" er alle solvater (omfattende hydrater), komplekser, polymorfer, prodruger, radioaktivt merkede derivater, stereoisomerer og optiske isomerer av forbindelsene med formel (I) og salter derav.

[0068] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan eksistere i fast eller flytende form. I den faste formen kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen eksistere i krystallinsk eller ikke-krystallinsk form eller som en blanding derav. For forbindelser ifølge oppfinnelsen som er i krystallinsk form, vil fagfolk forstå at farmasøytisk akseptable solvater kan dannes hvor løsningsmiddel molekyler blir innført i det krystallinske gitter under krystallisering. Solvater kan involvere ikke-vandige løsningsmidler så som etanol, isopropanol, DMSO, eddiksyre, etanolamin og EtOAc eller de kan involvere vann som løsningsmidlet som blir innført i det krystallinske gitter. Solvater hvor vann er løsningsmidlet som blir innført i det krystallinske gitter omtales typisk som "hydrater". Hydrater omfatter støkiometriske hydrater så vel som preparater inneholdende variable mengder av vann. Oppfinnelsen omfatter alle slike solvater.

[0069] Fagfolk vil videre forstå at visse forbindelser ifølge oppfinnelsen som eksisterer i krystallinsk form omfattende de forskjellige solvater derav, kan vise polymorfisme (dvs. evnen til å forekomme i forskjellige krystallinske strukturer). Disse forskjellige krystallinske former er typisk kjent som "polymorfer". Oppfinnelsen omfatter alle slik polymorfer. Polymorfer har samme kjemiske sammensetning, men avviker i pakking, geometrisk arrangement og andre beskrivende egenskaper for den krystallinske faste tilstand. Polymorfer kan derfor ha forskjellige fysiske egenskaper så som form, densitet, hardhet, deformerbarhet, stabilitet og oppløsningsegenskaper. Polymorfer viser typisk forskjellige smeltepunkter, IR spektra og røntgenpulverdiffraksjonsmønstre som kan anvendes for identifikasjon. Fagfolk vil forstå at forskjellig polymorfer kan produseres ved for eksempel å forandre eller regulere reaksjonsbetingelsene eller reagensene som anvendes for å fremstille forbindelsen. For eksempel kan endringer i temperatur, trykk eller løsningsmiddel resultere i polymorfer. I tillegg kan én polymorf spontant omdannes til en annen polymorf under visse betingelser.

[0070] I ett aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse *N*-[5-[4-(5-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et salt derav i krystallinsk form.

[0071] I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid i krystallinsk form.

5

[0072] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse krystallinsk *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid kjennetegnet ved at det tilveiebringer et XRPD (røntgenpulverdiffraksjon) mønster som har topper (°2θ) ved ca. 4,5, ca. 11,7 og/eller ca. 12,9.

10

[0073] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse krystallinsk *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid kjennetegnet ved at det tilveiebringer et XRPD mønster omfattende topper som hovedsakelig er som angitt i Tabell 2.

15

[0074] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse krystallinsk *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid kjennetegnet ved at det tilveiebringer et XRPD mønster som hovedsakelig er i henhold til Figur 2.

20

[0075] I et ytterligere aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et salt derav i krystallinsk form.

25

[0076] I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid i krystallinsk form.

30

[0077] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse krystallinsk 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid kjennetegnet ved at det tilveiebringer et XRPD (røntgenpulverdiffraksjon) mønster som har topper (°2θ) ved ca. 5,2, ca. 10,3 og/eller ca. 12,8.

35

[0078] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse krystallinsk

6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid kjennetegnet ved at det tilveiebringer et XRPD mønster omfattende topper hovedsakelig som angitt i Tabell 1.

5 **[0079]** I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse krystallinsk 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol hydroklorid kjennetegnet ved at det tilveiebringer et XRPD mønster hovedsakelig i henhold til Figur 1.

10 **[0080]** Når det er angitt her at det er en topp i et XRPD mønster ved en gitt verdi, er det typisk ment at toppen er innenfor $\pm 0,2$ av den anførte verdi.

[0081] Oppfinnelsen omfatter også isotopisk merkede forbindelser som er identiske med forbindelsene med formel (I) og salter derav, bortsett fra det faktum at ett eller flere atomer blir erstattet med et atom som har en atommasse eller massetall forskjellig fra atommassen eller massetallet som vanligvis blir funnet i naturen. Eksempler på isotoper som kan innføres i forbindelsene ifølge oppfinnelsen omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen og fluor, så som ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C og ^{18}F .

20 **[0082]** Forbindelsene i henhold til formel (I) kan inneholde ett eller flere asymmetriske centre (også omtalt som et chiralt senter) og kan derfor eksistere som individuelle enantiomerer, diastereomerer eller andre stereoisomere former eller som blandinger derav. Chirale sentere, så som chirale karbonatomer, kan også være til stede i en substituent så som en alkylgruppe. Der hvor stereokjemien til et chiralt senter til stede i formel (I) eller i hvilken som helst kjemisk struktur illustrert her ikke er spesifisert, skal strukturen omfatte hvilken som helst stereoisomer og alle blandinger derav. Således kan forbindelser med formel (I) inneholdende ett eller flere chirale sentre anvendes som racemiske blandinger, enantiomere anrikede blandinger eller som enantiomere rene individuelle stereoisomerer.

35 **[0083]** Individuelle stereoisomerer av en forbindelse med formel (I) som inneholder ett eller flere asymmetriske centre kan spaltes ved metoder kjent for fagfolk på området. For eksempel kan spaltning utføres (1) ved dannelselse av diastereoisomere salter, komplekser eller andre derivater; (2) ved selektiv omsetning med et stereoisomer-spesifikt reagens, for eksempel ved enzymatisk oksidasjon eller reduksjon; eller (3) ved gass-væske- eller væske-kromatografi i et chiralt miljø, for

eksempel på en chiral bærer så som silika med en bundet chiral ligand eller i nærvær av et chiralt løsningsmiddel. Fagfolk vil forstå at der de ønskede stereoisomer blir omdannet til en annen kjemisk entitet ved én av separasjonsprosedyrene beskrevet ovenfor, er et ytterligere trinn nødvendig for å frigjøre den ønskede form. Alternativt kan spesifikke stereoisomerer syntetiseres ved asymmetrisk syntese ved anvendelse av optisk aktive reagenser, substrater, katalysatorer eller løsningsmidler eller ved omdannelse av én enantiomer til den andre ved asymmetrisk transformasjon.

[0084] Forbindelsene i henhold til formel (I) kan også inneholde sentre med geometrisk asymmetri. Hvor stereokjemien til et senter med geometrisk asymmetri til stede i formel (I) eller i hvilken som helst kjemisk struktur illustrert her ikke er spesifisert, skal strukturen omfatte den trans-geometriske isomer, den cis-geometriske isomer og alle blandinger derav. Likeledes er alle tautomere former også omfattet i formel (I) enten slike tautomerer eksisterer i likevekt eller i hovedsakelig én form.

[0085] Det skal forstås at referansene her til forbindelser med formel (I) og salter derav dekker forbindelsene med formel (I) som frie syrer eller frie baser eller som salter derav, for eksempel som farmasøytisk akseptable salter derav. Således, i én utførelsesform, angår oppfinnelsen forbindelser med formel (I) som den frie syren eller frie basen. I en annen utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser med formel (I) og salter derav. I en ytterligere utførelsesform angår oppfinnelsen forbindelser med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav.

[0086] Fagfolk vil forstå at farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene i henhold til formel (I) kan fremstilles. I visse utførelsesformer ifølge oppfinnelsen kan farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene i henhold til formel (I) være foretrukket fremfor den respektive frie base eller frie syre fordi slike salter kan gi større stabilitet eller oppløselighet til molekylet, og forenkler derved formulering til en doseform. Følgelig angår oppfinnelsen videre forbindelser med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav.

[0087] Som anvendt her angir betegnelsen "farmasøytisk akseptable salter" salter som beholder den ønskede biologisk aktivitet til den tilsiktede forbindelsen og som viser minimale uønskede toksikologiske effekter. Disse farmasøytisk akseptable salter kan fremstilles *in situ* under den endelige isolering og rensning av forbindelsen eller ved separat omsetning av henholdsvis den rensede forbindelse i dens frie syre- eller

frie base-form, eller et ikke-farmasøytisk akseptabelt salt med en egnet base eller syre.

- [0088]** Salter og solvater som har ikke-farmasøytisk akseptable motiver eller assosiert løsningsmidler er innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse, for eksempel for anvendelse som mellomprodukter for fremstilling av andre forbindelser med formel (I) og deres farmasøytisk akseptable salter. Således omfatter én utførelsesform av oppfinnelsen forbindelser med formel (I) og salter derav.
- [0089]** I visse utførelsesformer, kan forbindelser med formel (I) inneholde en sur funksjonell gruppe. Egnede farmasøytisk akseptable salter omfatter salter av slik sur funksjonelle grupper. Representative salter omfatter farmasøytisk akseptable metallsalter så som natrium, kalium, litium, kalsium, magnesium, aluminium og sink salter; karbonater og bikarbonater av et farmasøytisk akseptabelt metallkation så som natrium, kalium, litium, kalsium, magnesium, aluminium og sink; farmasøytisk akseptable organiske primære, sekundære og tertiære aminer omfattende alifatiske aminer, aromatiske aminer, alifatiske diaminer og hydroksyalkylaminer så som metylamin, etylamin, 2-hydroksyetylamin, dietylamin, TEA, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin og cykloheksylamin.
- [0090]** I visse utførelsesformer, kan forbindelser med formel (I) inneholde en basisk funksjonell gruppe og er derfor i stand til å danne farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter ved behandling med en egnet syre. Egnede syrer omfatter farmasøytisk akseptable uorganiske syrer og farmasøytisk akseptable organiske syrer. Representative farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter omfatter hydroklorid, hydrobromid, nitrat, metylnitrat, sulfat, bisulfat, sulfamat, fosfat, acetat, hydroksyacetat, fenylacetat, propionat, butyrat, isobutyrt, valerat, maleat, hydroksymaleat, akrylat, fumarat, malat, tartrat, citrat, salicylat, *p*-aminosalicylat, glykollat, laktat, heptanoat, ftalat, oksalat, succinat, benzoat, *o*-acetoksybenzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroksybenzoat, metoksybenzoat, naftoat, hydroksynaftoat, mandelat, tannat, formiat, stearat, askorbat, palmitat, oleat, pyruvat, pamoat, malonat, laurat, glutarat, glutamat, estolat, metansulfonat (mesylat), etansulfonat (esylat), 2-hydroksyetansulfonat, benzensulfonat (besylat), *p*-aminobenzensulfonat, *p*-toluensulfonat (tosylat) og naphtalen-2-sulfonat. I én utførelsesform, er det farmasøytisk akseptable addisjonssalt et hydroklorid. I en ytterligere utførelsesform, er det farmasøytisk akseptable addisjonssalt et mandelat så som (*R*)-mandelat.

[0091] I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse som er:

N-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0092] I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse som er:

6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol;

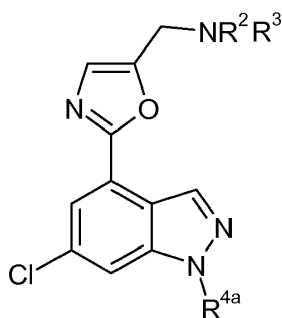
10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Fremstilling av forbindelser

[0093] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved en rekke metoder, omfattende standard kjemi. Hvilken som helst tidligere definerte variabel vil fortsette
15 å ha den tidligere definerte betydning hvis ikke annet er angitt. Illustrative generelle syntesemetoder er angitt nedenfor og spesifikke forbindelser ifølge oppfinnelsen fremstilles i eksempelavsnittet.

Prosess A

20 **[0094]** Forbindelser med formel (I), hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert ovenfor eller salter derav, kan fremstilles fra forbindelser med formel (II)



(II)

hvor R^2 og R^3 er som definert ovenfor og R^{4a} er metyl eller en egnet beskyttelsesgruppe så som benzensulfonyl, ved behandling med en egnet borsyre eller
25 boratester så som 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1*H*-indol (kommersielt tilgjengelig), i nærvær av en egnet palladiumkatalysator så som klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan, i et egnet løsningsmiddel så som en blanding av 1,4-dioksan og vann i en egnet forhold, for eksempel ca. 4:1, i nærvær av en egnet base

så som natriumbikarbonat og ved en egnet temperatur så som fra ca. 80°C til ca. 150°C, for eksempel ca. 120°C.

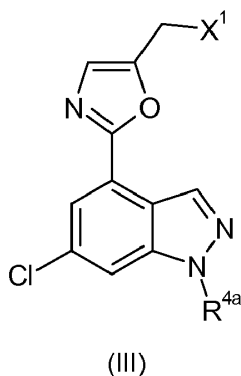
5 **[0095]** R^1 gruppen innført via borsyren eller boratesteren kan beskyttes med en egnet beskyttelsesgruppe så som en *tert*-butyldimetylsilylgruppe og et ytterligere avbeskyttelsestrinn kan være nødvendig, for eksempel behandling med et egnet fluorid så som tetra-*n*-butylammoniumfluorid, i et egnet løsningsmiddel så som tetrahydrofuran og ved en egnet temperatur så som romtemperatur, for eksempel ca. 20°C.

10

[0096] Hvis nødvendig, for forbindelser med formel (II) hvor R^{4a} er en egnet beskyttelsesgruppe, kan beskyttelsesgruppen så som benzensulfonyl deretter fjernes ved behandling med en egnet vandig uorganisk base så som vandig natriumhydroksid, i et egnet løsningsmiddel så som isopropanol og ved en egnet temperatur så som romtemperatur, for eksempel ca. 20°C.

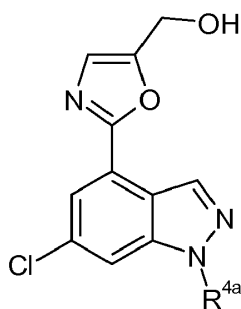
15

[0097] Forbindelser med formel (II), hvor R^2 , R^3 og R^{4a} er som definert ovenfor, kan fremstilles fra forbindelser med formel (III)



20 hvor R^{4a} er som definert ovenfor og X^1 er en egnet utgående gruppe så som Br, ved behandling med et amin med formel HNR^2R^3 , hvor R^2 og R^3 er definert som ovenfor, i et egnet løsningsmiddel så som diklormetan og ved en egnet temperatur så som romtemperatur, for eksempel ca. 20°C.

25 **[0098]** Forbindelser med formel (III), hvor R^{4a} er som definert ovenfor og X^1 er Br, kan fremstilles fra forbindelser med formel (IV)

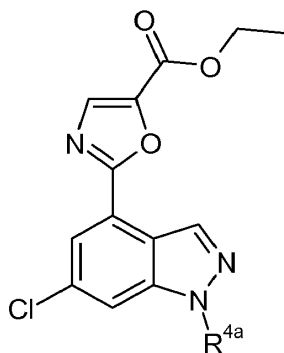


(IV)

hvor R^{4a} er som definert ovenfor, ved behandling med et egnet bromeringsmiddel så som tetrabromid og et egnet fosfin så som trifenylfosfin, i et egnet løsningsmiddel så som diklormetan og ved en egnet temperatur så som fra ca. 0°C til ca. 50°C, for eksempel ca. 0°C med oppvarming til ca. 20°C etter tilsetning.

[0099] Alternativt kan forbindelser med formel (III), hvor R^{4a} er som definert ovenfor og X¹ er Br, fremstilles fra forbindelser med formel (IV) hvor R^{4a} er som definert ovenfor, ved behandling med et egnet bromeringsmiddel så som trifenylfosfin-dibromid, i et egnet løsningsmiddel så som diklormetan og ved en egnet temperatur så som fra ca. 0°C til ca. 50°C, for eksempel ca. 0°C.

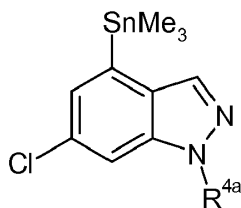
[0100] Forbindelser med formel (IV), hvor R^{4a} er som definert ovenfor, kan fremstilles fra forbindelser med formel (V)



(V)

hvor R^{4a} er som definert ovenfor, ved behandling med et egnet reduksjonsmiddel så som diisobutylaluminiumhydrid, i et egnet løsningsmiddel så som tetrahydrofuran og ved en egnet temperatur som fra omtrent -50°C til ca. 0°C, for eksempel ca. 0°C.

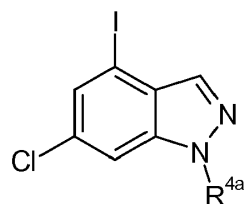
[0101] Forbindelser med formel (V), hvor R^{4a} er som definert ovenfor, kan fremstilles fra forbindelser med formel (VI)



(VI)

hvor R^{4a} er som definert ovenfor, ved behandling med et egnet halogenid så som etyl-2-klor-1,3-oksazol-5-karboksylat (kommersielt tilgjengelig), i nærvær av en egnet palladiumkatalysator så som tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0), i et egnet løsningsmiddel så som et *N,N*-dimetylformamid, i nærvær av et egnet jodid så som natriumjodid og under mikrobølgebestråling ved en egnet temperatur så som fra ca. 80°C til ca. 150°C, for eksempel ca. 100°C.

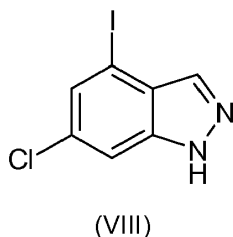
[0102] Alternativt kan forbindelser med formel (V), hvor R^{4a} er som definert ovenfor, fremstilles fra forbindelser med formel (VII) som definert nedenfor, ved behandling med et egnet stannan så som heksametylditin, i nærvær av en egnet palladiumkatalysator så som tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) og en egnet base så som trietylamin, i et egnet løsningsmiddel så som toluen og ved en egnet temperatur så som fra ca. 100°C til ca. 200°C, for eksempel ca. 120°C, fulgt av behandling med et egnet halogenid så som metyl-2-klor-1,3-oksazol-5-karboksylat (kommersielt tilgjengelig), i nærvær av et egnet jodid så som kobber(I)jodid og en egnet palladiumkatalysator så som tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0), i et egnet løsningsmiddel så som 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon og ved en egnet temperatur så som fra ca. 50°C til ca. 150°C, for eksempel ca. 85°C.



(VII)

hvor R^{4a} er som definert ovenfor, ved behandling med et egnet stannan så som heksametylditin, i nærvær av en egnet palladiumkatalysator så som tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0), i et egnet løsningsmiddel så som xylen, i nærvær av en egnet base så som trietylamin og ved en egnet temperatur så som fra ca. 100°C til ca. 200°C, for eksempel ca. 150°C.

[0104] Forbindelser med formel (VII), hvor R^{4a} er metyl, kan fremstilles fra forbindelser så som forbindelsen med formel (VIII)



5

ved metylering ved anvendelse av en egnet base så som natriumhydrid, i et egnet løsningsmiddel så som tetrahydrofuran og ved en egnet temperatur så som ca. 0°C , fulgt av tilsetning av et alkyleringsmiddel så som jodmetan og omrøring ved en egnet temperatur så som romtemperatur, for eksempel ca. 20°C .

10

[0106] Forbindelsen med formel (VIII) er kommersielt tilgjengelig.

15

[0107] Forbindelser med formel (VII), hvor R^{4a} er en egnet beskyttelsesgruppe så som benzensulfonyl, kan fremstilles fra forbindelsen med formel (VIII) som definert ovenfor, ved behandling med en egnet base så som natriumhydrid i et egnet løsningsmiddel så som *N,N*-dimetylformamid og ved en egnet temperatur så som fra ca. 0°C til ca. 20°C , for eksempel ca. 0°C , fulgt av behandling med et egnet sulfonyleringsmiddel så som benzensulfonylchlorid, ved en egnet temperatur så som fra ca. 0°C til ca. 50°C , for eksempel ca. 0°C med oppvarming til ca. 20°C etter tilsetning.

20

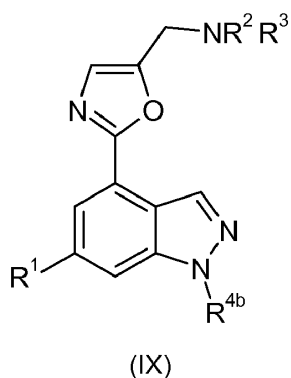
25

[0108] Alternativt kan forbindelser med formel (VII), hvor R^{4a} er en egnet beskyttelsesgruppe så som benzensulfonyl, fremstilles fra forbindelsen med formel (VIII) som definert ovenfor ved behandling med en egnet base, så som natriumhydroksid og en egnet faseoverføringskatalysator så som tetra-*n*-butylammoniumbisulfat, i et egnet løsningsmiddel så som tetrahydrofuran og ved en egnet temperatur så som fra ca. 0°C til ca. 20°C , for eksempel ca. 20°C , fulgt av behandling med et egnet sulfonyleringsmiddel så som benzensulfonylchlorid, ved en egnet temperatur så som fra ca. 0°C til ca. 50°C , for eksempel ca. 25°C .

30

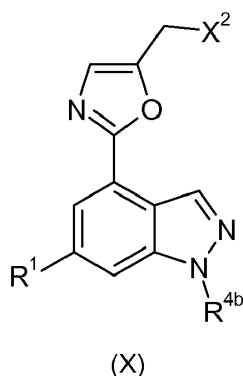
Prosess B

[0109] Forbindelser med formel (I), hvor R^1 , R^2 og R^3 er som definert ovenfor og R^4 er hydrogen eller salter derav, kan fremstilles fra forbindelser med formel (IX)



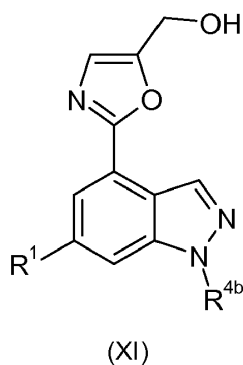
- 5 hvor R^1 , R^2 , R^3 er som definert ovenfor og R^{4b} er en egnet beskyttelsesgruppe så som benzensulfonyl, ved behandling med en egnet vandig uorganisk base så som vandig natriumhydroksid, i et egnet løsningsmiddel så som 1,4-dioksan og ved en egnet temperatur så som romtemperatur, for eksempel ca. 20°C.

[0110] Forbindelser med formel (IX), hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^{4b} er som definert ovenfor, kan fremstilles fra forbindelser med formel (X)



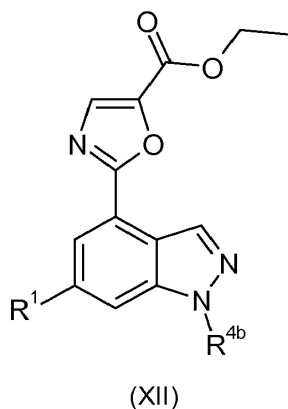
- 10 hvor, R^1 og R^{4b} er som definert ovenfor og X^2 er en egnet utgående gruppe så som Br, ved behandling med et amin med formel HNR^2R^3 , hvor R^2 og R^3 er som definert ovenfor, i et egnet løsningsmiddel så som diklormetan og ved en egnet temperatur så som romtemperatur, for eksempel ca. 20°C.

- 15 **[0111]** Forbindelser med formel (X), hvor R^1 og R^{4b} er som definert ovenfor og X^2 er Br, kan fremstilles fra forbindelser med formel (XI)

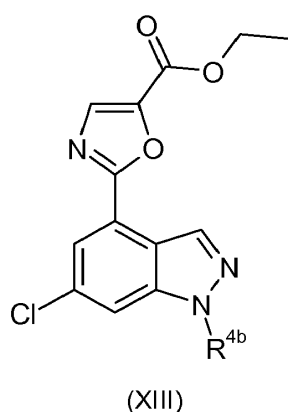


- 5 hvor R^1 og R^{4b} er som definert ovenfor, ved behandling med et egnet bromeringsmiddel så som karbontetrabromid og et egnet fosfin så som trifenylfosfin, i et egnet løsningsmiddel så som diklormetan og ved en egnet temperatur så som fra ca. 0°C til ca. 50°C , for eksempel ca. 0°C med oppvarming til romtemperatur etter tilsetning.

[0112] Forbindelser med formel (XI), hvor R^1 og R^{4b} er som definert ovenfor, kan fremstilles fra forbindelser med formel (XII)

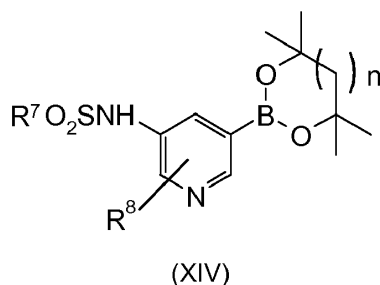


- 10 hvor R^1 og R^{4b} er som definert ovenfor, ved behandling med et egnet reduksjonsmiddel så som diisobutylaluminiumhydrid, i et egnet løsningsmiddel så som diklormetan og ved en egnet temperatur så som fra ca. -50°C til ca. 0°C , for eksempel ca. -20°C .
- 15 **[0113]** Forbindelser med formel (XII), hvor R^1 og R^{4b} er som definert ovenfor, kan fremstilles fra forbindelser med formel (XIII)

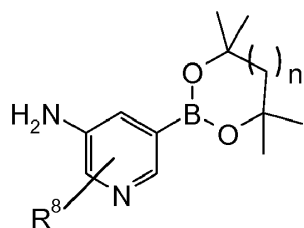


- 20 hvor R^{4b} er som definert ovenfor, ved behandling med en egnet borsyre eller boratester så som {1-[(1,1-dimetyletyl)(dimetyl)silyl]-1*H*-indol-4-yl}borsyre (kommersielt tilgjengelig), i nærvær av en egnet palladiumkatalysator så som klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan, i et egnet løsningsmiddel så som en blanding av 1,4-

dioksan og vann i en egnet forhold, for eksempel ca. 10:1, i nærvær av en egnet base så som tribasisk kaliumfosfat og ved en egnet temperatur så som ca. 80°C til ca. 150°C, for eksempel ca. 100°C. Alternativt, kan denne prosessen utføres under mikrobølgebestråling og ved en egnet temperatur så som fra ca. 80°C til ca. 150°C, for eksempel ca. 120°C.

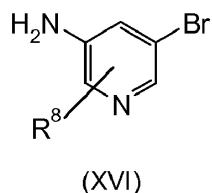


[0114] Boratestere med formel (XIV), hvor R^7 er som definert ovenfor, R^8 er C_{1-6} alkyl, $-OR^6$ eller halogen, hvor R^6 er som definert ovenfor og $n = 0$ eller 1, kan fremstilles fra forbindelser med formel (XV)



hvor R^8 er som definert ovenfor og $n = 0$ eller 1, ved behandling med et egnet sulfonylchlorid med formel R^7SO_2Cl så som metansulfonylchlorid, i et egnet løsningsmiddel så som pyridin og ved en egnet temperatur så som romtemperatur, for eksempel ca. 20°C.

[0115] Forbindelser med formel (XV) hvor R^8 er som definert ovenfor og $n = 0$ eller 1, kan fremstilles fra forbindelser med formel (XVI)

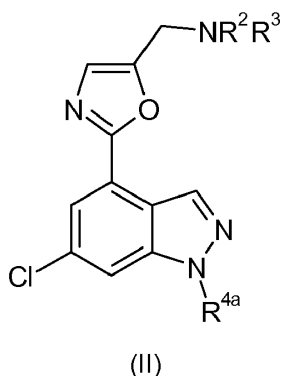


hvor R^8 er som definert ovenfor, for hvilke et område av analoger er kommersielt tilgjengelig, ved behandling med et egnet borolan så som 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioksaborolan, i nærvær av en egnet palladiumkatalysator så som diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II)diklormetan-addukt, i nærvær

av en egnet base så som kaliumacetat, i et egnet løsningsmiddel så som 1,4-dioksan og ved en egnet temperatur så som fra ca. 50°C til ca. 120°C, for eksempel ca. 80°C.

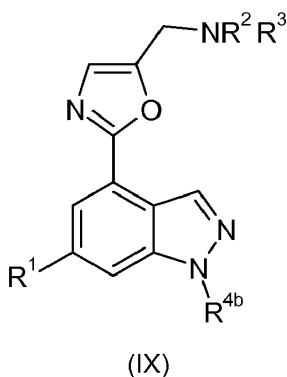
[0116] Således, i én utførelsesform, tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge oppfinnelsen omfattende:

1. a) omsetning av en forbindelse med formel (II)



hvor R² og R³ er som definert ovenfor og R^{4a} er metyl eller en egnet beskyttelsesgruppe, med en egnet borsyre eller boratester, fulgt om nødvendig av avbeskyttelse; eller

2. b) for en forbindelse med formel (I) hvor R¹, R² og R³ er som definert ovenfor og R⁴ er hydrogen, omsetning av en forbindelse med formel (IX)



hvor R¹, R², R³ og R^{4b} er som definert ovenfor, med en egnet vandig uorganisk base.

Metoder for anvendelse

[0117] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er inhibitorer av kinaseaktivitet, spesielt PI3-kinaseaktivitet. Forbindelser som er PI3-kinaseinhibitorer kan anvendes ved behandling av lidelser hvor den underliggende patologi (i det minste delvis) kan tilskrives upassende PI3-kinaseaktivitet, så som astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). "Upassende PI3-kinaseaktivitet" angir hvilken som helst PI3-kinaseaktivitet som avviker fra den normale PI3-kinaseaktivitet som er forventet i en spesiell pasient. Upassende PI3-kinase kan være i form av for eksempel en unormal økning i aktivitet eller et avvik i timing og/eller kontroll av PI3-kinaseaktivitet. Slik

upassende aktivitet kan så for eksempel være et resultat av overekspresjon eller mutasjon av proteinetkinase som fører til upassende eller ukontrollert aktivering. Følgelig, i et annet aspekt, angår oppfinnelsen metoder for behandling av slike lidelser.

5

[0118] Slike lidelser omfatter respiratoriske sykdommer omfattende astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og idiopatisk pulmonal fibrose (IPF); virale infeksjoner omfattende virale luftveisinfeksjoner og viral eksaserbasjon av respiratoriske sykdommer så som astma og COPD; ikke-virale respiratoriske infeksjoner omfattende aspergillose og leishmaniasis; allergiske sykdommer omfattende allergisk rhinitt og atopisk dermatitt; autoimmune sykdommer omfattende revmatoid artritt og multippel sklerose; inflammatoriske lidelser omfattende inflammatorisk tarmsykdom; kardiiovaskulære sykdommer omfattende trombose og aterosklerose; hematologiske ondartede sykdommer; neurodegenerative sykdommer; pankreatitt; multiorgansvikt; nyresykdommer; blodplateaggregering; kreft; spermiemotilitet; transplantasjons-avvisning; transplantatavvisning; lungeskader; og smerte omfattende smerte forbundet med revmatoid artritt eller osteoartritt, ryggsmerte, generell inflammatorisk smerte, post hepatisk nevralgi, diabetisk nevropati, inflammatorisk nevropatisk smerte (traume), trigeminusnevralgi og sentral smerte. I én utførelsesform omfatter slike lidelser respiratoriske sykdommer omfattende astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS); allergiske sykdommer omfattende allergisk rhinitt og atopisk dermatitt; autoimmune sykdommer omfattende revmatoid artritt og multippel sklerose; inflammatoriske lidelser omfattende inflammatorisk tarmsykdom; kardiiovaskulære sykdommer omfattende trombose og aterosklerose; hematologiske ondartede sykdommer; neurodegenerative sykdommer; pankreatitt; multiorgansvikt; nyresykdommer; blodplateaggregering; kreft; spermiemotilitet; transplantasjons-avvisning; transplantatavvisning; lungeskader; og smerte omfattende smerte forbundet med revmatoid artritt eller osteoartritt, ryggsmerte, generelle inflammatorisk smerte, post hepatisk nevralgi, diabetisk nevropati, inflammatorisk nevropatisk smerte (traume), trigeminusnevralgi og sentral smerte

[0119] Metodene for behandling ifølge oppfinnelsen omfatter administrering av en sikker og effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette. Individuelle utførelsesformer ifølge oppfinnelsen omfatter metoder for behandling av hvilken som helst av ovennevnte lidelser ved administrering av en sikker og effektiv mengde av en

35

forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette.

[0120] Som anvendt her betyr "behandle", i forbindelse med en lidelse: (1) for å forbedre eller forhindre lidelsen eller én eller flere av de biologiske manifestasjoner på lidelsen, (2) for å interferere med (a) ett eller flere punkter i den biologiske kaskade som fører til eller er ansvarlig for lidelsen eller (b) én eller flere av de biologiske manifestasjoner på lidelsen, (3) for å lindre ett eller flere av symptomene eller effekter forbundet med lidelsen eller (4) for å sinke progresjonen av lidelsen eller én eller flere av de biologisk manifestasjoner på lidelsen.

[0121] Som angitt ovenfor omfatter "behandling" av en lidelse forebygging av lidelsen. Fagfolk vil forstå at "forebygging" ikke er et absolutt uttrykk. Innen medisin skal "forebygging" forstås som å referere til den profylaktiske administrering av et medikament for å hovedsakelig minske sannsynlighet eller alvorlighetsgraden av en lidelse eller biologisk manifestasjon derav eller for å forsinke utbrudd av slik lidelse eller biologisk manifestasjon derav.

[0122] Som anvendt her betyr "sikker og effektiv mengde" i forbindelse med en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller annet farmasøytisk aktivt middel en mengde av forbindelsen som er tilstrekkelig til å behandle pasientens tilstand, men som er lav nok til å unngå alvorlig bivirkninger (ved et rimelig nytte/risikoforhold) innenfor omfanget av sunn medisinsk bedømmelse. En sikker og effektiv mengde av en forbindelse vil variere med den spesielle forbindelse som er valgt (f.eks. vurdere styrken, effektiviteten og halveringstiden av forbindelsen); administreringsveien som er valgt; lidelsen som behandles; alvorlighetsgraden av lidelsen som behandles; alder, størrelse, vekt og fysisk tilstand til pasienten som behandles; den medisinske historien til pasienten som skal behandles; varigheten av behandlingen; typen av samtidig terapi; den ønskede terapeutiske effekt; og liknende faktorer, men kan allikevel rutinemessig bestemmes av fagfolk.

[0123] Som anvendt her refererer "pasient" til et menneske (omfattende voksne og barn) eller andre dyr. I én utførelsesform refererer "pasient" til et menneske.

35

[0124] Forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav kan administreres ved hvilken som helst egnet administreringsvei omfattende både

systemisk administrering og topisk administrering. Systemisk administrering omfatter oral administrering, parenteral administrering, transdermal administrering og rektal administrering. Parenteral administrering angir administreringsmetoder som er forskjellige fra enteral eller transdermal, og er typisk ved injeksjon eller infusjon.

5 Parenteral administrering omfatter intravenøs, intramuskulær og subkutan injeksjon eller infusjon. Topisk administrering omfatter påføring på huden så vel som intraokulær, otisk, intravaginal, inhalert og intranasal administrering. Inhalering angir administrering inn i pasientens lunger, enten inhalert gjennom munnen eller gjennom nesepassasjen. I én utførelsesform, kan forbindelsene med formel (I) eller

10 farmasøytisk akseptable salter derav administreres oralt. I en annen utførelsesform, kan forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav administreres ved inhalering. I en ytterligere utførelsesform, kan forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav administreres intranasalt.

15 **[0125]** Forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav kan administreres én gang eller i henhold til et doseringsregime hvor flere doser blir administrert ved varierende tidsintervaller i en gitt tidsperiode. Doser kan for eksempel administreres en, to, tre eller fire ganger pr. dag. I én utførelsesform, blir en dose administrert én gang pr. dag. I en ytterligere utførelsesform, blir en dose

20 administrert to ganger pr. dag. Doser kan administreres inntil den ønskede terapeutiske effekt blir oppnådd eller på ubestemt tid for å opprettholde den ønskede terapeutiske effekt. Egnede doseringsregimer for en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav avhenger av de farmakokinetiske egenskaper til denne forbindelse så som absorpsjon, fordeling og halveringstid, som kan bestemmes

25 av fagfolk. I tillegg vil egnede doseringsregimer, omfattende varigheten hvor slike regimer blir administrert, for en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav avhenge av lidelsen som behandles, alvorlighetsgraden av lidelsen som behandles, alderen og den fysiske tilstanden til pasienten som behandles, den medisinske historien til pasienten som skal behandles, typen av samtidig terapi,

30 den ønskede terapeutiske effekt og liknende faktorer som er innenfor kunnskapen og ekspertisen til fagfolk. Det vil videre være forstått av slike fagkyndige på området at egnede doseringsregimer kan kreve justering gitt en individuell pasients respons på doseringsregimet, eller over tid ettersom den individuelle pasient behøver forandring.

35 **[0126]** Typiske daglige doser kan variere avhengig av den spesielle administreringsvei som velges. Typiske daglige doser for oral administrering er i området fra 0,001 mg til 50 mg pr. kg av total kroppsvekt, for eksempel fra 1 mg til

10 mg pr. kg av total kroppsvekt. Daglige doser for oral administrering kan for eksempel være fra 0,5 mg til 2 g pr. pasient, så som 10 mg til 1 g pr. pasient.

[0127] I tillegg kan forbindelsene med formel (I) administreres som prodrug. Som
 5 anvendt her er et "prodrug" av en forbindelse med formel (I) et funksjonelt derivat av
 forbindelsen som, ved administrering til en pasient, til slutt frigir forbindelsen med
 formel (I) *in vivo*. Administrering av en forbindelse med formel (I) som et prodrug kan
 gjøre det mulig for fagfolk å gjøre én eller flere av de følgende: (a) modifisere den
 begynnene aktivitet av forbindelsen *in vivo*; (b) modifisere virkningsvarigheten av
 10 forbindelsen *in vivo*; (c) modifisere transport eller fordeling av forbindelsen *in vivo*;
 (d) modifisere oppløseligheten av forbindelsen *in vivo*; og (e) overvinne en bivirkning
 eller andre vanskeligheter forbundet med forbindelsen. Typiske funksjonelle derivater
 anvendt for å fremstille prodruger omfatter modifikasjoner av forbindelsen som er
 kjemisk eller enzymatisk spaltbar *in vivo*. Slike modifikasjoner, som omfatter
 15 fremstilling av fosfater, amider, estere, tioestere, karbonater og karbamater, er
 velkjent for fagfolk på området.

[0128] I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen således en metode for behandling av
 en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende administrering av en
 20 sikker og effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette. I én utførelsesform
 tilveiebringer oppfinnelsen en metode for behandling av en lidelse mediert av
 upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende administrering av en sikker og effektiv
 mengde av *N*-[5-[4-(5-{{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl}metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-
 25 1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette. I en annen utførelsesform
 tilveiebringer oppfinnelsen en metode for behandling av en lidelse mediert av
 upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende administrering av en sikker og effektiv
 mengde av *N*-[5-[4-(5-{{(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl}metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-
 30 1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat til en
 pasient med behov for dette. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en
 metode for behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet
 omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-
 {[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et
 35 farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette. I en ytterligere
 utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en metode for behandling av en lidelse
 mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende administrering av en sikker og

effektiv mengde av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid til en pasient med behov for dette.

[0129] I én utførelsesform er lidelsen mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet valgt fra gruppen bestående av respiratoriske sykdommer (omfattende astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og idiopatisk pulmonal fibrose (IPF)); virale infeksjoner (omfattende virale luftveisinfeksjoner og viral eksaserbasjon av respiratoriske sykdommer så som astma og COPD); ikke-virale respiratoriske infeksjoner (omfattende aspergillose og leishmaniasis); allergiske sykdommer (omfattende allergisk rhinitt og atopisk dermatitt); autoimmune sykdommer (omfattende revmatoid artritt og multippel sklerose); inflammatoriske lidelser (omfattende inflammatorisk tarmsykdom); kardiovaskulære sykdommer (omfattende trombose og aterosklerose); hematologiske ondartede sykdommer; neurodegenerative sykdommer; pankreatitt; multiorgansvikt; nyresykdommer; blodplateaggregering; kreft; spermiemotilitet; transplantasjonsavvisning; transplantatavvisning; lungeskader; og smerte (omfattende smerte forbundet med revmatoid artritt eller osteoartritt, ryggsmerte, generell inflammatorisk smerte, post hepatisk nevralgi, diabetisk nevropati, inflammatorisk nevropatisk smerte (traume), trigeminusnevralgi og sentral smerte).

20

[0130] I én utførelsesform er lidelsen mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet en respiratorisk sykdom. I en annen utførelsesform er lidelsen mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet astma. I en annen utførelsesform er lidelsen mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet er kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). I en ytterligere utførelsesform er lidelsen mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet idiopatisk pulmonal fibrose (IPF).

25

[0131] I én utførelsesform er lidelsen mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet smerte.

30

[0132] I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling av en respiratorisk sykdom omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette.

35

[0133] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode

for behandling av astma omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette.

5

[0134] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling av en respiratorisk sykdom omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat til en pasient med behov for dette.

10

[0135] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling av astma omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat til en pasient med behov for dette.

15

[0136] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling av en respiratorisk sykdom omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette.

20

[0137] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling av astma omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til en pasient med behov for dette.

25

[0138] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling av en respiratorisk sykdom omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid til en pasient med behov for dette.

30

[0139] I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en metode for behandling av astma omfattende administrering av en sikker og effektiv

35

mengde av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid til en pasient med behov for dette.

[0140] I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel (I) eller et
 5 farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i medisinsk terapi. I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i medisinsk terapi. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen *N*-[5-[4-(5-
 10 {[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat for anvendelse i medisinsk terapi. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i medisinsk terapi. I en ytterligere
 15 utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid for anvendelse i medisinsk terapi.

[0141] I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse med formel (I)
 20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet. I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av
 25 upassende PI3-kinaseaktivitet. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat eller anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-
 30 piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet. I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol
 35 hydroklorid for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet.

[0142] I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av en

forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet. I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet. I en annen utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet. I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-hydroklorid ved fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet.

20

Preparater

[0143] Forbindelsene med formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav vil normalt, men ikke nødvendigvis, formuleres til farmasøytiske preparater før administrering til en pasient.

25

[0144] Følgelig, i ett aspekt, angår oppfinnelsen farmasøytiske preparater omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

[0145] I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat omfattende *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

35

[0146] I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat omfattende *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-

morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid(*R*)mandelat og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

5 **[0147]** I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat omfattende 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

10 **[0148]** I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat omfattende 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol hydroklorid og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

15 **[0149]** I et annet aspekt angår oppfinnelsen farmasøytiske preparater omfattende 0,05 til 1000 mg av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og 0,1 til 2 g av ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

20 **[0150]** I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen et farmasøytisk preparat for behandling eller forebygging av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 **[0151]** I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat for behandling eller forebygging av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 **[0152]** I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat for behandling eller forebygging av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid(*R*)-mandelat.

35 **[0153]** I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat for behandling eller forebygging av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-

piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **[0154]** I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse er tilveiebringer et farmasøytisk preparat for behandling eller forebygging av en lidelse mediert av upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende 6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol hydroklorid.

10 **[0155]** De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen kan fremstilles og pakkes i bulkform hvor en sikker og effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan ekstraheres og deretter bli gitt til pasienten, slik som med pulvere eller siruper. Alternativt kan de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen fremstilles og pakkes i enhetsdoseform hvor hver fysisk adskilte enhet inneholder en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 Når fremstilt i enhetsdoseform, kan de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen typisk inneholde for eksempel fra 0,5 mg til 1 g eller fra 1 mg til 700 mg eller fra 5 mg til 100 mg av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **[0156]** De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen inneholder typisk én forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0157] Som anvendt her betyr "farmasøytisk akseptable tilsetningsmiddel" et farmasøytisk akseptabel materiale, preparat eller vehikkel for å gi form eller

25 konsistens til det farmasøytiske preparatet. Hvert tilsetningsmiddel må være kompatibelt med de andre bestanddeler av det farmasøytiske preparatet når blandet slik at interaksjoner som hovedsakelig ville redusere effektiviteten av forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav når administrert til en pasient og interaksjoner som ville resultere i farmasøytiske preparater som ikke er

30 farmasøytisk akseptable, blir unngått. I tillegg, må hvert tilsetningsmiddel selvfølgelig være farmasøytisk akseptabelt f.eks. med tilstrekkelig høy renhet.

[0158] Forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og det farmasøytisk akseptable tilsetningsmiddel eller tilsetningsmidler vil typisk

35 formuleres til en doseform tilpasset for administrering til pasienten ved den ønskede administreringsvei. Doseformer omfatter for eksempel dem tilpasset for (1) oral administrering så som tabletter, kapsler, tabletter med har overflate, piller,

sugetabletter, pulvere, siruper, eliksirer, suspensjoner, løsninger, emulsjoner, doseposser og pulverkapsler; (2) parenteral administrering så som sterile løsninger, suspensjoner og pulvere for rekonstituering; (3) transdermal administrering så som transdermale plastere; (4) rektal administrering så som suppositorier; (5) inhalering
 5 så som aerosolpreparater, løsninger og tørre pulvere; og (6) topisk administrering så som kremer, salver, lotioner, løsninger, pastaer, spray-preparater, skum og geler.

[0159] Egnede farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler vil variere avhengig av den spesielle doseform som er valgt. I tillegg kan egnede farmasøytisk akseptable
 10 tilsetningsmidler velges for en spesiell funksjon som de kan betjene i preparatet. For eksempel kan visse farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler velges for deres evne til å lette fremstilling av ensartede doseformer. Visse farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler kan velges for deres evne til å lette fremstilling av stabile doseformer. Visse farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler kan velges for deres evne
 15 til å lette frakt eller transportering av forbindelsen eller forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav når administrert til pasienten fra ett organ eller del av kroppen til et annet organ eller del av kroppen. Visse farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler kan velges for deres evne til å forbedre pasient-medgjørighet.

20

[0160] Egnede farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler omfatter de følgende typer av tilsetningsmidler: fortynningsmidler, fyllmidler, bindemidler, desintegreringsmidler, glattemidler, flyt fremmende midler, granuleringsmidler, belegningsmidler, fuktemidler, løsningsmidler, medoppløsningsmidler, suspenderingsmidler, emulgeringsmidler,
 25 søtningsstoffer, smaksgivende midler, smaksmaskeringsmidler, fargemidler, antikakedannelsesmidler, fuktemidler, chelaterende midler, myknere, viskositetsøkende midler, antioksidanter, konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, overflateaktive midler og buffermidler. Fagfolk vil forstå at visse farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler kan betjene mer enn én funksjon og kan betjene
 30 alternative funksjoner avhengig av hvor mye av tilsetningsmidlet som er til stede i formuleringen og hvilke andre tilsetningsmidler som er til stede i formuleringen.

[0161] Fagkyndige har kunnskap og fagkyndighet på området til at de kan velge egnede farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler i passende mengder for anvendelse i
 35 oppfinnelsen. I tillegg er det flere kilder som er tilgjengelig for fagfolk som beskriver farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler og kan være anvendelige for å velge egnede farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler. Eksempler omfatter Remington's

Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) og The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

5

[0162] De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen blir fremstilt ved anvendelse av teknikker og metoder kjent for fagfolk på området. Noen av metodene som er vanlig anvendt på området er beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

10

[0163] Følgelig, i et annet aspekt, angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler som omfatter blanding av bestanddelene. Et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan fremstilles ved for eksempel blanding ved omgivelsestemperatur og atmosfæretrykk.

15

[0164] I én utførelsesform, vil forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav formuleres for oral administrering. I en annen utførelsesform vil forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav formuleres for inhalert administrering. I en ytterligere utførelsesform vil forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav formuleres for intranasal administrering.

20

[0165] I ett aspekt angår oppfinnelsen en faststoff oral doseform så som en tablett eller kapsel omfattende en sikker og effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et fortynningsmiddel eller fyllstoff. Egnede fortynningsmidler og fyllstoffer omfatter laktose, sukrose, dekstrose, mannitol, sorbitol, stivelse (f.eks. maisstivelse, potetstivelse og pre-gelatinert stivelse), cellulose og derivater derav (f.eks. mikrokrySTALLINSK cellulose), kalsiumsulfat og dibasisk kalsiumfosfat. Den orale faste doseform kan videre omfatte et bindemiddel. Egnede bindemidler omfatter stivelse (f.eks. maisstivelse, potetstivelse og pre-gelatinert stivelse), gelatin, akasie, natriumalginat, alginsyre, tragant, guar gummi, povidon og cellulose og derivater derav (f.eks. mikrokrySTALLINSK cellulose). Den orale faste doseform kan videre omfatte et desintegreringsmiddel. Egnede desintegreringsmidler omfatter krysspovidon, natrium-stivelsesglykolat, krysskarmelose, alginsyre og natriumkarboksymetylcellulose. Den orale faste doseform kan videre omfatte et

25

30

35

glattemiddel. Egnede glattemidler omfatter stearinsyre, magnesiuimstearat, kalsiumstearat og talk.

5 **[0166]** Hvor passende kan doseenhetsformuleringer for oral administrering være mikroinnkapslet. Preparatet kan også fremstilles for å forlenge eller forsinke frigjøringen som for eksempel belegg eller ved å innstøpe parikkelformet materiale i polymerer, voks eller lignende.

10 **[0167]** Forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav kan også være koblet med oppløselige polymerer som medikamentbærere som kan målrettes. Slike polymerer kan omfatte polyvinylpyrrolidon, pyran-kopolymer, polyhydroksypropylmetakrylamidfenol, polyhydroksyetylaspartamidfenol eller polyetylenoksidpolylysin substituert med palmitoylrester. Videre kan forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav kobles til en klasse av
15 bionedbrytbare polymerer anvendelige for å oppnå kontrollert frigjøring av et medikament, for eksempel polymelkesyre, polepsilon-kaprolakton, polyhydroksy-smørsyre, polyortoestere, polyacetaler, polydihydropyraner, polycyanoakrylater og kryssbundne eller amfipatiske blokk-kopolymerer av hydrogeler.

20 **[0168]** I et annet aspekt angår oppfinnelsen en flytende oral doseform. Orale væsker så som løsning, siruper og eliksirer kan fremstilles i doseenhetsform slik at en gitt mengde inneholder en forutbestemt mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Siruper kan fremstilles ved oppløsning av forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en
25 hensiktsmessig smaksatt vandig løsning, mens eliksirer blir fremstilt gjennom anvendelse av en ikke-toksisk alkoholisk vehikkel. Suspensjoner kan formuleres ved å dispergere forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en ikke-toksisk vehikkel. Solubiliseringmidler og emulgeringsmidler så som etoksylerte isostearylalkoholer og polyoksyetylenorbitoletere, konserveringsmidler, smaksmiddel-additiv så som peppermynteolje eller naturlige søtningsmidler eller
30 sakkarin eller andre kunstig søtningsmidler og lignende kan også tilsettes.

[0169] I et annet aspekt angår oppfinnelsen en doseform tilpasset for administrering til en pasient ved inhalering, for eksempel som et tørt pulver, en aerosol, en
35 suspensjon eller et løsningspreparat. I én utførelsesform angår oppfinnelsen en doseform tilpasset for administrering til en pasient ved inhalering som et tørt pulver. I

en ytterligere utførelsesform angår oppfinnelsen en doseform tilpasset for administrering til en pasient ved inhalering via en forstøver.

[0170] Tørrpulverpreparater for levering til lungene ved inhalering omfatter typisk en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som et findelt pulver sammen med ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler som findelte pulvere. Farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler spesielt egnet for anvendelse i tørrpulvere er kjent for fagfolk på området og omfatter laktose, stivelse, mannitol og mono-, di- og polysakkarider. Det findelte pulver kan fremstilles ved, for eksempel mikronisering og maling. Generelt kan den størrelsesreduserte (f.eks. mikroniserte) forbindelse defineres ved en D_{50} verdi på ca. 1 til ca. 10 mikron (for eksempel som målt ved anvendelse av laserdiffraksjon).

[0171] Tørrpulveret kan administreres til pasienten via en reservoir-tørrpulverinhalator (RDPI) som har et reservoir egnet for lagring av multipler (ikke-oppmålte doser) av medikament i tørrpulverform. RDPIer omfatter typisk et middel for å måle hver medikamentdose fra reservoiret til en leveringsstilling. For eksempel kan målemiddelet omfatte et målebeger som er bevegbart fra en første stilling hvor begeret kan være fylt med medikament fra reservoiret til en andre stilling hvor den oppmålte medikamentdose er gjort tilgjengelig for pasienten for inhalering.

[0172] Alternativt kan tørrpulveret presenteres i kapsler (f.eks. gelatin eller plast), patroner eller platerpakninger for anvendelse i en multidosetørrpulverinhalator (MDPI). MDPIer er inhalatorer hvor medikamentet er inneholdt i en multidosepakning inneholdende (eller på annen måte som bærer) multipler definerte doser (eller deler derav) av medikament. Når det tørre pulver er presentert som en platerpakning, omfatter den multipler plater for inneslutning av medikamentet i tørrpulverform. Plasterene er typisk arrangert på regulær måte for å lette frigjøring av medikamentet derfra. Plasterene kan for eksempel være arrangert på en generelt sirkulær måte på en skive-form platerpakning eller plasterene kan være i forlenget i form, for eksempel omfattende en strip eller en tape. Hver kapsel, patron eller plater kan for eksempel inneholde mellom 20 µg-10 mg av forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0173] Aerosoler kan dannes ved suspensjon eller oppløsning av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i et flytende drivmiddel. Egnede drivmidler omfatter halogenkarboner, hydrokarboner og andre flytende

gasser. Representative drivmidler omfatter: triklorfluormetan (drivmiddel 11), diklorfluormetan (drivmiddel 12), diklortetrafluoretan (drivmiddel 114), tetrafluoretan (HFA-134a), 1,1-difluoretan (HFA-152a), difluormetan (HFA-32), pentafluoretan (HFA-12), heptafluorpropan (HFA-227a), perfluorpropan, perfluorbutan, perfluorpentan, butan, isobutan og pentan. Aerosolpreparater omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vil typisk administreres til en pasient via en oppmålt dose-inhalator (MDI). Slike anordninger er kjent for fagfolk på området.

[0174] Aerosolen kan inneholde ytterligere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler typisk anvendt med MDIer så som overflateaktive midler, glattemidler, medløsningsmidler og andre tilsetningsmidler for å forbedre den fysiske stabilitet til formuleringen, for å forbedre ventilytelse, for å forbedre oppløselighet eller for å forbedre smak.

[0175] Som et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er der således tilveiebrakt en farmasøytiske aerosolformulering omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et fluorkarbon eller hydrogeninnholdende klorfluorkarbon som drivmiddel, eventuelt i kombinasjon med et overflateaktivt middel og/eller et medløsningsmiddel.

[0176] I henhold til et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes en farmasøytisk aerosolformulering hvor drivmiddelet er valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propan og blandinger derav.

[0177] Formuleringene ifølge oppfinnelsen kan være bufret ved tilsetning av egnede buffermidler.

[0178] Kapsler og patroner for anvendelse i en inhalator eller insufflator av for eksempel gelatin, kan formuleres inneholdende en pulverblanding for inhalering av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en egnet pulverbasis så som laktose eller stivelse. Hver kapsel eller patron kan generelt inneholde fra 20µg til 10 mg av forbindelsen med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav. Alternativt kan forbindelsen med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav presenteres uten tilsetningsmidler så som laktose.

[0179] Mengdeandelen av den aktive forbindelse med formel (I) eller farmasøytisk

akseptabelt salt derav i de lokale preparater ifølge oppfinnelsen avhenger av den nøyaktige type av formulering som skal fremstilles, men vil generelt være innen området fra 0,001 til 10 vekt%. Generelt, for de fleste typer av preparater, vil mengdeandelen som anvendes være innen området fra 0,005 til 1%, for eksempel fra 0,01 til 0,5%. I pulvere for inhalering eller insufflasjon vil mengdeandelen som anvendes imidlertid normalt være innen området fra 0,1 til 5%.

[0180] Aerosolformuleringer er fortrinnsvis ordnet slik at hver oppmålte dose eller "puff" av aerosol inneholder fra 20µg til 10 mg, fortrinnsvis fra 20µg til 2000µg, mer foretrukket fra ca. 20µg til 500µg av en forbindelse med formel (I). Administrering kan være én gang daglig eller flere ganger daglig, for eksempel 2, 3, 4 eller 8 ganger, hvilket gir for eksempel 1, 2 eller 3 doser hver time. Den totale daglige dose med en aerosol vil være innen området fra 100µg til 10 mg, fortrinnsvis fra 200µg til 2000µg. Den totale daglige dose og den oppmålte dose som leveres ved kapsler og patroner i en inhalator eller insufflator vil generelt være det dobbelte av den som leveres med aerosolformuleringer.

[0181] I tilfellet av suspensjonsaerosolformuleringer, bør partikkelstørrelsen av det partikkelformede (f.eks. mikroniserte) medikament være slik at det tillates inhalering av hovedsakelig alt medikamentet i lungene ved administrering av aerosolformuleringen, og vil således være mindre enn 100 mikron, ønskelig mindre enn 20 mikron og spesielt i området fra 1 til 10 mikron, så som fra 1 til 5 mikron, mer foretrukket fra 2 til 3 mikron.

[0182] Formuleringene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved dispergering eller oppløsning av medikamentet og en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i det valgte drivmiddel i en passende beholder, for eksempel ved hjelp av ultralydbehandling eller blander med høy skjærkraft. Fremgangsmåten blir ønskelig utført under kontrollerte fuktighetsbetingelser.

[0183] Den kjemiske og fysiske stabilitet og den farmasøytiske akseptbarhet av aerosolformuleringene ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ved teknikker som velkjent for fagfolk på området. Således kan for eksempel den kjemiske stabilitet av komponentene bestemmes ved HPLC forsøk, for eksempel etter forlenget lagring av produktet. Fysisk stabilitet-data kan være oppnådd fra andre konvensjonelle analyseteknikker så som for eksempel ved lekkasje-testing, ved ventilavleveringsforsøk

(gjennomsnittlig skudd-vekt pr. utløsning), ved dosereproduserbarhetsforsøk (aktiv bestanddel pr. utløsning) og ved sprayfordelingsanalyse.

[0184] Stabiliteten til suspensjonsaerosolformuleringer ifølge oppfinnelsen kan måles ved konvensjonelle metoder, for eksempel ved å måle flokkuleringstørrelsesfordeling ved anvendelse av et motlysspredningsinstrument eller ved å måle partikkelstørrelsesfordeling ved kaskadeimpaksjon eller ved "twin impinger" analyseprosessen. Som anvendt her betyr referanse til "twin impinger" forsøket "Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A" som definert i British Pharmacopoeia 1988, sider A204-207, Appendix XVII C. Slike teknikker gjør det mulig å beregne den "respirerbare fraksjon" av aerosolenformuleringer. Én metode anvendt for å beregne den "respirerbare fraksjon" er ved referanse til "finpartikkelfraksjon" som er mengden av aktiv bestanddel oppsamlet i det nedre anslagskammer pr. aktivering uttrykt som en prosentdel av den totale mengden av aktiv bestanddel levert pr. aktivering ved anvendelse av "twin impinger" metoden beskrevet ovenfor.

[0185] Betegnelsen "oppmålt dose-inhalator" eller MDI betyr en enhet omfattende en boks, en sikret hette som dekker boksen og en formuleringsdoseringsventil plassert i hetten. MDI system omfatter en egnet kanalanordning. Egnede kanalanordninger omfatter for eksempel en ventilaktuator og en sylindrisk eller konuslignende passasje gjennom hvilken medikament kan leveres fra den fylte kanister via doseringsventilen til nesen eller munnen hos en pasient, slik som en munnstykkeaktuator.

[0186] MDI kanistere omfatter generelt en beholder som er i stand til å motstå damptrykket av drivmiddelet som anvendes slik som en plast- eller plastbelagt glassflaske eller fortrinnsvis en metallboks, for eksempel aluminium eller en legering derav, som eventuelt kan være anodisert, lakkbelagt og/eller plastbelagt (for eksempel WO96/32099, inntatt her ved referanse, hvor noe av eller alle indre overflater er belagt med én eller flere fluorkarbonpolymerer, eventuelt i kombinasjon med én eller flere ikke-fluorkarbonpolymerer), hvilken beholder er lukket med en doseringsventil. Hetten kan være sikret på boksen via ultrasonisk sveising, nippel eller krymping. MDIer i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved metoder som er kjent innen teknikken (se f.eks. Byron ovenfor og WO96/32099). Fortrinnsvis er kanisteren utstyrt med en hetteenhet hvor en medikamentdoseringsventil er plassert i hetten, og nevnte hette er krympet på plass.

[0187] I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er den metalliske indre overflaten av boksen belagt med en fluorpolymer, mer foretrukket blandet med en ikke-fluorpolymer. I en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen er den metalliske indre overflate av boksen belagt med en polymerblanding av polytetrafluoretylen (PTFE) og polyetersulfon (PES). I en ytterligere utførelsesform ifølge oppfinnelsen er hele den metalliske indre overflate av boksen belagt med en polymerblanding av polytetrafluoretylen (PTFE) og polyetersulfon (PES).

[0188] Doseringsventilene er utformet til å avlevere en oppmålt mengde av formuleringen pr. aktivering og med innlemmelse av en pakning for å forhindre lekkasje av drivmiddel gjennom ventilen. Pakningen kan omfatte et hvilket som helst egnet elastomert materiale så som for eksempel lavdensitet polyetylen, klorbutyl, brombutyl, EPDM, sort og hvit butadien-akrylonitril gummier, butylgummi og neopren. Egnede ventiler er kommersielt tilgjengelig fra produsenter som er velkjente innen aerosolindustrien, for eksempel fra Valois, Frankrike (f.eks. DF10, DF30, DF60), Bepak plc, UK (f.eks. BK300, BK357) og 3M-Neotechnic Ltd, UK (f.eks. Spraymiser™).

[0189] I forskjellige utførelsesformer, kan MDIene også anvendes sammen med andre strukturer så som, uten begrensning, omvikpakninger for lagring og inneholdende MDIene omfattende dem beskrevet i U.S. Patent nr. 6,119,853; 6,179,118; 6,315,112; 6,352,152; 6,390,291; og 6,679,374, så vel som dosetellingsenheter så som, men ikke begrenset til, dem beskrevet i U.S. Patent nr. 6,360,739 og 6,431,168.

[0190] Konvensjonelle bulkfremstillingsmetoder og maskineri som er velkjent for fagfolk på området for farmasøytisk aerosolfremstilling kan anvendes for fremstilling av stor-skala batcher for den kommersielle produksjon av fylte kanistere. Således i for eksempel én bulkfremstillingsmetode for fremstilling av suspensjonsaerosol-formuleringer, er en doseringsventil påpresset på en aluminiumsboks for å danne en tom kanister. Det partikkelformede medikament tilsettes til et ladningskar, og flytende drivmiddel sammen med de eventuelle tilsetningsmidler fylles gjennom ladningskaret i et produksjonskar. Medikamentsuspensjonen blandes før resirkulering til en fyllemaskin og en prøvemengde av medikamentsuspensjonen blir deretter fylt gjennom doseringsventilen inn i kanisteren. I ett eksempel på en bulkfremstillingsmetode for fremstilling av oppløsningsaerosolformuleringer, blir en doseringsventil krympet på en aluminiumsboks for å danne en tom kanister. Det flytende drivmiddel

blir, sammen med de eventuelle tilsetningsmidler og det oppløste medikament, trykkfylt gjennom ladningskaret inn i et produksjonskar.

5 **[0191]** I en alternative prosess, blir en prøvemengde av den flytende formulering tilsatt til en åpen kanister under betingelser som er tilstrekkelig kalde til å sikre at formuleringen ikke fordamper, og deretter blir en doseringsventil krympet på kanisteren.

10 **[0192]** Typisk, i batcher fremstilt for farmasøytiske anvendelse, blir hver fylte kanister check-veiet, kodet med et batchnummer og pakket i en skål for lagring før frigjørings testing.

15 **[0193]** Suspensjoner og løsninger omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan også administreres til en pasient via en forstøver. Løsningsmiddelet eller suspensjonsmiddelet anvendt for forstøvning kan være hvilken som helst farmasøytisk akseptabel væske så som vann, vandig saltløsning, alkoholer eller glykoler, f.eks. etanol, isopropylalkohol, glycerol, propylenglykol, polyetylglykol, etc. eller blandinger derav. Saltløsninger anvender salter som utviser liten eller ingen farmakologisk aktivitet etter administrering. Både
20 organiske salter, så som alkalimetall eller ammoniumhalogensalter, f.eks. natriumklorid, kaliumklorid eller organiske salter, så som kalium-, natrium- og ammoniumsalter eller organiske syrer, f.eks. askorbinsyre, sitronsyre, eddiksyrer, vinsyre, etc. kan anvendes for dette formål.

25 **[0194]** Andre farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler kan tilsettes til suspensjonen eller løsningen. Forbindelsen med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav kan stabiliseres ved tilsetning av en uorganisk syre, f.eks. saltsyre, salpetersyre, svovelsyre og/eller fosforsyre; en organisk syre, f.eks. askorbinsyre, sitronsyre, eddiksyrer og vinsyre, etc., et kompleksdannende middel så som EDTA eller sitronsyre
30 og salter derav; eller en antioksidant så som vitamin E eller askorbinsyre. Disse kan anvendes alene eller sammen for å stabilisere forbindelsen med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav. Konserveringsmidler kan tilsettes så som benzalkoniumklorid eller benzosyre og salter derav. Overflateaktivt middel kan tilsettes, spesielt for å forbedre den fysiske stabilitet til suspensjoner. Disse omfatter
35 lecitin, dinatrium-dioktylsulfosuksinat, oleinsyre og sorbitenestere.

[0195] I et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen en doseform tilpasset for intranasal administrering.

[0196] Formuleringer for administrering til nesen kan omfatte trykksatte aerosol-formuleringer og vandige formuleringer administrert til nesen ved en trykkpumpe. Formuleringer som er ikke-trykksatte og tilpasset for administrering topisk til nesehulen, er av spesiell interesse. Egnede formuleringer inneholder vann som fortynningsmidlet eller bærer for dette formål. Vandig formuleringer for administrering til lungene eller nesen kan gis med konvensjonelle tilsetningsmidler så som buffermidler, tonisitetsmodifiserende midler og lignende. Vandig formuleringer kan også administreres til nesen ved forstøvning.

[0197] Forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav kan formuleres som en fluid formulering for levering fra en væskedispenser, for eksempel en væskedispenser som har en dispenseringsdyse eller dispenseringsåpning gjennom hvilken en oppmålt dose av den fluide formulering dispensereres ved påføring av en brukerpåført kraft til en pumpemekanisme i væskedispenseren. Slike væskedispensere er generelt utstyrt med et reservoir av multiple oppmålte doser av den fluide formulering, hvor dosene dispensereres ved sekvensielle pumpeaktiveringer. Dispenseringsdysen eller -åpningen kan være konfigurert for insersjon inn i neseborene til brukeren for spraydispensering av den fluide formulering inn i nesehulen. En fluid dispenser av ovennevnte type er beskrevet og illustrert i WO05/044354, hvis innhold inntas her ved referanse. Dispenseren har et hus som rommer en fluidtømmeanordning som har en kompresjonspumpe montert på en beholder for å inneholde en fluid formulering. Huset har minst én fingeropererbar sidehevearm som er bevegbart innover med hensyn til huset for å bringe beholderen i inngrep oppover i huset for å bevirke at pumpen komprimerer og pumper en oppmålt dose av formuleringen ut av en pumpestamme gjennom en nesedyse i huset. I én utførelsesform, er fluiddispenseren av den generelle type illustrert i Figurer 30-40 i WO05/044354.

[0198] Farmasøytiske preparater tilpasset for intranasal administrering hvor bæreren er et fast stoff omfatter et grovt pulver som har en partikkelstørrelse i for eksempel området 20 til 500 mikron som blir administrert ved rask inhalering gjennom nesepassasjen fra en beholder for pulveret holdt nær opptil nesen. Egnede preparater hvor bæreren er en væske, for administrering som en nesespray eller som

nesedråper, omfatter vandige eller oljeløsninger av forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 **[0199]** Farmasøytiske preparater tilpasset for transdermal administrering kan presenteres som adskilte plasteryper ment for å forbli i intim kontakt med epidermis til pasienten i en forlenget tidsperiode. For eksempel kan den aktive bestanddel leveres fra plasteret ved iontoforese som generelt beskrevet i Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

10 **[0200]** Farmasøytiske preparater tilpasset for topisk administrering kan formuleres som salver, kremer, suspensjoner, lotioner, pulvere, løsninger, pastaer, geler, spray-preparater, aerosolpreparater eller oljer.

15 **[0201]** Salver, kremer og geler kan for eksempel formuleres med en vandig eller oljeaktig base med tilsetning av et egnet tykningsmiddel og/eller geldannende middel og/eller løsningsmidler. Slike baser kan således for eksempel omfatte vann og/eller en olje så som flytende paraffin eller en vegetabilsk olje så som jordnøttolje eller ricinusolje eller et løsningsmiddel så som polyetylenglykol. Fortykningsmidler og geldannende midler som kan anvendes i henhold til typen av basen omfatter myk
20 paraffin, aluminiumstearat, cetostearylalkohol, polyetylenglykoler, ullfett, bivoks, karboksypolymetylen og cellulosederivater og/eller glycerylmonostearat og/eller ikke-ioniske emulgeringsmidler.

25 **[0202]** Lotioner kan formuleres med en vandig eller oljeaktig base og vil generelt også inneholde ett eller flere emulgeringsmidler, stabiliseringsmidler, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler eller fortykningsmidler.

30 **[0203]** Pulvere for utvortes anvendelse kan dannes ved hjelp av hvilken som helst egnet pulverbasis for eksempel talkum, laktose eller stivelse. Dråper kan formuleres med en vandig eller ikke-vandig base som også omfatter ett eller flere dispergeringsmidler, solubiliseringssmidler, suspenderingsmidler eller konserveringsmidler.

35 **[0204]** Topiske preparater kan administreres ved én eller flere applikasjoner pr. dag til det berørte område, og over hudområder kan tilsluttende fordelaktig anvendes. Kontinuerlig eller forlenget levering kan oppnås ved en kleberreservoirsystem.

[0205] For behandlinger av øyet eller andre ytre vev, for eksempel munn og hud, kan preparatene anvendes som en topisk salve eller krem. Når formulert i en salve, kan forbindelsen med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav anvendes med enten en paraffinisk eller en vann-blandbar salvebasis. Alternativt kan

5 forbindelsen med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav formuleres i en krem med en olje-i-vann krembasis eller en vann-i-oil basis.

[0206] Farmasøytiske preparater tilpasset for parenteral administrering omfatter vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostatisk midler og løste stoffer som gjør formuleringen isotonisk med

10 blodet til den tilsiktede mottaker, og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan omfatte suspenderingsmidler og fortykningsmidler. Preparatene kan presenteres i enhetsdose- eller multidosebeholdere, for eksempel forseglede ampuller og medisinglass og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som bare krever

15 tilsetning av den sterile flytende bærer, for eksempel vann for injeksjoner, umiddelbart før anvendelse. Ekstemporære injeksjonsløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granuler og tabletter.

[0207] Forbindelsen og de farmasøytiske formuleringer ifølge oppfinnelsen kan

20 anvendes i kombinasjon med eller omfatte ett eller flere andre terapeutiske midler, for eksempel valgt fra anti-inflammatoriske midler, anticholinerge midler (spesielt en $M_1/M_2/M_3$ reseptorantagonist), β_2 -adrenoreseptoragonister, antiinfeksjonsmidler så som antibiotika eller antivirale midler eller antihistaminer. Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel

25 (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med ett eller flere andre terapeutisk aktive midler, for eksempel valgt fra et anti-inflammatorisk middel så som et kortikosteroid eller en NSAID, et anticholinergisk middel, en β_2 -adrenoreseptoragonist, et antiinfeksjonsmiddel så som et antibiotikum eller et antiviralt middel eller et antihistamin. Én utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter kombinasjoner

30 omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en β_2 -adrenoreseptoragonist og/eller et anticholinergisk middel og/eller en PDE-4 inhibitor og/eller et antihistamin.

[0208] I én utførelsesform omfatter oppfinnelsen en metode for behandling av en

35 lidelse mediert ved upassende PI3-kinaseaktivitet omfattende administrering av en sikker og effektiv mengde av en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel

(I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med ett eller flere terapeutisk aktive midler.

[0209] Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan vise selektivitet for PI3K δ i forhold til andre PI3-kinaser. Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som er selektiv for PI3K δ sammen med en forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav som er selektiv for en annen PI3-kinase, for eksempel PI3K γ .

10

[0210] Én utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter kombinasjoner omfattende ett eller to andre terapeutiske midler.

15

[0211] Det vil være klar for fagfolk på området at, hvor passende, kan den eller de andre terapeutiske bestanddeler anvendes i form av salter, for eksempel som alkalimetall- eller aminsalter eller som syreaddisjonssalter eller prodrug eller som estere, for eksempel lavere alkylestere eller som solvater, for eksempel hydrater for å optimalisere aktiviteten og/eller stabiliteten og/eller fysiske egenskaper så som oppløselighet av den terapeutiske bestanddel. Det vil også være klart at, hvor

20

[0212] I én utførelsesform omfatter oppfinnelsen en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en β_2 -adrenoreseptoragonist.

25

[0213] Eksempler på β_2 -adrenoreseptoragonister omfatter salmeterol (som kan være et racemat eller en enkelt enantiomer så som *R*-enantiomeren), salbutamol (som kan være et racemat eller en enkelt enantiomer så som *R*-enantiomeren), formoterol (som kan være et racemat eller en enkelt diastereomer så som *R,R*-diastereomeren), salmefamol, fenoterol karmoterol, etanterol, naminterol, klenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalin og salter derav, for eksempel xinafoat (1-hydroksy-2-naftalenekarboksylat)-saltet av salmeterol, sulfatsaltet eller den frie base av salbutamol eller fumaratsaltet av formoterol. I én utførelsesform er lengevirkende β_2 -adrenoreseptoragonister, for eksempel forbindelser som gir effektiv bronkodilatasjon i ca. 12 timer eller lenger, foretrukket.

35

[0214] Andre β_2 adrenoreseptoragonister omfatter dem beskrevet i 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 og WO03/042160.

5

[0215] Eksempler på β_2 -adrenoreseptoragonister omfatter:

3-((4-{[6-({(2R)-2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-(hydroksymetyl)fenyl]etyl}amino)heksyl] oksy} butyl) benzensulfonamid;

3-((3-{[7-({(2R)-2-hydroksy-2-[4-hydroksy-3-hydroksymetyl)fenyl]etyl}-amino)heptyl] oksy} propyl)bensensulfonamid;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2, 6-diklorbenzyl) oksy] etoksy} heksyl) amino]-1-hydroksyetyl}-2-(hydroksymetyl)fenol;

4-{((1R)-2-[(6-{4-[3-(cyklopentylsulfonyl)fenyl]butoksy}heksyl)amino]-1-hydroksyetyl)-2-(hydroksymetyl)fenol;

N-[2-hydroksyl-5-[(1R)-1-hydroksy-2-[[2-4-[(2R)-2-hydroksy-2-fenyletyl]amino]fenyl]etyl]amino]etyl]fenyl]formamid;

N-2{2-[4-(3-fenyl-4-metoksyfenyl)aminofenyl]etyl}-2-hydroksy-2-(8-hydroksy-2(1H)-kinoliikke-5-yl)etylamin; og

5-(((R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metyl-propoksy)-fenylamino]-fenyl}-etylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on.

20

[0216] β_2 -adrenoreseptoragonisten kan være i form av et salt dannet med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra svovelsyre, saltsyre, fumarsyre,

hydroksynaftosyre (for eksempel 1- eller 3-hydroksy-2-naftosyre), kanelsyre,

substituert kanelsyre, trifenyleddiksyre, sulfamsyre, sulfanilsyre, naftalenakrylsyre, benzosyre, 4-metoksybenzosyre, 2- eller 4-hydroksybenzosyre, 4-klorbenzosyre og 4-fenylbenzosyre.

25

[0217] Egnede anti-inflammatoriske midler omfatter kortikosteroider. Egnede

kortikosteroider som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene med formel (I) eller farmasøytisk akseptable salter derav er de oral og inhalerte kortikosteroider og deres prodrug-forbindelser som har antiinflammatorisk aktivitet. Eksempler omfatter metylprednisolon, prednisolon, deksametason, flutikasonpropionat, 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -[(4-metyl-1,3-tiazol-5-karbonyl)oksy]-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-fluormetylester, 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-fluormetylester (flutikasonfuroat), 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -

35

metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-(2-okso-tetrahydro-furan-3S-yl)ester, 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-17 α -(2,2,3,3-tetrametycyklopropylkarbonyl)oksy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-cyanometylester og 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -(1-methycyklopropylkarbonyl)oksy-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-fluormetylester, beklometasonestere (for eksempel 17-propionatesteren eller 17,21-dipropionatesteren), budesonid, flunisolid, mometasonestere (for eksempel mometasonfuroat), triamcinolonacetamid, rofleponid, ciklesonid (16 α ,17-[[*(R)*-cykloheksylmetylen]bis(oksy)]-11 β ,21-dihydroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion),
 10 butiksokortpropionat, RPR-106541 og ST-126. Foretrukne kortikosteroider omfatter flutikasonpropionat, 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -[(4-metyl-1,3-tiazol-5-karbonyl)oksy]-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-fluormetylester, 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-fluormetylester, 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-17 α -(2,2,3,3-tetrametycyklopropylkarbonyl)oksy-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-cyanometylester og 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -(1-metycyklopropylkarbonyl)oksy-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-fluormetylester. I én utførelsesform er kortikosteroidet 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karbotiosyre-S-fluormetylester.
 20

[0218] Eksempler på kortikosteroider kan omfatte dem beskrevet i WO2002/088167, WO2002/100879, WO2002/12265, WO2002/12266, WO2005/005451, WO2005/005452, WO2006/072599 og WO2006/072600.

25

[0219] Ikke-steroide forbindelser som har glukokortikoidagonisme som kan ha selektivitet for transrepresjon i forhold til transaktivering og som kan være anvendelige i kombinasjonsterapi omfatter dem dekket i de følgende patenter: WO03/082827, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651 og WO03/08277. Ytterligere ikke-steroide forbindelser er dekket i: WO2006/000401, WO2006/000398 og WO2006/015870.

[0220] Eksempler på anti-inflammatoriske midler omfatter ikke-steroide anti-inflammatoriske medikamenter (NSAIDer).

35

[0221] Eksempler på NSAIDer omfatter natriumkromglykat, nedokromil-natrium, fosfodiesterase (PDE) inhibitorer (for eksempel teofyllin, PDE4 inhibitorer eller blandede PDE3/PDE4 inhibitorer), leukotrienantagonister, inhibitorer av leukotrien-syntese (for eksempel montelukast), iNOS inhibitorer, tryptase og elastase inhibitorer, 5 beta-2 integrinantagonister og adenosinreseptor-agonister eller -antagonister (f.eks. adenosin 2a agonister), cytokinantagonister (for eksempel kjemokinantagonister, så som en CCR3 antagonist) eller inhibitorer av cytokinsyntese eller 5-lipoksygenase-inhibitorer. En iNOS (induserbar nitrogenoksid syntetaseinhibitor) er foretrukket for oral administrering. Eksempler på iNOS inhibitorer omfatter dem beskrevet i WO93/13055, 10 WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 og WO99/62875. Eksempler på CCR3 inhibitorer omfatter dem beskrevet i WO02/26722.

[0222] I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen anvendelse av forbindelsene med formel (I) i kombinasjon med en fosfodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, spesielt i 15 tilfellet av en formulering tilpasset for inhalering. Den PDE4-spesifikke inhibitor som er anvendelig i dette aspekt av oppfinnelsen kan være hvilken som helst forbindelse som er kjent til å inhibere PDE4 enzymet eller som er oppdaget til å virke som en PDE4 inhibitor og som er bare PDE4 inhibitorer og ikke forbindelser som hemmer andre medlemmer av PDE familien så som PDE3 og PDE5, så vel som PDE4.

20

[0223] Forbindelser omfatter *cis*-4-cyano-4-(3-cyklopentyloksy-4-metoksyfenyl)cykloheksan-1-karboksylysyre, 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)cykloheksan-1-on og *cis*-[4-cyano-4-(3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)cykloheksan-1-ol]. Også *cis*-4-cyano-4-[3-(cyklopentyloksy)-4-metoksyfenyl]cykloheksan-1-karboksylysyre (også kjent som 25 cilomilast) og dens salter, estere, prodrug-forbindelser eller fysiske former som er beskrevet i U.S. patent 5,552,438 utstedt 03 September, 1996, hvor dette patent og forbindelsene det beskriver er inntatt her ved referanse.

[0224] Andre forbindelser omfatter AWD-12-281 fra Elbion (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P. 98; CAS referanse nr. 247584020-9); et 9-benzyladeninderivat kalt NCS-613 (INSERM); D-4418 fra Chiroscience og Schering-Plough; en benzodiazepin PDE4 inhibitor identifisert som CI-1018 (PD-168787) og som tilskrives Pfizer; et benzodioksolderivat beskrevet av 35 Kyowa Hakko i WO99/16766; K-34 fra Kyowa Hakko; V-11294A fra Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS referanse No 162401-32-3) og et

ftalazinon (WO99/47505, hvis innhold herved inntas ved referanse) fra Byk-Gulden; Pumafentrin, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoksy-1,2,3,4,4a,10b-heksahydro-8-metoksy-2-metylbenzo[c][1,6]naftyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid som er en blandet PDE3/PDE4 inhibitor som er fremstilt og publisert av Byk-Gulden, nå Altana; arofyllin
 5 under utvikling av Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 fra Vernalis; eller T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther,1998, 284(1): 162) og T2585.

[0225] Ytterligere forbindelser er beskrevet i den publiserte internasjonale patentsøknad WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), WO04/056823 (Glaxo Group Ltd) og
 10 WO04/103998 (Glaxo Group Ltd) (f.eks. Eksempel 399 eller 544 beskrevet deri). Ytterligere forbindelser er også beskrevet i WO2005/058892, WO2005/090348, WO2005/090353 og WO2005/090354, alle i navnet Glaxo Group Limited.

[0226] Eksempler på anticholinerge midler er de forbindelser som virker som
 15 antagonist i muskarinreseptorer, spesielt de forbindelser som er antagonist av M₁ eller M₃ reseptorene, dobbelantagonister av M₁/M₃ eller M₂/M₃, reseptorene eller pan-antagonister av M₁/M₂/M₃ reseptorene. Eksempler på forbindelser for administrering via inhalering omfatter ipratropium (for eksempel som bromidet, CAS 22254-24-6, solgt under navnet Atrovent), oksitropium (for eksempel som bromidet, CAS 30286-
 20 75-0) og tiotropium (for eksempel som bromidet, CAS 136310-93-5, solgt under navnet Spiriva). Også av interesse er revatropat (for eksempel som hydrobromidet, CAS 262586-79-8) og LAS-34273 som er beskrevet i WO01/04118. Eksempler på forbindelser for oral administrering omfatter pirenzepin (CAS 28797-61-7), darifenacin (CAS 133099-04-4 eller CAS 133099-07-7 for hydrobromidet solgt under navnet
 25 Enablex), oksybutynin (CAS 5633-20-5, solgt under navnet Ditropan), terodilin (CAS 15793-40-5), tolterodin (CAS 124937-51-5 eller CAS 124937-52-6 for tartratet, solgt under navnet Detrol), otilonium (for eksempel som bromidet, CAS 26095-59-0, solgt under navnet Spasmomen), trospiumklorid (CAS 10405-02-4) og solifenacin (CAS 242478-37-1 eller CAS 242478-38-2 for suksinatet også kjent som YM-905 og solgt
 30 under navnet Vesicare).

[0227] Ytterligere forbindelser er beskrevet i WO 2005/037280, WO 2005/046586 og WO 2005/104745, inntatt her ved referanse. De foreliggende kombinasjoner omfatter, men er ikke begrenset til:
 35 (3-endo)-3-(2,2-di-2-tienylethenyl)-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktanjodid;
 (3-endo)-3-(2-cyano-2,2-difenyletyl)-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktanbromid;

4-[hydroksy(difenyl)metyl]-1-{2-[(fenylmetyl)oksy]etyl}-1-azoniabicyklo[2,2,2]oktan-
bromid; og

(1*R*,5*S*)-3-(2-cyano-2,2-difenyletyl)-8-metyl-8-{2-[(fenylmetyl)oksy]etyl}-8-
azoniabicyklo[3,2,1]oktanbromid.

5

[0228] Andre anticholinerge midler omfatter forbindelser som er beskrevet i US
patentsøknad 60/487981 omfattende for eksempel:

(3-*endo*)-3-(2,2-di-2-tienylethenyl)-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktanbromid;

(3-*endo*)-3-(2,2-difenylethenyl)-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktanbromid;

10 (3-*endo*)-3-(2,2-difenylethenyl)-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktan-4-
metylbenzensulfonat;

(3-*endo*)-8,8-dimetyl-3-[2-fenyl-2-(2-tienyl)etenyl]-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktan-
bromid; og/eller

15 (3-*endo*)-8,8-dimetyl-3-[2-fenyl-2-(2-pyridinyl)etenyl]-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktan-
bromid.

[0229] Ytterligere anticholinerge midler omfatter forbindelser som er beskrevet i US
patentsøknad 60/511009 omfattende for eksempel:

(*endo*)-3-(2-metoksy-2,2-di-tiofen-2-yl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo-
20 [3,2,1]oktanjodid;

3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propionitril;

(*endo*)-8-metyl-3-(2,2,2-trifenyl-etyl)-8-aza-bicyklo[3,2,1]oktan;

3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propionamid;

3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propionsyre;

25 (*endo*)-3-(2-cyano-2,2-difenyl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktanjodid;

(*endo*)-3-(2-cyano-2,2-difenyl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktanbromid;

3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propan-1-ol;

N-benzyl-3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propionamid;

(*endo*)-3-(2-karbamoyl-2,2-difenyl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktan-
30 jodid;

1-benzyl-3-[3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propyl]-
urinstoff;

1-etyl-3-[3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propyl]-
urinstoff;

35 *N*-[3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propyl]-acetamid;

N-[3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propyl]-benzamid;

3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-di-tiofen-2-yl-propionitril;

(*endo*)-3-(2-cyano-2,2-di-tiofen-2-yl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktan-jodid;

N-[3-((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propyl]-benzensulfonamid;

5 [3-(((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propyl]-urinstoff;

N-[3-((*endo*)-8-metyl-8-aza-bicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-2,2-difenyl-propyl]-metansulfonamid; og/eller

(*endo*)-3-{2,2-difenyl-3-[(1-fenyl-metanoyl)-amino]-propyl}-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktanbromid.

10

[0230] Ytterligere forbindelser omfatter:

(*endo*)-3-(2-metoksy-2,2-di-tiofen-2-yl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktanjodid;

(*endo*)-3-(2-cyano-2,2-difenyl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktanjodid;

15 (*endo*)-3-(2-cyano-2,2-difenyl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktanbromid;

(*endo*)-3-(2-karbamoyl-2,2-difenyl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktan-jodid;

(*endo*)-3-(2-cyano-2,2-di-tiofen-2-yl-etyl)-8,8-dimetyl-8-azonia-bicyklo[3,2,1]oktan-jodid; og/eller

20 (*endo*)-3-{2,2-difenyl-3-[(1-fenyl-metanoyl)-amino]-propyl}-8,8-dimetyl-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktanbromid.

[0231] I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen

25 med en H1 antagonist. Eksempler på H1 antagonister omfatter, uten begrensning, ameleksanox, astemizol, azatadin, azelastin, acrivastin, bromfeniramin, cetirizin, levocetirizin, efletirizin, klorfeniramin, klemastin, cyclizin, karebastin, cyproheptadin, karbinoksamin, deskarboetoksylokratadin, doksyamin, dimetinden, ebastin, epinastin, efletirizin, feksofenadin, hydroksyzin, ketotifen, loratadin, levocabastin, mizolastin, 30 mekitazin, mianserin, noberastin, meklizin, norastemizol, olopatadin, pikumast, pyrilamin, prometazin, terfenadin, tripelennamin, temelastin, trimeprazin og triprolidin, spesielt cetirizin, levocetirizin, efletirizin og feksofenadin. I en ytterligere utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en H3 35 antagonist (og/eller invers agonist). Eksempler på H3 antagonister omfatter for eksempel de forbindelser som er beskrevet i WO2004/035556 og i WO2006/045416. Andre histamin reseptorantagonister som kan anvendes i kombinasjon med

forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter antagonist (og/eller inverse agonister) av H4 reseptoren, for eksempel forbindelsene beskrevet i Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003).

5 **[0232]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en PDE4 inhibitor.

10 **[0233]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en β_2 -adrenoreseptor-agonist.

15 **[0234]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et kortikosteroid.

20 **[0235]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en ikke-steroid GR agonist.

25 **[0236]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en anticholinerg forbindelse.

30 **[0237]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en antihistamin.

35 **[0238]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en PDE4 inhibitor og en β_2 -adrenoreseptoragonist.

40 **[0239]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, en kombinasjon omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en anticholinerg forbindelse og en PDE-4 inhibitor.

45 **[0240]** Kombinasjonene referert til ovenfor kan hensiktsmessig presenteres for

anvendelse i form av et farmasøytisk preparat og således representerer farmasøytiske preparater omfattende en kombinasjon som definert ovenfor sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer et ytterligere aspekt av oppfinnelsen.

5

[0241] De individuelle forbindelser i slike kombinasjoner kan administreres enten sekvensielt eller samtidig i separate eller kombinerte farmasøytiske formuleringer. I én utførelsesform, vil de individuelle forbindelser administreres samtidig i en kombinert farmasøytisk formulering. Passende doser av kjente terapeutiske midler vil
10 lett bli forstått av fagfolk på området.

15

[0242] Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et annet terapeutisk aktivt middel.

20

[0243] Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en PDE4 inhibitor.

[0244] Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en β_2 -adrenoreseptor-agonist.

25

[0245] Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et kortikosteroid.

30

[0246] Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en ikke-steroid GR agonist.

35

[0247] Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et anticholinergisk middel.

[0248] Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk

preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et antihistamin.

5 **[0249]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med en PDE4 inhibitor og en β_2 -adrenoreseptor-agonist.

10 **[0250]** Oppfinnelsen tilveiebringer således, i et ytterligere aspekt, et farmasøytisk preparat omfattende en kombinasjon av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav sammen med et anticholinergisk middel og en PDE4 inhibitor.

15 **[0251]** Oppfinnelsen vil nå bli illustrert ved hjelp av de følgende ikke-begrensede eksempler.

EKSEMPLER

20 **[0252]** De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Disse eksempler er ikke ment for å begrense omfanget av den foreliggende oppfinnelse, men heller gi veiledning for fagfolk for å fremstille og anvende forbindelsene, preparatene og metodene ifølge den foreliggende oppfinnelse. Mens spesielle utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse er beskrevet, vil fagfolk forstå at forskjellige endringer og modifikasjoner kan gjennomføres uten å avvike fra ånden og rammen til oppfinnelsen.

25 **[0253]** Når navnet på en kommersiell leverandør er gitt etter navnet på en forbindelse eller et reagens, for eksempel "forbindelse X (Aldrich)" eller "forbindelse X/Aldrich", betyr dette at forbindelse X kan oppnås fra en kommersiell leverandør, så som den nevnte kommersielle leverandør. Hvis ikke vist til her, kan forbindelsen eller reagenset anskaffes fra en standardleverandør så som Sigma Aldrich, Lancaster,
30 Fluorchem, TCI etc.

[0254] Navnene i eksemplene er oppnådd ved anvendelse av et forbindelses-navngivningsprogram som matcher struktur til navn (f.eks. ACD/Name Batch v 9,0).

35 **Generelle forsøksdetaljer**

Væskerkromatografi massespektroskopi (LCMS) metoder

[0255] LCMS analyse er utført ved anvendelse av én av metodene angitt nedenfor.

Metode A:

[0256] LCMS instrumentering består av de følgende:

5 Kolonne: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7µm 2,1mm x 50mm. Kolonneovn innstilt til 40 grader celsius

Løsningsmiddel A: vann 0,1% maursyre + 10mM ammoniumacetat

Løsningsmiddel B: MeCN: vann 95:5 + 0,05% maursyre

Injeksjonsvolum:	0,5µl
Injeksjonsteknikk:	Partiell sløyfe overfylling
UV deteksjon:	220 til 330 nm
UV samplingrate:	40 punkter per sekund
MS scanningområde:	100 til 1000 amu
MS scanningrate:	0,2 sekund scanning med et 0,1 sekund inter-scanningopphold
MS scanningfunksjon:	Elektrospray med pos neg svitsjing
Syklustid:	2minutter og 30 sekunder

10 Gradient:

Tid	Strømning 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

Metode B:

HPLC analysen ble utført på en Sunfire C18 kolonne (30mm x 4,6mm i.d. 3,5µm pakke- diameter) ved 30 grader celcius.

15 Løsningsmiddel A = 0,1 % volum/volum løsning av maursyre i vann.

Løsningsmiddel B = 0,1 % volum/volum løsning av maursyre i acetonitril.

Gradienten anvendt var:

Tid (min)	Strømningshastighet (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

- 5 **[0259]** UV deteksjonen var et gjennomsnittlig signal fra bølglengde 210nm til 350nm og et massespektrum ble registrert på et massespektrometer ved anvendelse av alternerende scanning-positiv og negativ modus elektroprayonisering.

Metode C:

- 10 **[0260]** HPLC analysen ble utført på et Phenomenex Luma C18(2) (50mm x 2mm i.d. 3µm pakkediameter eller godkjent ekvivalent) ved 40 grader celcius.

Løsningsmiddel A = 0,05% volum/volum løsning av TFA i vann.

Løsningsmiddel B = 0,05% volum/volum løsning av TFA i acetonitril.

Gradienten anvendt var:

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

15

- [0261]** UV deteksjonsbølglengden var analyttavhengig og massespektra ble registrert på et massespektrometer ved anvendelse av positivt ion-elektrospray.

Metode D:

- 20 **[0262]** HPLC analysen ble utført på et Phenomenex Luma C18(2) (50mm x 2mm i.d. 3µm pakkediameter eller godkjent ekvivalent) ved 60 grader celcius.

Løsningsmiddel A = 0,05% volum/volum løsning av TFA i vann.

Løsningsmiddel B = 0,05% volum/volum løsning av TFA i acetonitril.

Gradienten anvendt var:

Tid (min)	Strømningshastighet (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

- 5 **[0263]** UV deteksjonsbølgelengde var analyttavhengig og massespektra ble registrert på et massespektrometer ved anvendelse av positivt-ion elektropray.

Massedirigerte automatiserte preparative HPLC metoder

- 10 **[0264]** Metodene for massedirigert automatisert preparativ HPLC anvendt for rensingen av forbindelser er beskrevet nedenfor:

Metode A - Høy pH

[0265] Kolonnedetaljer: Waters_XBRIDGE Prep C18 kolonne 5µm OBD (30 x 150 mm)

- 15 **[0266]** Løsningsmidlene som ble anvendt var:

A=10 mM ammoniumbikarbonat i vann regulert til pH 10 med vandig ammoniakk-løsning

B= acetonitril + 0,1 % vandig ammoniakk

- 20 **[0267]** Samling ble utløst ved uv, ms eller en kombinasjon av de to. UV deteksjonen var et gjennomsnittssignal fra bølgelengde 210nm til 350nm. Massespektra ble registrert på et massespektrometer ved anvendelse av en alternerende-scanning positiv og negativ modus elektroprayionisering.

Metode B - lav pH

[0268] Kolonnedetaljer: SUNFIRE C18 kolonne (30 x 150 mm id 5 µm pakke-diameter)

[0269] Løsningsmidlene som anvendes var:

- 30 A=0,1 % volum/volum løsning av maursyre i vann.

B= 0,1 % volum/volum løsning av maursyre i acetontrile.

[0270] Samling ble utløst ved uv, ms eller en kombinasjon av de to. UV deteksjonen var et gjennomsnittssignal fra bølgelengde 210nm til 350nm. Massespektra ble registrert på massespektrometer ved anvendelse av en alternerende-scanning positiv og negativ modus elektrosprayionisering.

5

Metode C

[0271] Kolonnedetaljer: XBRIDGE Shield RP18 kolonne (100 x 19mm, 5 uM pakke-diameter

[0272] Løsningsmidlene som anvendes var:

10 A=10 mM ammoniumbikarbonat i vann regulert til pH 10 med vandig ammoniakk-løsning

B= Metanol

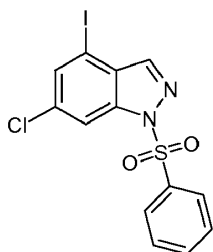
15 **[0273]** Samling ble utløst ved uv, ms eller en kombinasjon av de to. UV deteksjonen var et gjennomsnittssignal fra bølgelengde 210nm til 350nm. Massespektra ble registrert på et massespektrometer ved anvendelse av en alternerende-scanning positiv og negativ modus elektrosprayionisering.

Mellomprodukter og eksempler

20 **Mellomprodukt 1**

6-klor-4-jod-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol

[0274]



25 **Metode A**

[0275] 6-klor-4-jod-1H-indazol (30 g, 108 mmol, tilgjengelig fra Sinova) ble oppløst i *N,N*-dimetylformamid (300 ml) og avkjølt i et isvannbad under nitrogen.

Natriumhydrid (5,17 g, 129 mmol) ble tilsatt porsjonsvis, som opprettholder temperaturen under 10°C. Etter fullstendig tilførsel ble reaksjonsblandingen omrørt i

30 20 minutter og deretter ble benzensulfonylchlorid (16,5 ml, 129 mmol) tilsatt dråpevis over 15 minutter. Reaksjonen fikk stå for oppvarming til romtemperatur natten over og deretter hellet i isvann (2 L). Det utfelte produktet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann (ca. 400 ml) og tørket i en vakuumovn natten over, hvilket gir

tittelforbindelsen (43,3 g).

LCMS (Metode A): Rt 1,38 minutter, MH^+ 419.

Metode B

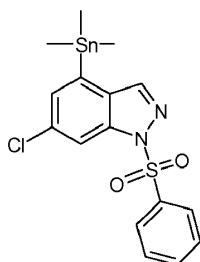
- 5 **[0276]** Til en omrørt løsning av 6-klor-4-jod-1*H*-indazol (633,6 g) i THF (5,7L) ble det tilsatt natriumhydroksid (227,4 g) fulgt av tetra-*n*-butylammoniumbisulfat (38,0 g) ved $20 \pm 3^\circ\text{C}$ under en nitrogen-atmosfære. Blandingen ble omrørt ved $20 \pm 3^\circ\text{C}$ i 1 time 3 min, deretter ble benzensulfonylchlorid (319 ml) tilsatt ved en hastighet slik at den indre temperatur på $<25^\circ\text{C}$ opprettholdes. Gjenværende benzensulfonylchlorid ble
- 10 spylt inn i karet med THF (630 ml), deretter ble blandingen omrørt i 1 time 10 min. Blandingen ble avkjølt til $<5^\circ\text{C}$ og vann (12,7 L) ble tilsatt ved en slik hastighet at den indre temperatur under $5 \pm 3^\circ\text{C}$ opprettholdes, deretter blir blandingen omrørt ved $0-5^\circ\text{C}$ i 1 time 20 min. De faste stoffene ble oppsamlet ved vakuumfiltrering, vasket med vann ($2 \times 1,9$ L), suget tørre og deretter videre tørket under vakuum med
- 15 nitrogenavlufing ved $40^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ natten over, hvilket gir tittelforbindelsen (780,8 g). LCMS (Metode C): Rt 6,28 min, MH^+ 419.

Mellomprodukt 2

6-klor-1-(fenylsulfonyl)-4-(trimetylstannanyl)-1*H*-indazol

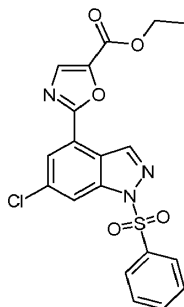
20

[0277]



- 25 **[0278]** 6-klor-4-jod-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol (30 g, 71,7 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (8,1 g, 7,01 mmol), xylen (200 ml), trietylamin (19,98 ml, 143 mmol) og heksametylditin (21,8 ml, 105 mmol) ble oppvarmet ved 150°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble varmfiltrert gjennom Celite, vasket med ytterligere xylen og løsningsmidlet ble avdampet *i vakuum*. Residuet ble utgitt med cykloheksan og presipitatet ble oppsamlet ved filtrering og tørket i en vakuumovn,
- 30 hvilket gir tittelforbindelsen (14,4 g). LCMS (Metode A): Rt 1,51 minutter, MH^+ 457.

Mellomprodukt 3a

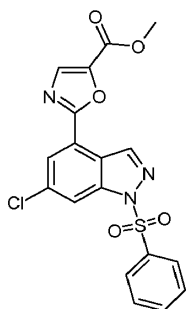
Etyl 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat**[0279]**

5

[0280] I 4 batcher ble tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (3,37 g, 2,92 mmol), etyl-2-klor-1,3-oksazol-5-karboksylat (6,65 g, 37,9 mmol, tilgjengelig fra Apollo Scientific) og kobber(I)jodid (1,11 g, 5,83 mmol) tilsatt til en løsning av 6-klor-1-(fenylsulfonyl)-4-(trimetylstannanyl)-1*H*-indazol (13,28 g, 29,2 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (52 ml). I 3 av batchene ble tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (1,03 g, 0,89 mmol), etyl-2-klor-1,3-oksazol-5-karboksylat (2,03 g, 11,59 mmol) og kobber(I)jodid (0,34 g, 1,78 mmol) tilsatt til en løsning av 6-klor-1-(fenylsulfonyl)-4-(trimetylstannanyl)-1*H*-indazol (4,06 g, 8,91 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (16 ml). I den fjerde batch ble tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,28 g, 0,24 mmol), etyl 2-klor-1,3-oksazol-5-karboksylat (0,55 g, 3,14 mmol) og kobber(I)jodid (0,09 g, 0,48 mmol) tilsatt til en løsning av 6-klor-1-(fenylsulfonyl)-4-(trimetylstannanyl)-1*H*-indazol (1,10 g, 2,42 mmol) i *N,N*-dimetylformamid (4 ml). Hver batch ble oppvarmet og omrørt ved 100°C under mikrobølgebestråling i 30 min. Blandingene fikk avkjøles til romtemperatur og de samlede utfelte produkt ble suspendert i dietyleter og oppsamlet ved filtrering, vasking med ytterligere dietyleter og deretter tørking i en vakuumovn i 72 timer. Omtrent 5,2 g det resulterende faste stoffet ble oppløst i diklormetan og ført gjennom Celite under eluering med ytterligere diklormetan. Løsningsmidlet ble avdampet i *vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et blekoransje fast stoff (4,95 g). LCMS (Metode A): Rt 1,38 minutter, MH⁺ 432.

25

Mellomprodukt 3b**Metyl 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat**

[0281]

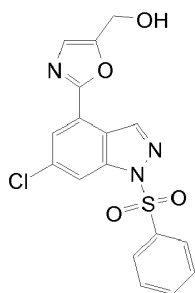
[0282] Til en omrørt løsning av 6-klor-4-jod-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol (549,8 g) i toluen (1,43 L) ble det tilsatt trietylamin (380 ml) ved 20±3°C under en atmosfære av nitrogen. Heksametylditin (385 ml) i toluen (825 ml) ble tilsatt, fulgt av toluen (275 ml) og deretter tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (154,7 g). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 120°C og omrørt ved denne temperatur i 3 timer. Blandingen fikk avkjøles til 20±3°C, filtrert og deretter vasket med toluen (4,95 L). Filtratet ble overført til et rent kar gjennom et 5µm Dominick hunter in-line filter og skylt med ytterligere toluen (550 ml). Batchen ble deretter vasket med 50% vandig KF løsning (5,5 L), den vandige oppslemmingen ble filtrert og filtratet ble rekombinert med den organiske fasen. Den vandige fase ble separert og de organiske faser ble vasket suksessivt med 50% vandig KF (5,5 L), fulgt av vann (5,5 L). Det organiske laget ble fortynnet med DMPU (2,75 L), deretter konsentrert ved vakuumdestillasjon til ca. 5,4 volumdelere. Til den resulterende løsningen ble det tilsatt kobber(I)jodid (25,5 g) fulgt av metyl 2-klor-1,3-oksazol-5-karboksylat (279 g, tilgjengelig fra Apollo Scientific) ved 20±3°C. Løsningen ble avgasset *via* vakuum og nitrogenspylinger (x3).

Tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (78 g) ble tilsatt og blandingen ble avgasset (x3) og deretter oppvarmet til 85-90°C i 10 timer. Blandingen ble fortynnet med DMSO (13,75 L) og avkjølt til 20±3°C, deretter ble vann (2,75 L) tilsatt i ca. 1vol porsjoner over ca. 15 minutter inntil krystallisasjon ble initiert. Den resulterende suspensjon ble aldret ved 20°C±3°C i 1,5 timer. De faste stoffene ble oppsamlet ved vakuumfiltrering, vasket med vann (2x 2,75 L), suget tørre og ble deretter videre tørket *i vakuum* med en nitrogenavlufing ved 45°C±5°C natten over, hvilket gir tittelforbindelsen (341,1 g).

LCMS (Metode C): Rt 6,08 minutter, MH⁺ 418

Mellomprodukt 4

{2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol

[0283]**Metode A**

5 **[0284]** En løsning av etyl 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat (5,11 g, 11,8 mmol) i diklormetan (80 ml) ble avkjølt til -25°C i en ovns-tørket rundbunnet kolbe. Diisobutylaluminiumhydrid (25 ml, 37,5 mmol, 1,5M løsning i toluen) ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen ble omrørt ved -20°C i 3 timer. En 10% vandig løsning av kalium-natriumtartrat (80 ml) ble tilsatt og

10 reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 min. Det utfelte faste stoff ble filtrert fra og fordelt mellom etylacetat (500 ml) og vann (500 ml). Lagene ble separert og det vandige lag ble vasket med ytterligere etylacetat (3x 150 ml). De samlede organiske lag ble tørket og inndampet *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (1,1 g). LCMS (Metode A): Rt 1,09 minutter, MH⁺ 390.

15

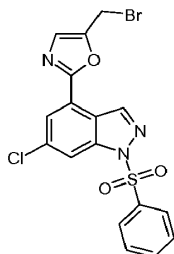
[0285] Det gjenværende filtrat ble overveiende konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom etylacetat (500 ml) og vann (500 ml). Lagene ble separert og det vandige lag ble ekstrahert med ytterligere etylacetat (3x 150 ml). De samlede organiske lag ble vasket med vann (2x 150 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og

20 inndampet, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (1,9 g). LCMS (Metode A): Rt 1,09 minutter, MH⁺ 390.

Metode B

[0286] Til en løsning av etyl 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat (1,15 g) i THF (17,25 ml), omrørt under nitrogen i et isbad, ble det tilsatt en løsning av diisobutylaluminiumhydrid (5,08 ml, 5,64 mmol) i toluen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 2 timer. Natriumsulfatdecahydrat (2,5 g) ble tilsatt, blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time, deretter filtrert, vasket med THF (2x 5 vols) og konsentrert under redusert trykk, hvilket gir tittelforbindelsen

30 (0,98 g). LCMS (Metode D): Rt 2,20 minutter, MH⁺ 390.

Mellomprodukt 5**4-[5-(brommetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol****[0287]**

5

Metode A**[0288]** {2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol

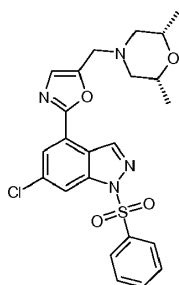
(1,626 g, 4,17 mmol) ble oppløst i vannfri diklormetan (20 ml) og karbontetrabromid (2,77 g, 8,34 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og en løsning av trifenyfosfin (2,188 g, 8,34 mmol) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt dråpevis. Etter oppvarming til romtemperatur og omrøring i ytterligere 3 timer, ble løsningsmidlet delvis fjernet *i vakuum* og løsningen ble renset direkte ved silikagelkromatografi, under eluering med 0-100% etylacetat i diklormetan. De passende fraksjoner ble samlet, hvilket gir tittelforbindelsen som et kremfarget, fast stoff (1,16 g). LCMS (Metode B): Rt 3,70 minutter, MH⁺ 454.

Metode B

[0289] Trifenyfosfindibromid (20,60 g, 48,8 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av {2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol (9,06 g, 23,2 mmol) i diklormetan (181 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C inntil reaksjonen var ferdig. Vann (91 ml) og mettet natriumbikarbonatløsning (91 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt, deretter separert. Det vandige laget ble ekstrahert med ytterligere diklormetan (45 ml) og de organiske faser kombinert og vasket med vann (91 ml). Lagene ble separert og det organiske lag ble konsentrert til tørrhet og deretter gjenoppløst i metanol (136 ml). Etter omrøring i 30 minutter ble den resulterende hvite suspensjon filtrert og det faste stoffet ble tørket under vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (9,58 g). LCMS (Metode D): Rt 2,57min, MH⁺ 452/454.

30

Mellomprodukt 6a**6-klor-4-(5-[(2R,6S)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl)-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol**

[0290]**[0291]** 4-[5-(Brommetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol

5 (0,580 g, 1,28 mmol) ble oppløst i diklormetan (5 ml) og (2*R*, 6*S*)-2,6-dimetylmorfolin (0,317 ml, 2,56 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, deretter ble løsningsmidlet fjernet under en strøm av nitrogen. Det resulterende, gule, faste stoff ble oppløst i diklormetan (5 ml) og vasket med vann (2x 2,5 ml). Lagene ble separert (hydrofob fritte) og organiske laget ble inndampet i

10 *vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff (0,60 g).

LCMS (Metode A): Rt 0,86 minutter, MH⁺ 487.

¹H NMR (400MHz, Kloroform-*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

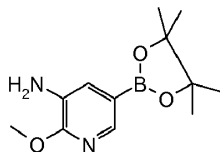
15 - 2,72 (m, 2 H), 1,86 (dd, *J* = 10,5, 11,0 Hz, 2 H), 1,16(d, *J* = 6,5Hz, 6 H).

[0292] Tilsvarende fremstilt ved anvendelse av det passende amin ble:

Mellomprodukt nummer	Navn	Struktur	Amin	LC/MS R _t min	LC/MS MH ⁺
6b	6-klor-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperaziny]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indazol		1-(1-metyletyl)-piperazin	0,77	500

Mellomprodukt 7

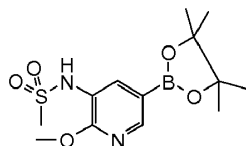
20 **2-(metyloksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinamin**

[0293]

- 5 **[0294]** Til 5-brom-2-(metyloksy)-3-pyridinamin (18,93 g, 93 mmol, tilgjengelig fra Asymchem International) i en 1 L rundbunnet kolbe ble det tilsatt nitrogenspylt 1,4-dioksan (500 ml) fulgt av 4,4,4',4',5,5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioksaborolan (47,4 g, 186 mmol), kaliumacetat (27,5 g, 280 mmol) og diklor{1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium (II)diklormetanaddukt (7,61 g, 9,32 mmol).
- 10 Blandingen ble deretter omrørt ved 80°C under nitrogen i 2 timer. Reaksjonsblandingen fikk avkjøles og ble deretter fordelt mellom etylacetat og vann og filtrert gjennom et celite-sjikt. Det vandige laget ble ekstrahert videre med etylacetat (2X) og de samlede organiske lag ble vasket med vann, saltvann og tørket over magnesiumsulfat natten over. Blandingen ble filtrert og filtratet konsentrert i
- 15 *vakuum*, hvilket gir et mørkebrunt fast stoff. Residuet ble rensset ved silikagel-kromatografi, under eluering i 0-50% etylacetat/diklormetan. De passende fraksjoner ble samlet og inndampet til tørrhet og residuet ble utgnidd med cykloheksan. Det resulterende faste stoffet ble filtrert fra og tørket i *vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et lys rosa fast stoff (11,1 g).
- 20 LCMS (Metode A) Rt 0,91 minutter, MH⁺ 251.

Mellomprodukt 8**N-[2-(metyloksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinyl]metansulfonamid**

25

[0295]

- 30 **[0296]** Til en løsning av 2-(metyloksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinamin (0,5 g, 1,999 mmol) i pyridin (5 ml) ble tilsatt til metansulfonyl-klorid (0,309 ml, 4,00 mmol) og blandingen ble omrørt ved 20 °C i 18 timer deretter ble løsningsmidlet fjernet i *vakuum*. Residuet ble fordelt mellom mettet natriumbikarbonatløsning (10 ml) og diklormetan (20 ml), separert ved en hydrofob

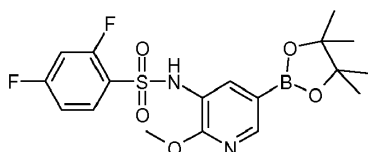
fritte og renses ved silikagelkromatografi ved eluering med en gradient av diklormetan og metanol, hvilket gir tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff (0,46 g).

LCMS (Metode A): Rt 0,98mins, MH^+ 329.

5 Mellomprodukt 9

2,4-difluor-*N*-[2-(metyloksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinyl]benzensulfonamid

[0297]



10

[0298] Til en omrørt løsning av 2-(metyloksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinamin (3 g, 12,00 mmol) i pyridin (12 ml), ble 2,4-difluorbenzensulfonylchlorid (1,774 ml, 13,19 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. 2 N hydrogenklorid (vandig) (20 ml) og diklormetan (20 ml) ble tilsatt og lagene separert. Det vandige laget ble vasket med ytterligere diklormetan (2x 15 ml) og de organiske lag ble kombinert, tørket (hydrofob fritte) og inndampet *i vakuum*, hvilket gir en brun olje. Der var fortsatt noe pyridin i reaksjonsblandingen og 2M hydrogenklorid (vandig) og diklormetan (15 ml) ble således tilsatt til ekstrakten én gang til. Løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et oransje, fast stoff (4,3 g).

15

20

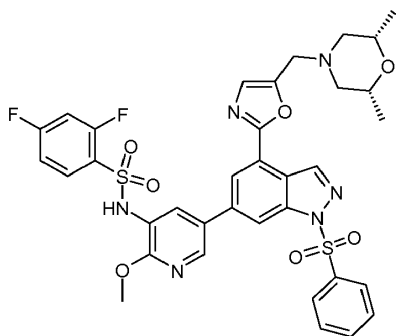
LCMS (Metode A): Rt 1,20 min, MH^+ 427 [NB. også observert Rt 0,73 min, MH^+ 345 i overensstemmelse med borsyre (hydrolyse produkt på grunn av HPLC elueringsmiddel)].

25

Mellomprodukt 10

***N*-[5-[4-(5-[(*2R,6S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl)-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2,4-difluorbenzensulfonamid**

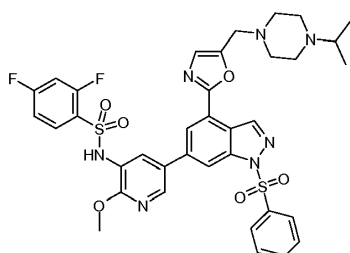
30

[0299]

[0300] Til en løsning av 6-klor-4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol (0,2 g, 0,411 mmol) og 2,4-difluor-*N*-[2-(metoksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinyl]benzensulfonamid (0,228 mg, 0,534 mmol) i 1,4-dioksan (2 ml) ble det tilsatt klor[2'-(dimetyl-amino)-2-bifenylyl]palladium-1(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (11,5 mg, 0,021 mmol), tribasisk kaliumfosfat (0,262 g, 1,23 mmol) og vann (0,2 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 120°C med omrøring i 3 timer under mikrobølgebestråling, deretter filtrert gjennom silika SPE, og eulert med metanol. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet fordelt mellom diklormetan (5 ml) og vann (5 ml). Lagene ble separert og det vandige lag ble ekstrahert med ytterligere diklormetan (2x 2,5 ml). De samlede organiske lag ble konsentrert under en strøm av nitrogen og residuet ble oppløst i DMSO og noen få dråper diklormetan (3 ml) og renset ved MDAP (metode A) i 3 injeksjoner. De passende fraksjoner ble inndampet *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et blekbrunt, fast stoff (0,105 g).
LCMS (Metode A): Rt 0,93 minutter, MH⁺ 751.

Mellomprodukt 11

2,4-difluor-*N*-[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]benzensulfonamid

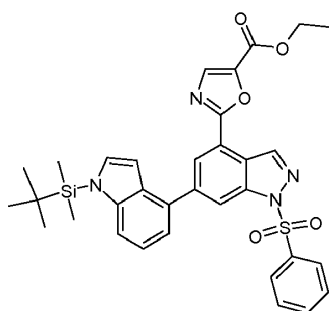
[0301]

[0302] Til en løsning av 6-klor-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperaziny]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol (0,2 g, 0,40 mmol) og 2,4-difluor-N-[2-(metoksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridiny]benzensulfonamid (0,222 g, 0,52 mmol) i 1,4-dioksan (2 ml) ble det tilsatt klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-1(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (11,2 g, 0,020 mmol), tribasisk kaliumfosfat (0,255 g, 1,20 mmol) og vann (0,2 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 120°C med omrøring i 3 timer under mikrobølgebestråling og deretter filtrert gjennom silika SPE, under eluering med metanol. Løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum* og residuet fordelt mellom diklormetan (5 ml) og vann (5 ml). Lagene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med ytterligere diklormetan (2x 2 ml). De samlede organiske lag ble konsentrert under en strøm av nitrogen og residuet ble rensert ved anvendelse av silikagelkromatografi under eluering med 0-25% metanol i diklormetan. De passende fraksjoner ble inndampet *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff (0,081 g).
LCMS (Metode A): Rt 0,85 minutter, MH⁺ 764.

Mellomprodukt 12

Etyl 2-[6-{1-[(1,1-dimetyletyl)(dimetyl)silyl]-1*H*-indol-4-yl}-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat

[0303]



[0304] Til en løsning av etyl 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat (1,5 g, 3,47 mmol) i 1,4-dioksan (15 ml) og vann (1,5 ml) ble det tilsatt {1-[(1,1-dimetyletyl)(dimetyl)silyl]-1*H*-indol-4-yl}borsyre (1,243 g, 4,52 mmol, tilgjengelig fra Combi-Blocks Inc.), klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-1(1*R*,4*S*)-bicycio[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (0,097 g, 0,174 mmol) og tribasisk kaliumfosfat (2,212 g, 10,42 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100°C i 3 timer, løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum* og residuet fordelt mellom diklormetan (20 ml) og vann (10 ml). Mettet

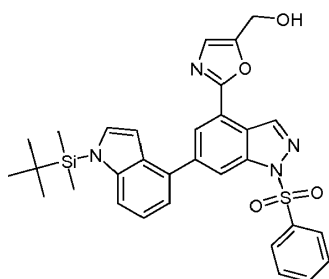
natriumklorid-løsning (100 ml) ble tilsatt og den organiske fasen ble separert og tørket over vannfritt natriumsulfat. Råproduktet ble renset ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av cykloheksan og etylacetat. De ønskede fraksjoner ble konsentrert, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,846 g) som ved

LCMS (Metode A): Rt 1,71 minutter, MH^+ 627 (og Rt 1,39 min, MH^+ 432 i overensstemmelse med etyl 2-[6-1-[(1,1-dimetyletyl)(dimetyl)silyl]-1*H*-indol-4-yl]-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat).

Mellomprodukt 13

{2-[6-{1-[(1,1-dimetyletyl)(dimetyl)silyl]-1*H*-indol-4-yl}-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol

[0305]



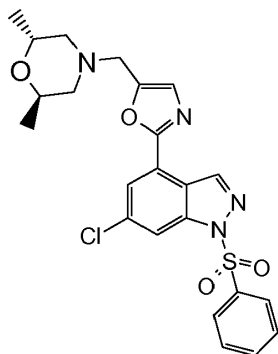
[0306] Til en løsning av etyl 2-[6-{1-[(1,1-dimetyletyl)(dimetyl)silyl]-1*H*-indol-4-yl}-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat (inneholdende en urenheter i overensstemmelse med etyl 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-karboksylat)(0,84 g) i diklormetan (10 ml) ble det ved -20°C tilsatt diisobutylaluminiumhydrid (2,68 ml, 2,68 mmol, 1 M i heksaner).

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -20°C i 2 timer og deretter ble 10% ammoniumkloridløsning (10 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 5 min, deretter ekstrahert med diklormetan (10 ml), lagene ble separert (hydrofob fritte) og det organiske laget ble renset ved silikagelkromatografi, under eluering med en gradient av cykloheksan og etylacetat. De ønskede fraksjoner ble konsentrert, hvilket gir tittelforbindelsen som et blekgult, fast stoff (0,36 g), som ved LCMS inneholdt en urenheter i overensstemmelse med 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol. LCMS (Metode A): Rt 1,55 minutter, MH^+ 585 (og Rt 1,11 minutter, MH^+ 390 i overensstemmelse med {2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol urenheter).

Mellomprodukt 14

6-klor-4-(5-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl)-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol

5 **[0307]**



[0308] Til en løsning av 4-[5-(brommetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-6-klor-1-

(fenylsulfonyl)-1 *H*-indazol (750 mg, 1,657 mmol) i diklormetan (50 ml) omrørt i luft

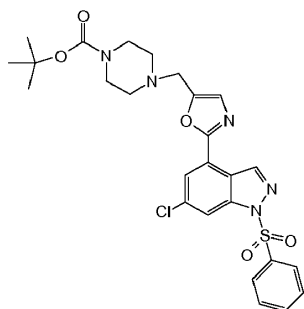
10 ved romtemperatur, ble det tilsatt ren 2,6-dimetylmorfolin (191 mg, 1,657 mmol, tilgjengelig fra Aldrich som en blanding av isomerer). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 20 °C i 20 timer. Flyktige forbindelser ble fjernet ved anvendelse av en rotasjonsinndamper, deretter ble råmaterialet pre-absorbert på Fluorsil™ og rensset ved kolonnekromatografi på silika (100 g) ved anvendelse av en 0-100% etylacetat-cykloheksangradient over 60 minutter. To diastereoisomerer ble isolert. Passende fraksjoner ble samlet og inndampet i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen som en gul olje (226 mg).

¹H NMR bekreftet strukturen som trans-isomerer.

¹H NMR (400MHz, kloroform-*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).

25 **Mellomprodukt 15**

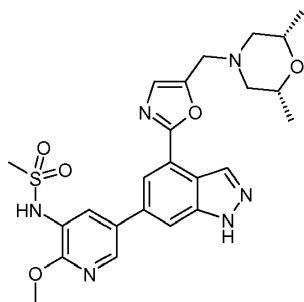
1,1-dimetyletyl 4-(2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl)metyl)-1-piperazinekarboksylat

[0309]

[0310] 1,1-dimetyletyl-1-piperazinekarboksylat (185 mg, 0,994 mmol) ble oppløst i 1 ml DCM og trietylamin (0,185 ml, 1,325 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt i 1 time og deretter konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et gult, fast stoff. Dette ble oppløst i vann/DCM (1:1, 50 ml) og den organiske fasen ble oppsamlet og deretter konsentrert *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som en gul gummi (347 mg). LCMS (Metode A) Rt 1,16 min (dårlig ionisering, (M+MeCN)⁺ 599 ble observert).

Eksempel 1

***N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid**

[0311]**Metode A**

[0312] Til en løsning av 6-klor-4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol (0,20 g, 0,411 mmol) og *N*-[2-(metoksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridyl]metansulfonamid (0,175 g, 0,534 mmol) i 1,4-dioksan (2 ml) ble det tilsatt klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-1(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (11,5 mg, 0,021 mmol), tribasisk kaliumfosfat (0,262 g, 1,23 mmol) og vann (0,2 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet og omrørt ved 120°C under mikrobølgebestråling i 1 time. Ytterligere klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-1(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (11,5 mg, 0,021

mmol) og tribasisk kaliumfosfat (80 mg) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 120°C under mikrobølgebestråling i 1 time. Ytterligere tribasisk kaliumfosfat (80 mg) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet under samme betingelser i en ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom silika SPE og eluert med metanol. Løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum* og residuet ble fordelt mellom diklormetan (5 ml) og vann (5 ml). Lagene ble separert og det vandige lag ble ekstrahert med ytterligere diklormetan (2x 2 ml). De samlede organiske lag ble konsentrert under en strøm av nitrogen og residuet ble oppløst i MeOH:DMSO (3 ml, 1:1, volum/volum) og renses ved MDAP (metode A) i 3 injeksjoner. De passende fraksjoner ble samlet og konsentrert, hvilket gir et hvitt, fast stoff som ble oppløst i MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, volum/volum) og ytterligere renses ved MDAP (metode B). De passende fraksjoner ble gjort basisk til pH 6 med mettet natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med etylacetat (2x 25 ml). De samlede organiske lag ble tørket og inndampet *i vakuum*, hvilket gir et hvitt, fast stoff som ble videre tørket under nitrogen ved 40°C i 3 timer, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (26 mg).

LCMS (Metode A): Rt 0,53 minutter, MH⁺513.

Metode B

[0313] N-[2-(metyloksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinyl]metansulfonamid (101 g, 308 mmol), 6-klor-4-(5-{[(2R,6S)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1 H-indazol (83,3 g, 154 mmol) og natriumbikarbonat (38,8 g, 462 mmol) ble suspendert i 1,4-dioksan (1840 ml) og vann (460 ml) under nitrogen og ble oppvarmet til 80°C. Klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenyl]palladium-1(1R,4S)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1S,4R)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (8,63 g, 15,40 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt natten over ved 80°C.

[0314] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 45°C, 2M vandig natriumhydroksid (770 ml, 1540 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 45 °C i 4 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann (610 ml). Diklormetan (920 ml) ble tilsatt og blandingen ble filtrert to ganger gjennom Celite (vasket med 200 ml 1,4-dioksan/DCM 2:1 hver time). Fasene ble separert og vandig fase ble vasket med 1,4-dioksan/DCM 2:1 (500 ml). Den vandige fasen ble nøytralisert med saltsyre til pH ~7 og ekstrahert med 1,4-dioksan/DCM 2:1 (1 L), deretter 1,4 dioksan/DCM 1:1 (2x500 ml). De organiske faser ble vasket med saltvann

(500 ml) og filtrert gjennom Celite (vasket med 200 ml 1,4 dioksan/DCM 2:1) og inndampet, hvilket gir et mørkt sort fast stoff som ble renset i 4 batcher:

Batch 1: 28 g ble oppløst i toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2 (100 ml) og renset ved kolonnekromatografi (1,5 kg silikakolonne) under eluering med

5 toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (14,78 g).

Batch 2: 30 g ble oppløst i metanol og blandet med Fluorisil. Løsningsmidlet ble deretter fjernet ved inndampning og det faste stoffet ble renset ved

10 kolonnekromatografi (1,5 kg silikakolonne, faststoffprøveinjeksjonsmodul), under eluering med toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (9,44 g).

Batch 3: 31 g ble oppløst i toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2 (100 ml) og renset ved kolonnekromatografi (1,5 kg silikakolonne), under eluering med

15 toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (17 g).

Batch 4: 29 g ble oppløst i toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2 (100 ml) og renset ved kolonnekromatografi (1,5 kg silikakolonne), under eluering med

toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (21 g).

20

[0315] De blandede fraksjoner fra de 4 kolonnene ble samlet og inndampet, hvilket gir 19 g som ble oppløst i 200 ml toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2 (+ ytterligere 4 ml 0,88 NH₃ for å understøtte oppløselighet), deretter renset ved kolonnekromatografi (1,5 kg silikakolonne), under eluering med toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2, hvilket

25

[0316] Alle rene batcher ble samlet (68 g) og omkrystallisert fra etanol (1200 ml).

Suspensjonen ble oppvarmet til tilbakeløp og en løsning ble dannet. Den resulterende løsningen ble deretter avkjølt til romtemperatur natten over. Det resulterende faste

30

stoffet ble deretter oppsamlet ved filtrering, vasket med lite etanol og tørket under vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (56 g). Dette

materialet ble omkrystallisert igjen fra etanol (1100 ml). Suspensjonen ble oppvarmet til tilbakeløp og en løsning ble dannet. Den resulterende løsningen ble deretter avkjølt til romtemperatur natten over med omrøring. Det resulterende faste stoffet ble

35

oppsamlet ved filtrering og vasket med lite etanol. Det faste stoffet ble tørket i vakuum ved 60°C i 5 timers, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff

(45,51 g).

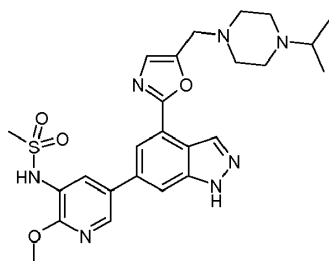
LCMS (Metode A): Rt 0,61 minutter, MH^+ 513.

[0317] Filtratet fra de to rekrySTALLISERINGER ble inndampet, hvilket gir -23 g av en faststoff rest som ble oppløst i 200 ml toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2 (+ ytterligere 4 ml 0,88 NH_3 til help oppløselighet), deretter renses ved kolonnekromatografi (1,5 kg silikakolonne) under eluering med toluen/etanol/ammoniakk 80:20:2, hvilket gir en ytterligere mengde av tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (18,5 g). Dette faste stoffet ble deretter omkrystallisert fra etanol (370 ml). Suspensjonen ble oppvarmet til tilbakeLøp, deretter ble den resulterende løsningen omrørt i 20 minutter før den avkjøles naturlig til romtemperatur natten over. Det faste stoffet ble deretter tørket i vakuum ved 65°C natten over, hvilket gir tittelforbindelsen som et gråhvitt, fast stoff (11,90 g). LCMS (Metode A): Rt 0,62 minutter, MH^+ 513.

Eksempel 2

N-[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid

[0318]



[0319] Til en løsning av 6-klor-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol (200 mg, 0,400 mmol) og N-[2-(metoksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridyl]metansulfonamid (171 mg, 0,520 mmol) i 1,4-dioksan (2 ml) ble det tilsatt klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-1(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (11,2 mg, 0,020 mmol), tribasisk kaliumfosfat (255 mg, 1,20 mmol) og vann (0,2 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet og omrørt ved 120°C under mikrobølgebestråling i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom silika SPE og eluert med metanol. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og residuet fordelt mellom diklormetan (5 ml) og vann (5 ml). Lagene ble separert og det vandige lag ble ekstrahert med ytterligere diklormetan (2x 2 ml). De samlede organiske lag ble konsentrert under en

strøm av nitrogen og residuet ble oppløst i MeOH:DMSO (2 ml, 1:1, volum/volum) og rensset ved MDAP (metode A) i 2 injeksjoner. De passende fraksjoner ble samlet og konsentrert og residuet ble oppløst i MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, volum/volum) og ytterligere rensset ved MDAP (metode B). De passende fraksjoner ble gjort basisk til pH

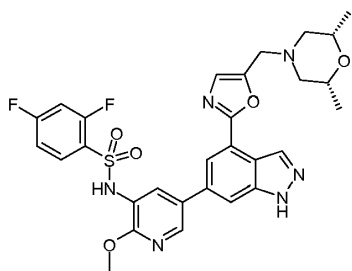
7 med mettet natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med diklormetan (2x 20 ml). De samlede organiske lag ble tørket (hydrofob fritte) og konsentrert, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (22 mg).

LCMS (Metode A): Rt 0,51 minutter, MH⁺526.

Eksempel 3

***N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2,4-difluorbensensulfonamid**

[0320]



[0321] *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2,4-

difluorbensensulfonamid (105 mg, 0,140 mmol) ble suspendert i isopropanol (2 ml) og 2M natriumhydroksid (vandig) (0,699 ml, 1,399 mmol) ble tilsatt.

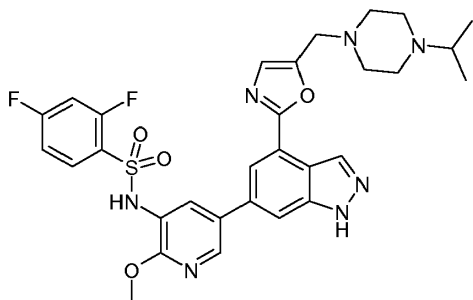
Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, løsningsmidlet ble fjernet under en strøm av nitrogen og residuet ble oppløst i vann (1 ml) og surgjort til pH~6 ved tilsetning av 2M hydrogenklorid (vandig)(et sort presipitat ble dannet).

Suspensjonen ble ekstrahert med diklormetan (3x 2 ml) og de samlede organiske lag ble tørket, hvilket gir et brunt, fast stoff. Dette ble kombinert med det sorte presipitat som forble uoppløselig i ekstraksjonen, oppløst i MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, volum/volum) og rensset ved MDAP (metode A). De passende fraksjoner ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (20 mg).

LCMS (Metode A): Rt 0,69 minutter, MH⁺611.

Eksempel 4

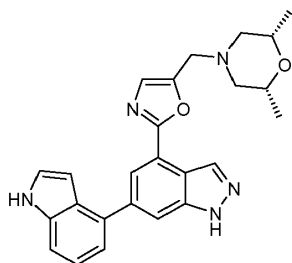
2,4-difluor-*N*-[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]bensensulfonamid

[0322]

- 5 **[0323]** 2,4-difluor-*N*-[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]benszensulfonamid (81 mg, 0,106 mmol) ble suspendert i isopropanol (2 ml) og 2M natriumhydroksid (vandig) (0,53 ml, 1,060 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble oppløst i vann (1 ml) og surgjort til pH~6 ved tilsetning av 2M hydrogenklorid (vandig). Den
- 10 resulterende suspensjon ble ekstrahert med diklormetan (3x 2 ml), det organiske laget ble separert (hydrofob fritte) og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et brunt, fast stoff som oppløst i MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, volum/volum) og renset ved MDAP (metode A). De passende fraksjoner ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir
- 15 tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (45 mg).
LCMS (Metode A): Rt 0,65 minutter, MH⁺624.

Eksempel 5

- 20 **4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-6-(1*H*-indol-4-yl)-1*H*-indazol**

[0324]

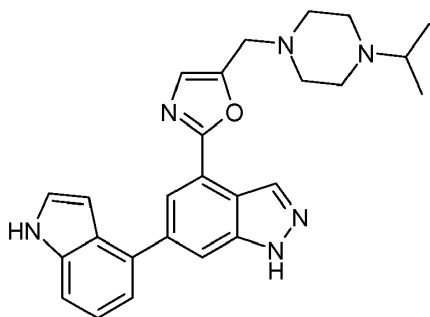
- 25 **[0325]** Til en løsning av 6-klor-4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol (50 mg, 0,103 mmol) i 1,4-dioksan (1,5 ml) og vann (0,15 ml) ble det tilsatt {1-[1,1,-dimetyletyl](dimetyl)silyl}1*H*-indol-4-

yl}borsyre (37 mg, 0,133 mmol), klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (5,75 mg, 10,27 µmol) og tribasisk kaliumfosfat (65 mg, 0,308 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 100°C i 40 min. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet oppløst i 10% metanol i diklormetan (2 ml) og renset ved silikagel-kromatografi under eluering med en gradient av cykloheksan og etylacetat. De passende fraksjoner ble konsentrert, hvilket gir en brun gummi som ble behandlet direkte med tetra-*n*-butylammoniumfluorid (0,2 ml, 0,2 mmol, 1M i tetrahydrofuran) og fikk stå ved 20°C i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble oppløst i 1,4-dioksan (1 ml) og behandlet med 2M natriumhydroksid (1 ml) og fikk stå ved 20°C i 48 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ble utgitt med 10% metanol i diklormetan og deretter renset ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av diklormetan og metanol, hvilket gir et blekbrunt, fast stoff som ble ytterligere renset ved SCX SPE (1 g), under eluering med 0,5M ammoniakk i 1,4-dioksan. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet ytterligere renset ved MDAP, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (14 mg).
LCMS (Metode A): Rt 0,70 minutter, MH⁺428.

Eksempel 6

6-(1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol

[0326]



Metode A

[0327] 6-klor-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol (97 mg, 0,194 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1*H*-indol (61,3 mg, 0,252 mmol, tilgjengelig fra Frontier Scientific Europe), klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (10,87 mg, 0,019 mmol) og tribasisk kaliumfosfat (124 mg, 0,582 mmol) ble oppløst i 1,4-dioksan (1 ml) og vann (0,1 ml)

og oppvarmet i en Biotage Initiator mikrobølgeovn ved 100°C i 30 min. Ytterligere 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksabotolan-2-yl)-1H-indol (61,3 mg, 0,252 mmol) og klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (5 mg) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble

5 oppvarmet ved 110°C i 30 min, deretter 140°C i 30 min. Løsningsmidlet ble fjernet i *vakuum* og residuet renses ved silikagelkromatografi under eluering med 0-25% metanol i diklormetan. De passende fraksjoner ble samlet og konsentrert, hvilket gir et brunt, fast stoff som ble oppløst i MeOH:DMSO (1 ml, 1:1, volum/volum) og renses ved MDAP (metode A). De passende fraksjoner ble konsentrert i *vakuum*, hvilket gir

10 tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (30 mg).
LCMS (Metode A): Rt 0,57 minutter, MH⁺441.

Metode B

[0328] 6-klor-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol (75,17 g, 150 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-indol (73,1 g, 301 mmol), natriumbikarbonat (37,9 g, 451 mmol) og klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium-(1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (8,43 g, 15,03 mmol) ble suspendert i

15 nitrogenspylt 1,4-dioksan (1200 ml) og vann (300 ml). Reaksjonskaret ble plassert under alternerende vakuum og nitrogen fem ganger med overblander-omrøring, og ble deretter til slutt plassert under en nitrogenatmosfære og oppvarmet til 120°C i 2,5 timer.

[0329] Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 45°C og ble deretter behandlet med 2M vandig natriumhydroksid (376 ml, 752 mmol). Etter omrøring ved 45°C natten over (~ 13 timer), ble blandingen avkjølt til romtemperatur og DCM (600 ml) og vann (400 ml) ble tilsatt. Lagene ble separert og det vandige lag ble reekstrahert med DCM:1,4-dioksan (1:1). Saltvann ble tilsatt og blandingen ble filtrert gjennom Celite og vasket med DCM:1,4-dioksan (1:1). Lagene ble separert og 2M HCl (1000 ml) ble tilsatt til

25 det organiske laget. Blandingen ble igjen filtrert gjennom Celite og vasket med 500 ml 2M HCl hvor vaskevæskene ble holdt separat. Filtratlagene ble deretter separert og det organiske laget ble vasket med syrevaskevæsker fra Celite. Lag ble separert og de sure vandige lag ble kombinert. Dette ble deretter tilbakevasket med 2x500 ml DCM, hvor hver vask krever en Celite filtrering. Det sure vandige lag ble deretter gitt en

30 endelig filtrering gjennom Celite vasking av Celite puten med 150 ml 2M HCl.

[0330] Den sure vandige fasen ble overført til et begerglass (5000 ml) og med

kraftig omrøring ble det tilsatt 2M NaOH for å gjøre blandingen basisk til pH 10-11. Blandingen ble deretter ekstrahert ved anvendelse av 1,4-dioksan:DCM (1:1) (5 x 500 ml). De samlede organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet, hvilket gir et brunt skum som ble tørket *i vakuum* ved 50°C natten over.

[0331] Dette materialet ble delt i tre batcher og hver ble rensert ved revers fase kolonnekromatografi (3x 1,9 kg C18 kolonne), lastet i DMF/TFA (1:1, 30 ml) deretter eluert med 3-40% MeCN i vann + 0,25% TFA (Bemerk: Kolonner 2 & 3 anvendte en forskjellig gradient ved å starte med 10% MeCN).

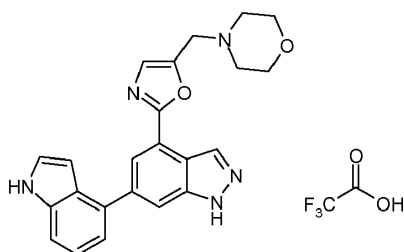
[0332] Passende fraksjoner ble samlet, acetonitril ble fjernet *i vakuum* og den sure vandige fase ble gjort basisk til pH10 ved tilsetning av mettet vandig natriumkarbonatløsning til den omrørte løsning. Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og deretter tørket *i vakuum* ved 65°C natten over, hvilket gir tittelforbindelsen (28,82 g) som et blekbrunt skum. LCMS (Metode A): Rt 0,68 minutter, MH⁺ 441.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13,41 (br. s., 1 H), 11,35 (br. s., 1 H), 8,59 (br. s., 1 H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,90 (br. 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 (br. s., 2 H), 2,64 - 2,36 (m, 9 H), 0,97 - 0,90 (m, 6 H)

Eksempel 7

6-(1H-indol-4-yl)-4-[5-(4-morfolinylmetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1H-indazol trifluoracetat

[0333]



[0334] Til en løsning av {2-[6-{1-[(1,1-dimetyletyl)(dimetyl)silyl]-1H-indol-4-yl}-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol (inneholdende en urenheter i overensstemmelse med 2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1H-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metanol) (350 mg) i diklormetan (10 ml) ble det tilsatt karbontetrabromid (397

mg, 1,197 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og trifenyfosfin (314 mg, 1,197 mmol) som en løsning i diklormetan (2 ml) ble tilsatt dråpevis.

Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur, deretter ble løsningsmidlet delvis fjernet og løsningen ble renset direkte ved silikagelkromatografi under eluering med en gradient av diklormetan og etylacetat. De ønskede fraksjoner ble konsentrert, hvilket gir et brunt, fast stoff (37 mg).

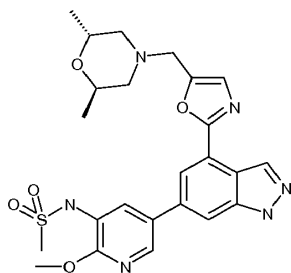
[0335] Til en løsning av det faste stoffet (30 mg, 0,056 mmol) i diklormetan (5 ml) ble det tilsatt morfolin (9,8 mg, 0,112 mmol) og blandingen ble omrørt ved 20°C i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet og residuet oppløst i 1,4-dioksan (2 ml) og 2M natriumhydroksidløsning (1 ml, 2,0 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 20°C i 18 timer deretter ble løsningsmidlet fjernet og residuet ble utgitt med 10% metanol i diklormetan (1 ml) og renset ved silikagelkromatografi og eluering med en gradient av diklormetan og diklormetan + 1% ammoniakk i metanol. De ønskede fraksjoner ble konsentrert og renset ved MDAP, hvilket gir tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff (3 mg).

LCMS (Metode A): Rt 0,65 minutter, MH⁺400.

Eksempel 8

N-[5-[4-(5-[(2R,6R)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl]-1,3-oksazol-2-yl)-1H-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid

[0336]



[0337] Til en løsning av 6-klor-4-(5-[(2R,6R)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl)-1,3-oksazol-2-yl)-1-(fenylsulfonyl)-1 H-indazol (109,5 mg, 0,225 mmol), N-[2-(metyloksy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-3-pyridinyl]metansulfonamid (148 mg, 0,450 mmol) og natriumbikarbonat (56,7 mg, 0,675 mmol) i 1,4-dioksan (5 ml) og vann (1,5 ml) omrørt i luft ved romtemperatur ble det tilsatt fast Solvias katalysator (12,60 mg, 0,022 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 120 °C i 2 timer. Etter denne tid ble natriumhydroksidløsning (2N, 0,5 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen fikk stå med omrøring ved romtemperatur i to

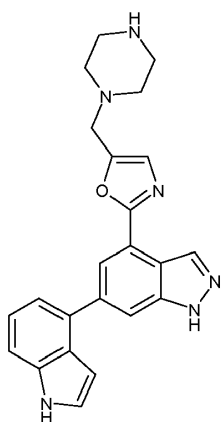
timer. Ved avkjøling ble reaksjonsblandingen ført gjennom en celitepatron (10 g) og vasket med etylacetat. Den resulterende løsningen ble inndampet og det rå residuet ble rensset ved MDAP (Metode C). Passende fraksjoner ble samlet og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen (43 mg).

5 LCMS (Metode A) Rt 0,63 minutter, MH⁺ 513.

Eksempel 9

6-(1*H*-indol-4-yl)-4-[5-(1-piperazinylmetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1*H*-indazol

10 **[0338]**



[0339] 1,1-dimetyletyl 4-({2-[6-klor-1-(fenylsulfonyl)-1*H*-indazol-4-yl]-1,3-oksazol-5-yl}metyl)-1-piperazinekarboksylat (303 mg, 0,543 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1 *H*-indol (172 mg, 0,706 mmol, tilgjengelig fra Frontier Scientific), klor[2'-(dimetylamino)-2-bifenylyl]palladium - (1*R*,4*S*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl[(1*S*,4*R*)-bicyklo[2,2,1]hept-2-yl]fosfan (1:1) (30 mg, 0,054 mmol, tilgjengelig fra Fluka) og trikaliumfosfat (346 mg, 1,629 mmol) ble oppløst i 1,4-dioksan (10 ml) og vann (2,5 ml). Reaksjonskaret ble forseglet og underkastet mikrobølgeoppvarming i en Biotage Initiator ved 150 °C i 30 min. Vandig 2M NaOH (5 ml) ble deretter tilsatt og blandingen ble omrørt i 2 timer. En ytterligere porsjon av vandig 2M NaOH (3 ml) ble tilsatt og omrøring fortsatt inntil avbeskyttelse var fullstendig ved LCMS analyse. DCM ble deretter tilsatt og blandingen ble ført gjennom en faseseparator. Den organiske fasen ble oppsamlet. Den vandige fasen ble tilbakeekstrahert med DCM og deretter ble de organiske fasene samlet og inndampet, hvilket gir en brun olje. Denne ble oppløst i 5 ml 4M HCl i 1,4 dioksan og fikk stå med omrøring. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og det resulterende faste stoffet ble fordelt mellom DCM og 2M vandig HCl. Den vandige fasen ble gjort basisk med 2M vandig NaOH, og deretter vasket med DCM. Den organiske fasen ble konsentrert *i vakuum*, deretter ble residuet oppløst i 2 ml DMSO/MeOH (1:1) og rensset ved MDAP (Metode A). Kombinering av

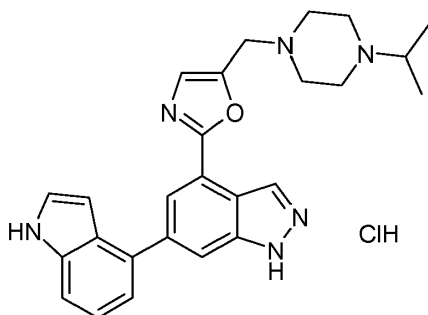
passende fraksjoner og konsentrering ved avblåsing under nitrogen ved 40°C, ga tittelforbindelsen (43 mg).

LCMS (Metode A) Rt 0,62 minutter, MH⁺ 399.

5 Eksempel 10

6-(1H-Indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1H-indazol-hydroklorid

[0340]



10

[0341] En løsning av 6-(1H-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1 H-indazol i tetrahydrofuran (THF) (7,5 ml) ble oppvarmet til 60°C under nitrogen. 2M saltsyre i dietyleter (0,567 ml, 1,135 mmol) og tetrahydrofuran (THF) (0,5 ml) ble blandet og tilsatt via en dryppetrakt. Løsningen ble omrørt ved 60°C i 30 minutter før den langsomt ble avkjølt til romtemperatur. Etter omrøring ved RT i ytterligere 30minutter, ble det faste stoffet filtrert fra, deretter gjenkombinert med væskene og inndampet til tørrhet. THF (10 ml) ble tilsatt og oppslemmingen ble syklisert fra RT til tilbakeløp 3 ganger (30minutters stopp ved høyere/lav temperatur). Oppslemmingen ble omrørt ved romtemperatur i én time, deretter filtrert under vakuum og det resulterende faste stoffet ble tørket i en vakuumovn ved 50°C natten over, hvilket gir tittelforbindelsen som et et gråhvitt, fast stoff (322 mg).

15

20

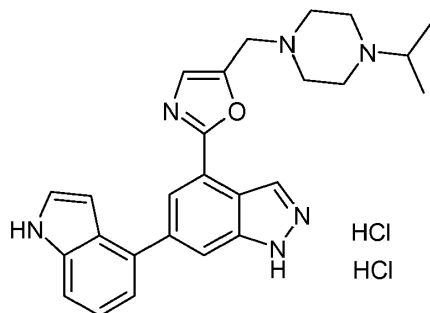
[0342] LCMS (Metode A): Rt 0,66 minutter, MH⁺ 441,1H NMR (400MHz ,DMSO-d₆) d = 13,53 (s, 1 H), 11,44 (br. s., 1 H), 10,20 (br. s., 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,52 - 7,46 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,28 - 7,19 (m, 2 H), 6,60 (br. s., 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,41 - 3,32 (m, 3 H+, obscured by H₂O), 3,10 - 2,93 (m, 4 H), 2,71 - 2,58 (m, 2 H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 6 H).

25

30

Eksempel 11

6-(1H-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1H-indazol-dihydroklorid

[0343]

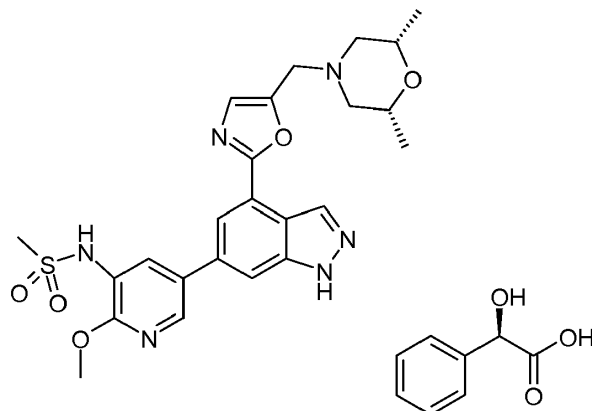
5 **[0344]** 6-(1H-Indol-4-yl)-4-(5-{{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}}-1,3-oksazol-2-yl)-1H-indazol (19,4 mg, 0,044 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (THF) (0,5 ml) og 4M HCl i dioksan (0,022 ml, 0,088 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter ble det dannede krempresipitat filtrert fra og tørket i en vakuumovn natten over, hvilket gir tittelforbindelsen som et beige, fast stoff (15,5 mg).

LCMS (Metode A): Rt 0,65 minutter, MH^+ 441.

1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ = 13,47 (br. s., 1 H), 11,38 (br. s., 1 H), 10,17 (br. s., 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,51 (br. 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 (br. 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).

Eksempel 12

20 ***N*-[5-[4-(5-{{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (*R*)-mandelat**

[0345]

Metode A

[0346] *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (113 mg, 0,220 mmol) ble suspendert i vann (18 ml) og (*R*)-mandelsyre (0,33M løsning i vann, 735 µl, 0,242 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og deretter konsentrert og tørket i en vakuumovn ved 50°C natten over, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (133 mg).

LCMS (Metode A): Rt 0,60 minutter, MH⁺ 513.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13,53 (br. 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).

Bemerk - mandelat bare til stede i et molart forhold på 0,8.

Metode B

[0347] *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid (3,17 mg) ble suspendert i 5% dekstrose/vann (3 ml). A 100 mg/ml vandig løsning av (*R*)-mandelsyre (10 µl) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 45 min, hvilket gir tittelforbindelsen som en klar løsning.

POLYMORF EKSPERIMENTELT**Eksempel 10****Røntgenpulverdiffraksjon (XRPD)**

[0348] Dataene ble oppnådd på et PANalytical X'Pert Pro pulverdiffraktometer, modell PW3040/60, serienummer DY1850 ved anvendelse av en X'Celerator detektor. Akvisisjonsbetingelsene var: stråling: Cu Kα, generatorspenning: 40 kV, generatorstrøm: 45 mA, startvinkel: 2,0 °2θ, sluttvinkel: 40,0 °2θ, trinnstørrelse: 0,0167 °2θ, time pr. trinn: 31,75 sekunder. Prøven ble fremstilt ved å anbringe noen få milligram prøve på en Si skive (null bakgrunn) plate, hvilket resulterer i en tynt lag av pulver.

[0349] Røntgenpulverdiffraksjon (XRPD) data er vist i Figur 1.

[0350] Karakteristiske topper for faststofftilstanden er oppsummert i Tabell 1 med

beregnet gitteravstand. Toppstillinger ble målt ved anvendelse av Highscore programvare.

Tabell 1

2θ/°	d-avstand/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
27,5	3,2
28,2	3,2
28,5	3,1

5 Eksempel 1

Røntgenpulverdiffraksjon (XRPD)

[0351] Dataene ble oppnådd ved anvendelse av en lignende metode til that beskrevet ovenfor.

[0352] Røntgenpulverdiffraksjon (XRPD) data er vist i Figur 2.

5

[0353] Karakteristiske topper for faststofftilstanden er oppsummert i Tabell 2 med beregnet gitteravstand. Toppstillinger ble målt ved anvendelse av Highscore programvare.

Tabell 2

2θ/°	d-avstand/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

2 θ /°	d-avstand/Å
18,5	4,8
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

BIOLOGISKE DATA

PI3K Alfa, Beta, Delta og Gamma forsøk

5 Forsøksprinsipp

[0354] Forsøks-utlesing benytter den spesifikke og høye affinitetsbinding av PIP3 til et isolert plekstrinhomologi (PH) domene i dannelsen av et signal. Kort, ble PIP3 produktet detektert ved fortrenkning av biotinyler PIP3 fra et energioverføringskompleks bestående av Europium (Eu)-merket anti-GST monoklonalt antistoff, et GST-merket PH domene, biotin-PIP3 og streptavidin-APC. Eksitasjon av Eu fører til en overføring av energi til APC og en sensibilisert fluorescenseemisjon ved 665nm. PIP3 dannet ved PI3kinaseaktivitet konkurrerer for bindingssete på PH domenet, hvilket resulterer i et tap av energioverføring og en reduksjon i signal.

15 Forsøksprotokoll

[0355] Faststoff-forbindelser blir typisk utplatet med 0,1 μ l av 100% DMSO i alle brønner (bortsett fra kolonne 6 og 18) av en 384-brønn, v-bunn, lite volum Greiner plate. Forbindelsene ble seriefortynnet (4-ganger i 100% DMSO) over platen fra kolonne 1 til kolonne 12 og kolonne 13 til kolonne 24 og hvor kolonne 6 og 18 bare inneholdende DMSO, hvilket gir 11 konsentrasjoner for hver testforbindelse.

[0356] Forsøkene utføres ved anvendelse av spesifikk PI3 kinase kit fra Millipore (Kat. nr 33-001)

Forsøkskit består av det følgende:

- 4x PI3K reaksjonsbuffer (inneholder 200mM Hepes pH 7, 600mM NaCl, 40mM Mgcl₂, <1% cholat (vekt/volum), <1% "chaps" (vekt/volum), 0,05% natriumazid (vekt/volum))
- PIP2 (1mM)
- 3xBiotin PIP3 (50µM)
- Deteksjon blanding C (inneholder 267mM KF)
- Deteksjon blanding A (inneholder 60µg/ml streptavidin-APC)
- Deteksjon blanding B (inneholder 36µg/ml europium-anti-GST(Anti-GST-K) og 90µg/ml GST-GRP1-PH-domene og 1mM DTT)
- Stoppløsning (inneholder 150mM EDTA)

[0357] Manuelt tilsett 3µl av reaksjonsbuffer (inneholder 1mM DTT) til kolonne 18, kun for 100% inhiberingskontroll (ingen aktivitet)

Manuelt tilsett 3µl av 2X enzymløsning til alle brønner bortsett fra kolonne 18.

Preinkuber med forbindelse i 15minutes.

Manuelt tilsett 3µl av 2X substratløsning til alle brønner, (kolonne 6 representerer 0% inhiberingskontroll)

La plate i ro i 1 time (beskytt mot lys) (i tilfellet av gamma er bare en 50 min inkubering nødvendig)

Manuelt tilsett 3µl stopp/deteksjonsløsning til alle brønner

La plate i ro i 1 time (beskytt mot lys)

Forsøket blir avlest ved BMG Rubystar og forholdsdata blir anvendt for å beregne 11 punkts kurver.

NB Substratløsning (konsentrasjoner) avviker med hver isoform (se nedenfor)

Alfa

[0358] 2x substratløsning inneholdende 500µM ATP, 16µM PIP2 og 0,030µM 3X biotin-PIP3.

Beta

[0359] 2x substratløsning inneholdende 800µM ATP, 16µM PIP2 og 0,030µM 3X biotin-PIP3.

Delta

[0360] 2X substratløsning inneholdende 160µM ATP, 10µM PIP2 og 0,030µM 3X biotin-PIP3.

Gamma

5 **[0361]** 2X substratløsning inneholdende 30µM ATP, 16µM PIP2 og 0,030µM 3X biotin-PIP3.

Analysemetode

10 **[0362]** Data prosessert gjennom XC50 4-parameter logistikk kurve tilpasnings-algoritmen i "Activity Base".

[0363] Normaliser til % inhibering mellom høye og lave kontroller (henholdsvis 0% og 100% inhibering)

Primær modultilpasning: helning, min og maks asymptoter varierer

15 Sekundære modultilpasninger: (1) Fast min asymptote, (2) Fast maks asymptote, (3) faste min og maks asymptoter

Kurvetilpasning QC: pXC50 95% CL forhold >10

-20 < min asymptote < 20

80 < maks asymptote < 120

20

[0364] Forbindelsene og salter i Eksempler 1 til 10 og 12 ble testet i PI3K alfa, beta, delta og/eller gamma forsøkene ovenfor eller lignende forsøk og ble funnet å ha en gjennomsnittlig pIC₅₀ i PI3K delta forsøket på minst 7 eller større.

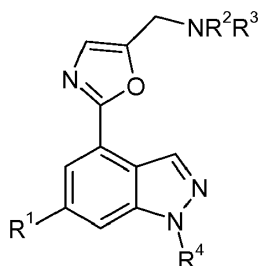
25 **[0365]** Forbindelsene og salter av i det minste Eksempler 1, 2, 5 til 10 og 12 ble funnet til å ha minst ti ganger selektivitet for PI3K delta i forhold til PI3K alfa, beta og/eller gamma.

30

35

Patentkrav

1. Forbindelse med formel (I):



(I)

hvor

- 5 R¹ er 9- eller 10-leddet bicyklisk heteroaryl hvor det 9- eller 10-leddede bicykliske heteroaryl inneholder fra ett til tre heteroatomer uavhengig valgt fra oksygen og nitrogen og er eventuelt substituert med C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl, halogen, -CN eller -NHSO₂R⁵, eller
- pyridinyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C₁₋₆alkyl, -OR⁶, halogen og -NHSO₂R⁷;
- 10 R² og R³ er, sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, knyttet sammen til å danne et 6- eller 7-leddet heterocyklyl hvor det 6- eller 7-leddede heterocyklyl eventuelt inneholder et oksygenatom eller et ytterligere nitrogenatom og er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C₁₋₆alkyl;
- 15 R⁴ er hydrogen eller metyl;
- R⁶ er hydrogen eller C₁₋₄alkyl; og
- R⁵ og R⁷ er hver uavhengig C₁₋₆alkyl eller fenyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra halogen;
- eller et salt derav.

20

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvor R¹ er 9-leddet bicyklisk heteroaryl hvor det 9-leddede bicykliske heteroaryl inneholder ett eller to nitrogenatomer, eller pyridinyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra -OR⁶ og -NHSO₂R⁷.

25

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 eller et salt derav, hvor R¹ er indolyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 eller et salt derav, hvor R¹ er pyridinyl eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra -OR⁶ og -NHSO₂R⁷.

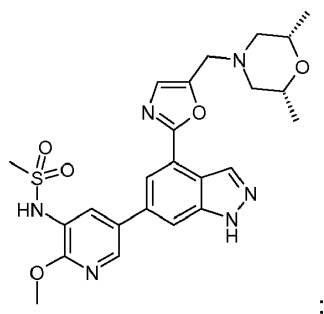
30

5. Forbindelse i henhold til hvilket som helst én av de foregående krav eller et salt derav, hvor R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, er sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl eventuelt inneholder et oksygenatom eller et ytterligere nitrogenatom og er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-6} alkyl.
6. Forbindelse i henhold til hvilket som helst én av de foregående krav eller et salt derav, hvor R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, er sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et oksygenatom og er eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra C_{1-4} alkyl.
7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller et salt derav, hvor R^2 og R^3 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, er sammenkoblet til å danne et 6-leddet heterocyklyl hvor det 6-leddede heterocyklyl inneholder et ytterligere nitrogenatom og er eventuelt substituert med C_{1-4} alkyl.
8. Forbindelse i henhold til hvilket som helst én av de foregående krav eller et salt derav, hvor R^4 er hydrogen.
9. Forbindelse ifølge krav 1, som er:
- N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
- N*-[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
- N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2,4-difluorbenzensulfonamid;
- 2,4-difluor-*N*-[5-[4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]benzensulfonamid;
- 4-((5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-6-(1*H*-indol-4-yl)-1*H*-indazol;
- 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol;
- 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-[5-(4-morfolinylmetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1*H*-indazol;
- N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid;
- 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-[5-(1-piperazinylmetyl)-1,3-oksazol-2-yl]-1*H*-indazol; eller

et salt derav.

10. Forbindelse ifølge krav 1, som er:

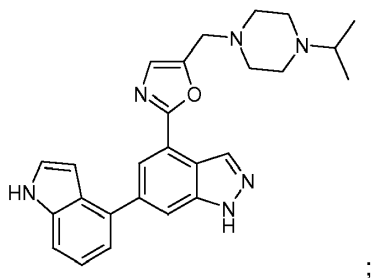
5 *N*-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid



eller et salt derav.

11. Forbindelse ifølge krav 1, som er:

10 6-((1*H*-indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol



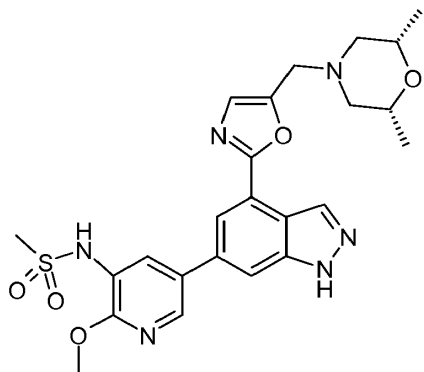
eller et salt derav.

15 12. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11 i form av et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelse ifølge krav 11 i form av et suksinatsalt.

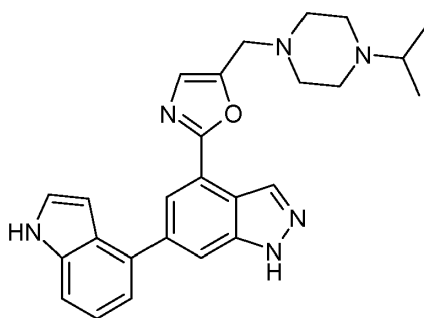
20 14. Forbindelse ifølge krav 1 som er:

N-[5-[4-(5-{[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetyl-4-morfolinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol-6-yl]-2-(metyloksy)-3-pyridinyl]metansulfonamid



5 15. Forbindelse ifølge krav 1, som er:

6-((1*H*-Indol-4-yl)-4-(5-{[4-(1-metyletyl)-1-piperazinyl]metyl}-1,3-oksazol-2-yl)-1*H*-indazol



10 16. Farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler.

15 17. Forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i medisinsk terapi.

18. Forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert ved upassende PI3-kinaseaktivitet.

20

19. Anvendelse av en forbindelse som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av en lidelse mediert ved upassende PI3-kinaseaktivitet.

20. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 18 hvor lidelsen mediert ved upassende PI3-kinaseaktivitet er en respiratorisk sykdom, en virusinfeksjon, en ikke-viral respiratorisk infeksjon, en allergisk sykdom, en autoimmun sykdom, en inflammatorisk lidelse, en kardiovaskulær sykdom, en hematologisk ondartet sykdom, en neurodegenerativ sykdom, pankreatitt, multiorgansvikt, nyresykdom, blodplateaggregering, kreft, spermiemotilitet, transplantasjonsavvisning, transplantatavvisning, lungeskade eller smerte.

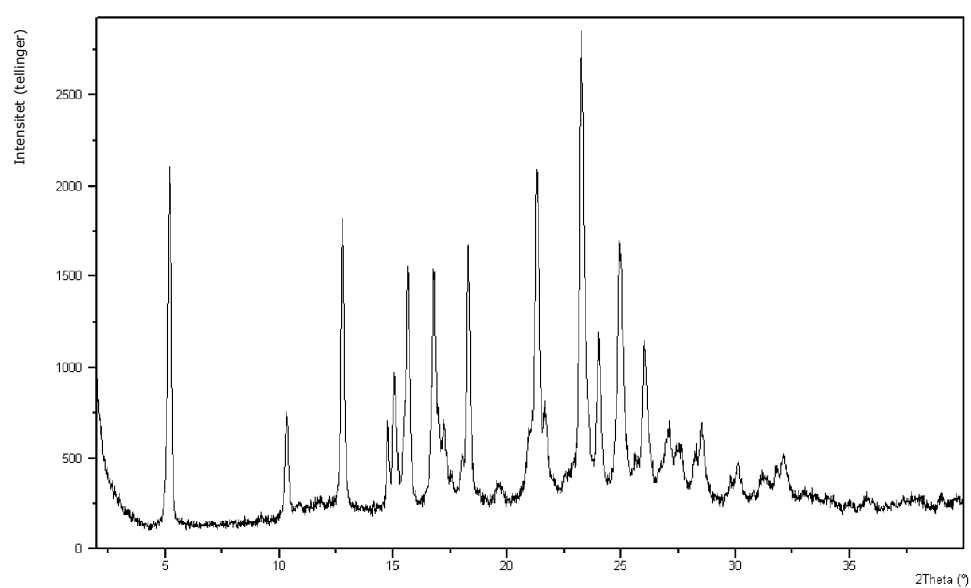
21. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 18 hvor lidelsen mediert ved upassende PI3-kinaseaktivitet er astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), virale luftveisinfeksjoner, viral eksaserbasjon av respiratoriske sykdommer, aspergillose, leishmaniasis, allergisk rhinitt, atopisk dermatitt, revmatoid artritt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom, trombose, aterosklerose, hematologisk ondartet sykdom, neurodegenerativ sykdom, pankreatitt, multiorgan-svikt, nyresykdom, blodplateaggregering, kreft, spermiemotilitet, transplantasjons-avvisning, transplantatavvisning, lungeskade, smerte forbundet med revmatoid artritt eller osteoartritt, ryggsmerte, generell inflammatorisk smerte, post-hepatisk nevralgi, diabetisk nevropati, inflammatorisk nevropatisk smerte (traume), trigeminusnevralgi eller sentral smerte.

20

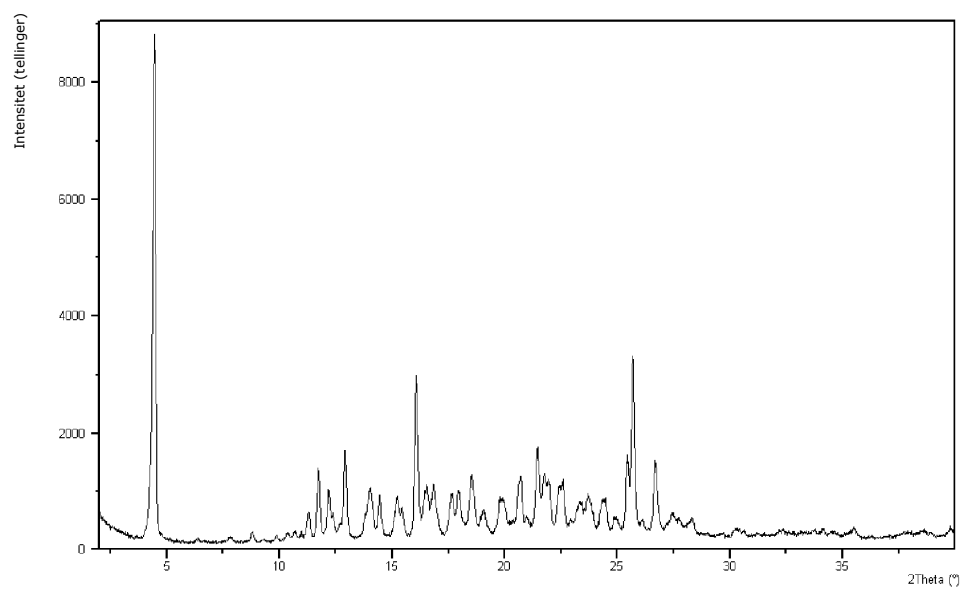
22. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 18 hvor lidelsen mediert ved upassende PI3-kinaseaktivitet er astma.

23. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 18 hvor lidelsen mediert ved upassende PI3-kinaseaktivitet er COPD.

106



Figur 1



Figur 2