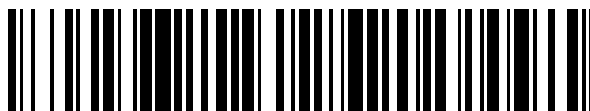


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 272**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04755699 .8**  
96 Fecha de presentación: **18.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1633740**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **DERIVADOS DE 5-(ACILAMINO)INDAZOL COMO INHIBIDORES DE QUINASAS.**

30 Prioridad:  
**19.06.2003 US 479753 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.02.2012**

73 Titular/es:  
**GLAXOSMITHKLINE LLC  
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH  
STREET  
PHILADELPHIA, PA 19102, US**

72 Inventor/es:  
**DREWRY, David, Harold;  
EVANS, Brian;  
GOODMAN, Krista, B.;  
GREEN, Darren Victor S.;  
JUNG, David, Kendall;  
LEE, Denis;  
STAVENGER, Robert, A. y  
WADMAN, Sjoerd, Nocolaas**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

ES 2 374 272 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-(acilamino)indazol como inhibidores de quinasas.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a derivados de amida indazol, a composiciones y a medicamentos que los contienen, así como a procesos para la preparación y uso de dichos compuestos, composiciones y medicamentos. Dichos derivados de amida indazol son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de la tirosina y/o serina/treonina quinasa.

**Antecedentes de la invención**

10 La familia de enzimas proteína quinasas es una familia de enzimas muy importante. Actualmente, existen aproximadamente 500 proteínas quinasas diferentes conocidas. Las proteína quinasas sirven para catalizar la fosforilación de una cadena lateral de aminoácidos en diversas proteínas mediante la transferencia del  $\gamma$ -fosfato del complejo ATP-Mg<sup>2+</sup> a dicha cadena lateral de aminoácidos. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización en el interior de las células, dirigiendo por lo tanto la función celular, el crecimiento, la diferenciación y la destrucción (apoptosis) a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los restos de serina, treonina y tirosina en las proteínas. Estudios realizados han demostrado que las proteínas quinasas son reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, la regulación transcripcional, la movilidad celular y la división celular. También se ha demostrado que diversos oncogenes codifican proteína quinasas, lo que sugiere que las quinasas desempeñan una función en la oncogénesis. Estos procesos están muy regulados, frecuentemente mediante rutas complejas interconectadas en las que cada propia quinasa se regulará mediante una o más quinasas. Por consiguiente, la actividad aberrante o inapropiada de la proteína quinasa puede contribuir a originar patologías asociadas con dicha actividad quinasa aberrante. Debido a su importancia fisiológica, diversas y ubicuas proteína quinasas se han convertido en una de las familias de enzimas más importantes y más ampliamente estudiada en la investigación biológica y médica.

25 En base al resto aminoacídico que fosforile, la familia de las enzimas proteína quinasas se clasifica típicamente en dos subfamilias principales: las proteínas tirosina quinasas y las proteínas serina/treonina quinasas. Las serina/treonina quinasas (PSTK), incluyen proteína quinasas dependientes de AMP cíclico y de GMP cíclico, proteínas quinasas dependientes de calcio y de fosfolípidos, proteína quinasas dependientes de calcio y calmodulina, caseína quinasas, proteína quinasas del ciclo de división celular y otras. Estas quinasas son normalmente citoplásmicas o están asociadas con las fracciones particuladas de células, posiblemente mediante proteínas de anclaje. La actividad aberrante de las proteínas serina/treonina quinasas se ha implicado o se sospecha que está implicada en diversas patologías tales como artritis reumatoide, soriasis, choque séptico, pérdida ósea, muchos cánceres y otras enfermedades proliferativas. Por consiguiente, las serina/treonina quinasas y las rutas de transducción de señales de las que forman parte son dianas importantes para el diseño de fármacos. Las tirosina quinasas fosforilan restos de tirosina. Las tirosina quinasas desempeñan una función también importante en la regulación celular. Estas quinasas incluyen varios receptores para moléculas tales como factores de crecimiento y hormonas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico, receptor de insulina, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros. Estudios realizados han indicado que muchas tirosina quinasas son proteínas transmembrana localizándose sus dominios receptores en el exterior de la célula y dominios quinasa en el interior. También se están realizando muchos estudios para identificar moduladores de tirosina quinasas.

40 La ruta de señalización RhoA- es un sistema de transducción de señal principal utilizado por las células. RhoA es una pequeña proteína de unión a GTP que puede activarse mediante diversos estímulos extracelulares, tales como factores de crecimiento, hormonas, estrés mecánico, cambio osmótico así como elevada concentración de metabolitos como glucosa. La activación de RhoA implica unión de GTP, alteración conformacional, modificación post-traducciona (geranil-geranilación y farnesilación) y activación de su actividad GTPasa intrínseca. La ruta RhoA activada es capaz de interactuar con diversas proteínas afectoras incluyendo las ROCK y transmitir señales al interior del citoplasma y núcleo de la célula.

50 ROCK1 y 2 constituyen una familia de quinasas que el complejo RhoA-GTP puede activar mediante asociación física. Las ROCK activadas fosforilan diversos sustratos y desempeñan importantes papeles en funciones celulares esenciales. Los sustratos para las ROCK incluyen la subunidad de unión a miosina (MBS, denominada también MYPT1) de fosfatasa de cadena ligera, adducina, moesina, la cadena ligera de miosina (CLM), la LIM quinasa así como el factor de transcripción FHL. La fosforilación de estos sustratos modula la actividad biológica de las proteínas y por tanto proporciona un medio para modificar la respuesta celular frente a estímulos externos. Un ejemplo bien documentado es la participación de ROCK en la contracción del músculo liso. Después de la estimulación por la fenilefrina, el músculo liso de los vasos sanguíneos se contrae. Estudios realizados han demostrado que la fenilefrina estimula a los receptores beta-adrenérgicos y conduce a la activación de RhoA. A su vez, la activación de RhoA estimula la actividad quinasa de ROCK1 y que a su vez fosforila la MBS. Dicha fosforilación inhibe la actividad enzimática de la fosfatasa de cadena ligera de miosina y aumenta la fosforilación de la propia cadena ligera de miosina mediante una quinasa de cadena ligera de miosina dependiente de calcio (MLCK) y por consiguiente aumenta la contractilidad del haz de actina-miosina, conduciendo a la contracción del músculo liso. Con frecuencia

este fenómeno recibe el nombre de sensibilización por calcio. Además de la contracción del músculo liso, las ROCK también han demostrado estar implicadas en funciones celulares incluyendo apoptosis, migración celular, activación transcripcional, fibrosis, citocinesis, inflamación y proliferación celular. Además, en las neuronas ROCK desempeña una función crítica en la inhibición del crecimiento axonal mediante factores inhibidores asociados con mielina tales como glucoproteína asociada a mielina (GAM). La actividad ROCK también media el colapso de los conos de crecimiento en las neuronas en desarrollo. Se piensa que ambos procesos están mediados por fosforilación de sustratos inducida por ROCK, tales como LIM quinasa y fosfatasa de cadena ligera de miosina, dando como resultado un aumento de la contractilidad del sistema actina-miosina neuronal.

Se ha sugerido usar los inhibidores de ROCK en los tratamientos de diversas enfermedades. Estas incluyen enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, fallo cardíaco crónico y congestivo, hipertrofia cardíaca, restenosis, fallo renal crónico y aterosclerosis. Además, debido a sus propiedades musculares relajantes, también son adecuados para el asma, disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina y el síndrome de la vejiga hiperactiva. Se ha demostrado que los inhibidores ROCK poseen propiedades antiinflamatorias. Por lo tanto pueden usarse como tratamiento para enfermedades neuroinflamatorias tales como ictus, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y dolor inflamatorio, así como otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria. Además, basándose en sus efectos inductores sobre el crecimiento de las neuritas, los inhibidores ROCK podrían ser fármacos útiles para la regeneración neuronal, induciendo nuevo crecimiento y recambio axonal a través de lesiones en el SNC. Por lo tanto, los inhibidores de ROCK son probablemente útiles para el tratamiento regenerativo (recuperación) de trastornos del SNC tales como lesión de médula espinal, lesión neuronal aguda (ictus, lesión cerebral traumática), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos. Dado que los inhibidores de ROCK reducen la proliferación celular y la migración celular, estos podrían ser útiles en el tratamiento contra el cáncer y metástasis tumoral. Adicionalmente, existen pruebas que sugieren que los inhibidores de ROCK suprimen la reestructuración citoesquelética después de invasión viral, por lo tanto también tienen un posible valor terapéutico en aplicaciones antivirales y antibacterianas. Los inhibidores de ROCK también son útiles para el tratamiento de resistencia a insulina y diabetes.

La familia Aurora de la serina/treonina quinasa es esencial para la proliferación celular [Bischoff, J.R. & Plowman, G.D., The Aurora/Ip11p kinase family: regulators of chromosome segregation and cytokinesis, Trends in Cell Biology, 9, 454-459 (1999); Giet, R. y Prigent, C., Aurora/Ip11p-related kinases, a new oncogenic family of mitotic serine-threonine kinases, Journal of Cell Sciences, 112, 3591-3601 (1999); Nigg, E.A., Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2, 21-32 (2001); Adams, R.R., Carmena, M. y Earnshaw, W.C., Chromosomal passengers and the (aurora) ABC's of mitosis, Trends in Cell Biology, 11, 49-54 (2001); Warner, S.L. y col., Targeting Aurora-2 kinase in cancer, Molecular Cancer Therapeutics, 2(6), 589-595 (2003)] Por lo tanto los inhibidores de la familia Aurora quinasa presentan el potencial de bloquear el crecimiento de todos los tipos de tumores.

Desde su descubrimiento en 1997, la familia Aurora quinasa de mamíferos ha estado estrechamente asociada con la tumorigénesis. Pruebas convincentes de esto es que la sobre expresión de Aurora-A transforma fibroblastos de roedores (Bischoff, J.R. y col., A homologue of Drosophila aurora kinase in oncogenic and amplified in human colorectal cancers, EMBO J. 17, 3052-3065; 1998). Las células con altos niveles de esta quinasa contienen centrosomas múltiples y husos multipolares y rápidamente se vuelven aneuploides. La actividad oncogénica de las Aurora quinasas está probablemente asociada con la generación de dicha inestabilidad genética. De hecho, se ha observado una correlación entre la amplificación del locus *aurora-A* e inestabilidad cromosómica en tumores mamaros y gástricos. (Miyoshi, Y., Iwao, K. Egawa, C., and Noguchi, S., Association of centrosomal kinase STK15/BTAK mRNA expression with chromosomal instability in human breast cancers, Int. J. Cancer, 92, 370-373; 2001). (Sakakura, C y col., Tumor-amplified kinase BTAK is amplified and overexpressed in gastric cancers with possible involvement in aneuploid formation, British Journal of Cancer, 84, 824-831; 2001). Se ha descrito que las Aurora quinasas se sobreexpresan en una amplia diversidad de tumores humanos. La expresión elevada de Aurora-A se ha detectado en más del 50% de cánceres colorrectales (Bischoff, J.R. y col., A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers, EMBO J., 17, 3052-3065; 1998); (Takahashi, T. y col., Centrosomal kinases, HsAIRk1 and HsAIRK3, are overexpressed in primary colorectal cancers, Jpn. J. Cancer Res., 91, 1007-1014; 2000); cánceres de ovario (Gritsko, T.M. y col., Activation and over-expression of centrosome kinase BTAK/Aurora-A in human ovarian cancer, Clinical Cancer Research, 9, 1420-1426; 2003), tumores gástricos (Sakakura, C. y col., Tumor-amplified kinase BTAK is amplified and overexpressed in gastric cancers with possible involvement in aneuploid formation, British Journal of Cancer, 84, 824-831; 2001), en el 93% de cánceres pancreáticos (Rojanala, S. et al., The mitotic serine threonine kinase, Aurora-2, is a potential target for drug development in human pancreatic cancer, Molecular Cancer Therapeutics, 3(4), 451-457; 2004) y en el 94% de adenocarcinomas ductales invasivos de la mama (Tanaka, T. y col., Centrosomal kinase AIK1 is overexpressed in invasive ductal carcinoma of the breast, Cancer Research, 59, 2041-2044; 1999). También se han descrito altos niveles de Aurora-A en líneas celulares tumorales renales, cervicales, de neuroblastoma, de melanoma, de linfoma, pancreáticas y de próstata. (Bischoff, J.R. y col., A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers, EMBO J. 17, 3052-3065 (1998); (Kimura, M. Matsuda, Y., Yoshioka, T., y Okano, Y., Cell cycle-dependent expression and centrosomal localization of a third human Aurora/Ip11-related protein kinase, AIK3, Journal of Biological Chemistry, 274, 7334-7340 (1999); (Zhou y col., Tumor amplified kinase

STK15/BTAK induces centrosome amplification, aneuploidy and transformation, *Nature Genetics*, 20, 189-193; 1998); (Li y col., Over-expression of oncogenic STK15/BTAK/Aurora-A kinase in human pancreatic cancer, *Clin. Cancer Res.*, 9(3), 991-7; 2003). La amplificación/sobreexpresión de Aurora-A se observa en cánceres de vejiga humanos y la amplificación de Aurora-A está asociada con aneuploidía y comportamiento clínico agresivo (Sen. S. y col., Amplification/over-expression of a mitotic kinase gene in human bladder cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 94(17), 1320-9; 2002). Además, la amplificación del locus *aurora-A* (20q13) se correlaciona con un mal pronóstico para pacientes con cáncer de mama nódulo negativo (Isola, J.J. y col., Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in node-negative breast cancer. *American Journal of Pathology*, 147, 905-911; 1995). Adicionalmente, se ha descrito una variante alélica, isoleucina en la posición aminoacídica 31, que es un gen de baja susceptibilidad a penetración tumoral y presenta un mayor potencial de transformación que la variante de fenilalanina-31 (Ewart-Toland, A. y col., Identification of Stk6/STK15 as a candidate low-penetrance tumor-susceptibility gene in mouse and human, *Nature Genetics*, 34(12), 403-412; 2003) y está asociado con un riesgo aumentado para el desarrollo y enfermedad metastásica (Miao, X. y col. Functional STK15 Phe31Ile polymorphism is associated with the occurrence and advanced disease status of esophageal squamous cell carcinoma, *Cancer Research*, 64, 2680-2683; 2004).

Aurora-B se expresa altamente en líneas celulares tumorales humanas múltiples, incluyendo células leucémicas (Katayama y col., Human AIM-1:cDNA cloning and reduced expression during endomitosis in megakaryocyte-lineage cells, *Gene*, 244, 1-7). Los niveles de esta enzima aumentan como una función de la fase Duke en cánceres colorectales primarios (Katayama, H. y col., Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 1160-1162; 1999). Aurora-C, que normalmente solo se encuentra en células germinales, también se sobreexpresa a un alto porcentaje de cánceres colorrectales primarios y en una diversidad de líneas celulares tumorales, incluyendo adenocarcinoma cervical y células de carcinoma mamario (Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., and Okano, Y., Cell cycle-dependent expression and centrosomal localization of a third human Aurora/lpII-related protein kinase AIK3, *Journal of Biological Chemistry*, 274, 7334-7340; 1999 and Takahashi, T. y col., Centrosomal kinases, HsAIRk1 and HsAIRK3, are over-expressed in primary colorectal cancers, *Jpn. J. Cancer Res.*, 91, 1007-1014; 2000).

El documento WO 2002/100833A1 describe compuestos representados por una fórmula general (I) o profármacos del mismo o sales de ambos medicinalmente aceptables útiles como remedios para enfermedades en las que participa la Rho quinasa.

Los autores de la presente invención han descubierto nuevos compuestos amida indazol, que son inhibidores de ROCK y/o de la actividad Aurora quinasa. Dichos derivados son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad inapropiada de ROCK y/o de Aurora quinasa.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, dé como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o un descenso en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferentemente el disolvente usado es agua.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique otra cosa.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos quirales, o de otro modo, pueden ser capaces de existir como dos enantiómeros. Los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de enantiómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas.

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3,4-bis(etiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(3-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

- N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(1-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 ácido 4-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoico;  
 4-(2,4-difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 5 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[3-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[2-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-cianofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 ácido 3-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoico;  
 4-(2-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 10 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-{3-[(2-hidroxitil)oxil]fenil}-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-bromo-2-tienil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-hidroxifenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 15 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(6-quinoxalil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 20 4-(3-cianofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1H-imidazol-1-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(3-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[(E)-2-feniletetil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 25 4-(4-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(acetilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-hidroxifenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 30 4-(8-hidroxi-2-quinolinil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-(4-clorofenil)etil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 35 4-[4-(aminocarbonil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-(1-metiletetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-6-(2-furanil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-1,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-1,6-dimetil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 40 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-tienil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-1,3,6-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 45 2-amino-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-1,4-dihidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2,6-dimetil-1,4-dihidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-N,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 1-etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida; y  
 50 N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos.  
 Los ejemplos adicionales de compuestos de la presente invención incluyen:  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 55 3-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoato de metilo;  
 4-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoato de metilo;  
 4-(3-furanil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-feniletetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 60 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-hidroxi-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida; y  
 4-(4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 65 o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos.  
 Ejemplos adicionales de compuestos de la presente invención incluyen:

- 4-(1-benzofuran-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[(E)-2-(2-furanil)etenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(5-metil-2-furanil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[5-(4-clorofenil)-2-furanil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 5 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(feniloxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(feniloxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(5-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-Bromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 10 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(5-fenil-2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-2-(2-nitrofenil)etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-2-[4-(metiloxi)fenil]etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1-ciclohexen-1-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-2-[2-(metiloxi)fenil]etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 15 4-(2,2-difeniletetil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[(Z)-1-cloro-2-feniletetil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[[fenilmetil]oxi]metil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(feniletetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2,2'-bitien-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 20 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-metil-1-benzotien-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(5-cloro-2-tienil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-metil-2-tienil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1-benzotien-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 25 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(9H-fluoren-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[7-(metiloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 30 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3-hidroxi-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[5-(2-piridinil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 35 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[5-(metiltio)-2-tienil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2H-cromen-3-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[5-(feniletetil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 40 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(feniletetil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(5-metil-2-tienil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-{5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-2-tienil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-  
 pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(2-piridinil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 45 4-[4-(dimetilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(dietilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2-cloro-3-quinolinil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-  
 pirimidinacarboxamida;  
 50 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(2-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 55 4-[4-(1H-bencimidazol-1-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-Fluorofenil)-N-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 1-etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 60 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-4-(2-naftalenil)-2-oxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-6-(1H-indazol-5-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 65 4-(4-clorofenil)-6-(1H-indazol-5-il)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona;  
 4-(3-aminofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

- 4-(3,5-Dibromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3,4-Difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-1-metil-2-feniletetil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-Fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-3,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 5 6-Etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(6-Fluoro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 10 N-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(2-naftil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(3-tiofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-Bromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 15 4-(3'-Amino-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(3-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2',4'-Difluoro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 20 4-(3'-Acetil-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 25 4-[4'-(Dimetilamino)-4-bifenilil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4'-(Fluoro)-4-bifenilil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[2'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-4-[4-(1H-indol-5-il)fenil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 30 4-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3',5'-Bis(trifluorometil)-4-bifenilil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 35 4-(2,6-Difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3'-Amino-3-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2',4'-Difluoro-3-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-Bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(3-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 40 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[5-(4-Clorofenil)-2-tienil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-{5-[4-(metiloxi)fenil]-2-tienil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2,3'-Bitien-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida; y  
 6-metil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 45 o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos.  
 Los ejemplos adicionales de compuestos de la presente invención incluyen:  
 [3-(3-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
 pirimidina-5-carboxílico;  
 [3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
 50 pirimidina-5-carboxílico;  
 [3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
 pirimidina-5-carboxílico;  
 [3-(3-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
 pirimidina-5-carboxílico;  
 55 [3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 6-metil-2-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-  
 pirimidina-5-carboxílico;  
 [3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
 pirimidina-5-carboxílico;  
 [3-(4-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
 60 pirimidina-5-carboxílico;  
 [3-(4-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-  
 pirimidina-5-carboxílico; y  
 [3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-  
 carboxílico;  
 65 o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos.

Típicamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácidos obtenidas a partir de un nitrógeno en un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, di-clohidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/di-fosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Pueden ser útiles otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, en la preparación de compuestos de la presente invención y estas forman un aspecto adicional de la invención.

Aunque para su uso en terapia, es posible que puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de la presente invención, así como sales, solvatos y derivados de los mismos, fisiológicamente funcionales, como producto químico de partida, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos descritos anteriormente y sales, solvatos y derivados de los mismos fisiológicamente funcionales, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos y derivados de los mismos, fisiológicamente funcionales, son como se ha descrito anteriormente. El vehículo (o vehículos), diluyente (o diluyentes) o excipiente (o excipientes) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros principios de la formulación y no perjudiciales a sus receptores. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la presente invención o sales, solvatos y derivados de los mismos fisiológicamente funcionales, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada del principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de la presente invención dependiendo de la afección de la persona a tratar, de la vía de administración y de la edad, del peso y estado del paciente, o pueden presentarse formulaciones farmacéuticas en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada del principio activo por dosis unitaria. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada del mismo, de un principio activo. Adicionalmente, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo asociando el principio activo con el vehículo (o vehículos) o excipiente (o excipientes).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo oral, inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico, triturado de manera similar, tal como hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presente un agente saporífero, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando carcasas de gelatina formadas. Antes de la operación de relleno, a la mezcla en polvo, también pueden añadirse emolientes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. Para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula, también puede añadirse un agente disgregante o un solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

Adicionalmente, cuando se desee o sea necesario, en la mezcla también pueden incorporarse agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes



5 usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano o similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y un disgregante y presionando en el interior de los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente troceado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y obligándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede procesarse en la compresora y el resultado es lingotes formados de manera imperfecta fragmentados en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir que se adhieran a la matriz que forma el comprimido mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación ni de precompresión. Puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento estanco de goma-laca, un revestimiento de azúcar o de material polimérico y un revestimiento pulido de cera. A estos revestimientos pueden añadirse pigmentos para diferenciar diferentes dosificaciones unitarias.

20 También pueden prepararse fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires, en forma unitaria de dosificación de manera que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, para la administración oral, las formulaciones unitarias de dosificación pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, como por ejemplo, revistiendo o insertando material particulado en polímeros, cera o similar.

30 Los compuestos de la presente invención y sales, solvatos y derivados de los mismos fisiológicamente funcionales, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como vesículas pequeñas unilaminares, vesículas grandes unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

35 Los compuestos de la presente invención y sales, solvatos y derivados de los mismos fisiológicamente funcionales también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles tales como vehículos farmacológicos diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o anfipáticos.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales destinados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche por iontoforesis, como se describe generalmente en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

50 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo puede emplearse con cualquiera de una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas oculares incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o

como enemas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se toma por la nariz, es decir por inhalación rápida, a través de las fosas nasales, desde un envase con el polvo que se aplica a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como un pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o vahos de partículas finas, que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones pulverizadoras.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales herméticamente cerrados y pueden conservarse en un estado seco-congelado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección improvisada a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

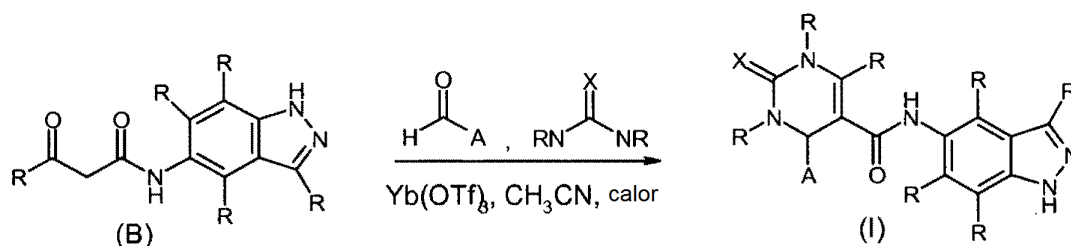
20 Debe entenderse que, además de los principios particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la materia que tienen en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos que son adecuados para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

25 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de diversos factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano u otro animal, el tratamiento exacto que requiere la afección y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y será finalmente a juicio del médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o mamario, generalmente estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y más normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real al día normalmente será de 70 a 30 700 mg y esta cantidad puede proporcionarse en una sola dosis al día o más normalmente en diversas subdosis, (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis), al día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o derivado del mismo fisiológicamente funcional, puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) de por sí. Se considera que, para el tratamiento de las otras 35 afecciones indicadas anteriormente, serían apropiadas dosificaciones similares.

Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable que se ha definido previamente continuará hasta tener el significado que se ha definido previamente a menos que se indique otra cosa. A continuación, se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de Trabajo.

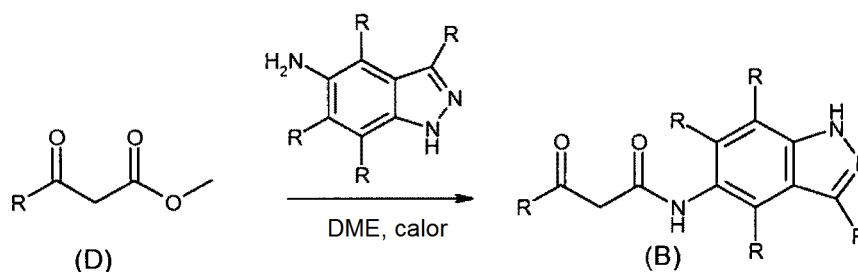
40 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se expone en parte por los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende que se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos convencionales de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán coherentes con la preparación de compuestos de Fórmula (I).

50 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con las secuencias sintéticas ilustradas en los Esquemas 1-5 y se detallan adicionalmente en la sección de Ejemplos a continuación.



Esquema 1

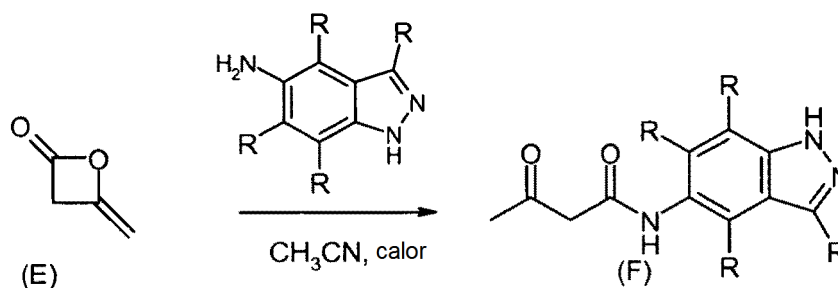
5 Como se ilustra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula general (I) pueden sintetizarse a partir de la beta-cetoamida (B). Una forma en la que esta beta-cetoamida puede convertirse en el producto de pirimidinona es por condensación con un aldehído y una urea en un disolvente apropiado a temperaturas entre 100 y 180 °C en presencia de un aditivo apropiado. Por ejemplo, el calentamiento de la beta-cetoamida con un aldehído y urea en CH<sub>3</sub>CN a 100 °C en un microondas durante 10 minutos, en presencia de triflato de iterbio proporciona la pirimidinona (I).



10

Esquema 2

Los compuestos de fórmula general (B) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. Por ejemplo, el calentamiento por microondas de 5-aminoindazol en un exceso de un beta-cetoéster a 200 °C durante 200 segundos proporciona la beta-cetoamida correspondiente (B). Esta transformación también puede realizarse calentando los reactivos en un disolvente apropiado, tal como etilenglicol dimetiléter.

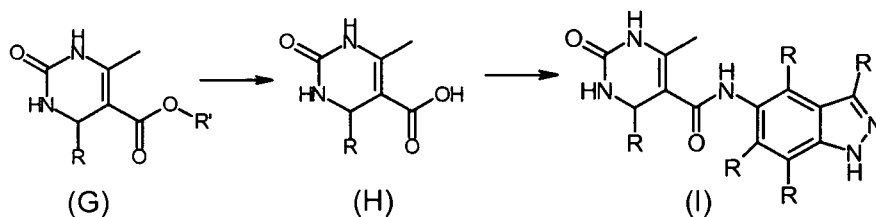


15

Esquema 3

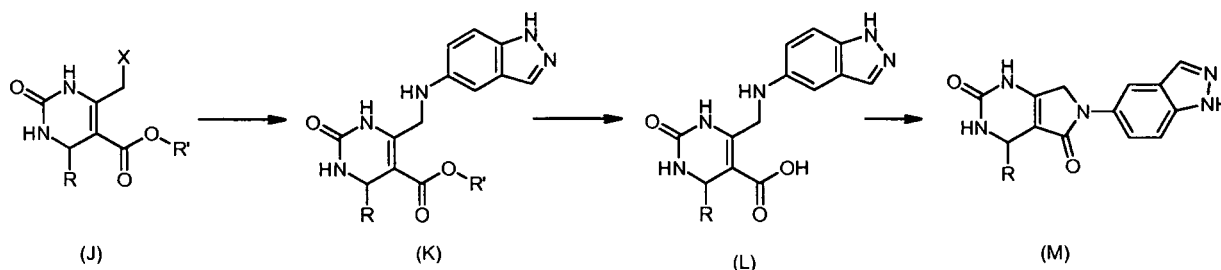
Otro procedimiento que puede usarse para generar, específicamente, N-1H-indazol-5-il-3-oxobutanamida (F) se muestra en el Esquema 3. Esta transformación implica combinar 5-aminoindazol y diceteno (E) en acetonitrilo y calentaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente.

20



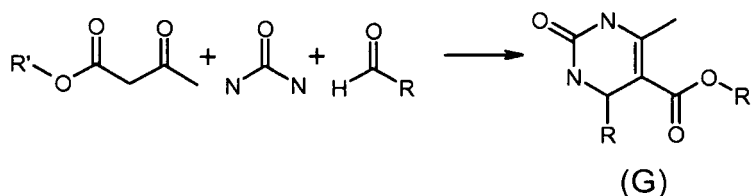
Esquema 4

Los compuestos de fórmula general (I) también pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (H), como se representa en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula general (H) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (G) por conversión del éster en un ácido carboxílico. Esta transformación depende del tipo de éster usado, y puede realizarse con una diversidad de condiciones para cada tipo de éster, ejemplos de los cuales pueden encontrarse en la bibliografía, específicamente, "Protective Groups on Organic Synthesis" de Greene y Wuts. El acoplamiento del ácido carboxílico resultante con 5-aminoindazol proporciona el compuesto de fórmula general (I). Esta conversión del ácido carboxílico en la amida puede realizarse usando una diversidad de condiciones de reacción. Por ejemplo, la disolución del ácido carboxílico y 5-aminoindazol en dimetilformamida y el calentamiento con diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)-piridina y dicitclohexilcarbodiimida proporciona la pirimidinona deseada (I).



Esquema 5

Los compuestos de fórmula (J) pueden transformarse adicionalmente en compuestos de fórmula L. El desplazamiento de un grupo saliente adecuado (X), por ejemplo cloro, con aminoindazoles genera aminas de fórmula general (K). Los compuestos de fórmula general (L) pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula general (K) por conversión del éster en un ácido carboxílico. Esta transformación depende del tipo de éster usado, y puede realizarse con una diversidad de condiciones para cada tipo de éster, ejemplos de los cuales pueden encontrarse en la bibliografía, específicamente, "Protective Groups on Organic Synthesis" de Greene y Wuts. La deshidratación del aminoácido resultante proporciona la (M). Esta conversión del ácido carboxílico en la amida puede realizarse usando una diversidad de condiciones de reacción. Por ejemplo, la disolución del ácido carboxílico y 5-aminoindazol en dimetilformamida y el calentamiento con diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)-piridina y dicitclohexilcarbodiimida proporciona la pirimidinona deseada (I).



25

Esquema 6

Los compuestos de fórmula (G) pueden sintetizarse por reacción de un beta-cetoéster, un aldehído y urea en un disolvente apropiado que contiene un aditivo adecuado. Existe una diversidad de condiciones conocidas en la bibliografía química que son útiles para preparar este tipo de compuesto. Por ejemplo, se puede combinar estos reactivos en etanol que contiene una cantidad catalítica de ácido clorhídrico y calor a reflujo durante varias horas. Para este tipo de reacción, se han explorado varios catalizadores, disolventes y condiciones de temperatura y se han demostrado que son útiles para realizar la transformación deseada.

A continuación, se ilustrarán ciertas realizaciones de la presente invención únicamente a modo de ejemplo. Los

datos físicos proporcionados para los compuestos ilustrados son coherentes con la estructura asignada de los compuestos.

## EJEMPLOS

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

g (gramos);	mg (miligramos);
l (litros);	ml (mililitros);
μl (microlitros);	kPa (kilopascales) (psi (libras por pulgada cuadrada));
M (molar);	mM (milimolar);
i. v. (intravenoso);	Hz (Hertzio);
MHz (megaHertzio);	mol (moles);
mmol (milimoles);	ta (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
p.f. (punto de fusión);	TLC (cromatografía de capa fina);
T <sub>r</sub> (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (trietilamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);	THF (tetrahidrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	AcOEt o EtOAc (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano);	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropilenoúrea);	CDI (1,1'-carbonyldiimidazol);
IBCF (cloroformiato de isobutilo);	HOAc (ácido acético);
HOSu (N-hidroxisuccinimida);	HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);	
EDC (clorhidrato de 1-[(3-dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida);	
BOC (terc-butiloxicarbonilo);	Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo);
DCC (diciclohexilcarbodiimida);	CBZ (benciloxicarbonilo);
Ac (acetilo);	atm (atmósfera);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);	TBS (t-butildimetilsililo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	BSA (albúmina de suero bovino)
ATP (trifosfato de adenosina);	HRP (peroxidasa de rábano rusticano);
DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco);	
HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento);	
BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);	
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);	
HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio).	
HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etano sulfónico);	
DPPA (difenilfosforil azida);	
fHNO <sub>3</sub> (HNO <sub>3</sub> fumante); y	
EDTA (ácido etilendiaminatetraacético).	

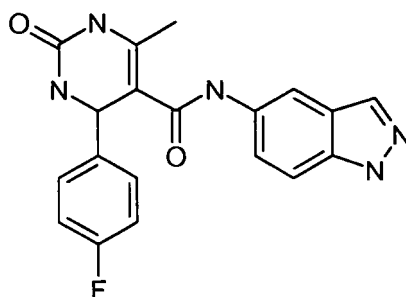
Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución saturada acuosa de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa.

- 15 Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se registraron en un instrumento Varian VXR-300, un instrumento Varian Unity-300, un instrumento Varian Unity-400, un instrumento Bruker AVANCE-400, o un instrumento General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hertzios (Hz). Los patrones de separación describen multiplicidades evidentes y se denominan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint. (quintuplete), m (multiplete), a (ancho).
- 20 El análisis por HPLC se registró en un sistema Gilson HPLC o Shimadzu HPLC por las siguientes condiciones. Columna: 50 x 4,6 mm (d.i.) de acero inoxidable cargada con 5 μm Phenomenex Luna C-18; Caudal: 2,0 ml/min; Fase móvil: Fase A = acetato amónico 50 mM (pH 7,4), Fase B = acetonitrilo, 0-0,5 min (A: 100%, B: 0%), 0,5-3,0 min (A: 100-0%, B: 0-100%), 3,0-3,5 min (A: 0%, B: 100%), 3,5-3,7 min (A: 0-100%, B: 100-0%), 3,7-4,5 min (A: 100%, B: 0%); Detección: UV a 254 nm; Volumen de inyección: 3 μl.

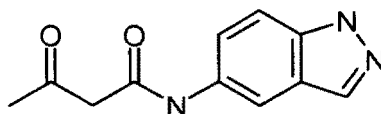
Los espectros de masas de baja resolución (EM) se registraron en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102 o SCIEX-APliiii; el análisis por CL-EM se registró en un micromass 2MD y Waters 2690; los datos de EM de alta resolución se obtuvieron usando un espectrómetro JOEL SX-102A. Todos los espectros de masas se tomaron con ionización por electronebulización (IEN), ionización química (IQ), impacto de electrones (IE) o procedimientos de bombardeo atómico rápido (FAB). Los espectros de infrarrojos (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una celda de NaCl de 1 mm. La mayor parte de las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina sobre 0,25 mm de placas de gel de sílice E. Merck (60F-254), se visualizaron con luz UV, ácido etanóico fosfomolibdico al 5% o una solución de p-anisaldehído. La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó sobre gel de sílice (malla 230-400, Merck).

## 10 Ejemplo 1

4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

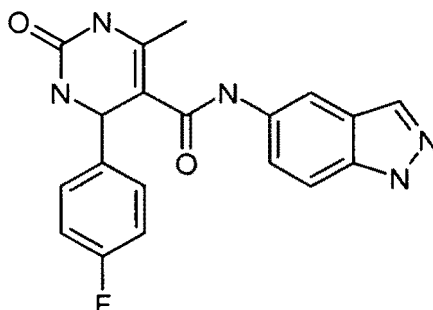


(a) N-1H-indazol-5-il-3-oxobutanamida



- 15 En un matraz de fondo redondo se suspendió 5-aminoindazol (500 mg, 3,75 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (1 ml). En un matraz separado, se disolvió diceteno (estabilizado con sulfato de cobre, 0,289 ml, 3,75 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo. La solución de diceteno se añadió en cuatro porciones a la suspensión de amina. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico (aprox. 2 ml) y el producto sólido se recogió por filtración y se lavó varias veces con éter dietílico. La cetoamida se aisló en forma de un polvo de color blanco (761 mg, 94%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,98 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,22 (s, 3H). EM m/z 218 (M+1)<sup>+</sup>.

(b) preparación de 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 25 Procedimiento A: Se combinaron urea (21 mg, 1,5 equiv.), p-fluorobenzaldehído (27 μl, 1,1 equiv.), N-1H-indazol-5-il-3-oxobutanamida (preparada en el ejemplo 1(a), 50 mg, 1 equiv.) y triflato de iterbio (14 mg, 0,1 equiv.) en acetonitrilo (1 ml) y se calentaron a 100 °C en un SmithSynthesizer durante 10 minutos. El residuo se diluyó con 0,5 ml de agua y el producto se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con una solución 1:1 de acetonitrilo y éter dietílico y después se secaron al aire, proporcionando el producto final (62 mg, 80%). Cualquier producto de pureza inaceptable se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice.

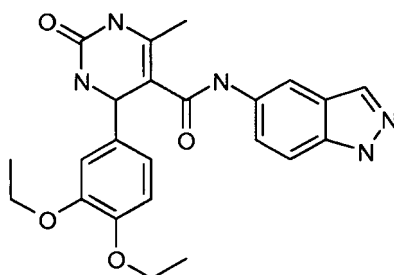
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,94 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 366 [M+H]<sup>+</sup>

5 Procedimiento B: Se combinaron urea (21 mg, 1,5 equiv.), p-fluorobenzaldehído (27  $\mu\text{l}$ , 1,1 equiv.), N-1H-indazol-5-il-3-oxobutanamida (preparada en el ejemplo 1(a), 50 mg, 1 equiv.) y triflato de iterbio (14 mg, 0,1 equiv.) en acetonitrilo (1 ml) y calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante tres horas. El residuo se diluyó con 0,5 ml de agua y el producto se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con una solución 1:1 de acetonitrilo y éter dietílico y después se secó, proporcionando el producto final (62 mg, 80%). Cualquier producto de pureza inaceptable se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,94 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 366 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 2

4-[3,4-bis(etiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

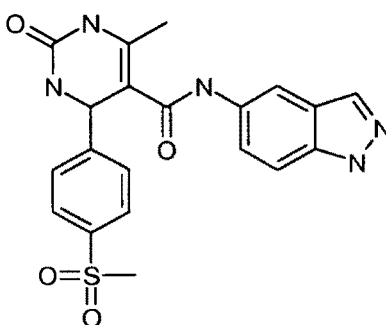


15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3,4-dimetoxibenzaldehído.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,90 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,75-6,90 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 3,80-4,00 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,20-1,30 (m, 6H). EM (EN-) m/z 434.

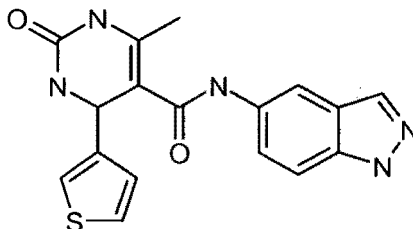
### Ejemplo 3

20 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

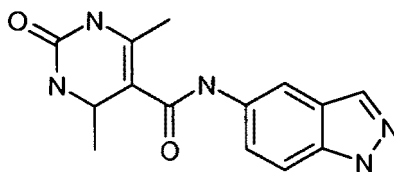


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-metansulfonyl-benzaldehído.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,96 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). EM (EN+) m/e 426 [M+H]<sup>+</sup>.

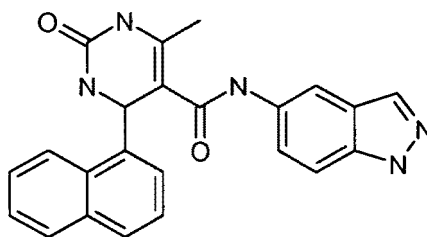
**Ejemplo 4***N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(3-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-tiofenocarboxaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,92 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 2,02 (s, 3H). EM (EN+) m/e 354 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 5***N*-1*H*-indazol-5-il-4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó acetaldehído.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,93 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,16 (d, 3H). EM (EN+) m/e 286 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 6***N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-(1-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

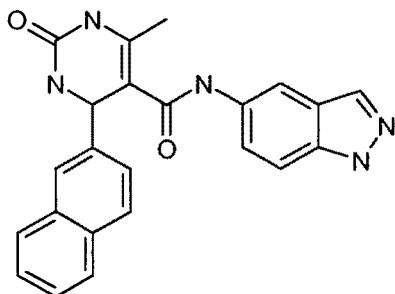
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 1-naftaldehído.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,86 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,45-7,60 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,12 (s, 3H). EM (EN+) m/e 398 [M+H] $^+$ .



**Ejemplo 7**

*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

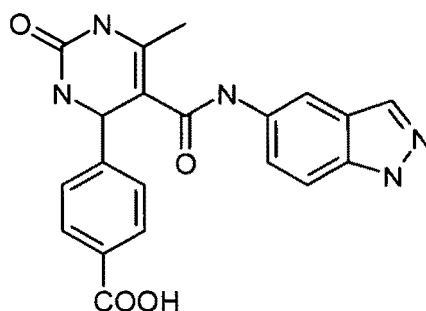


5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-naftaldehído.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,80-8,00 (m, 5H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 398  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 8**

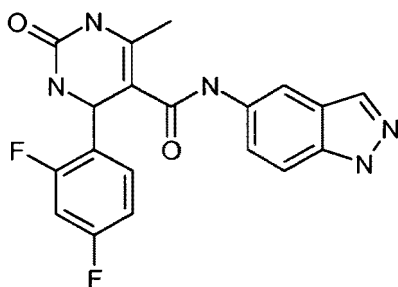
Ácido 4-{5-[(1*H*-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoico



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1 (b), con la excepción de que se utilizó ácido 4-formilbenzoico. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,93 (d 2H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, 4H), 5,5 (s, 1H), 2,12 (s, 3H). EM (EN+) m/e 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 9**

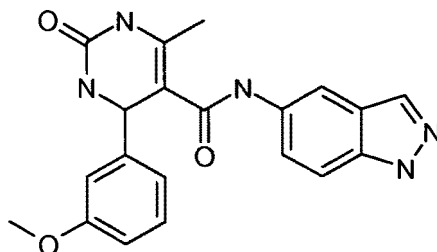
4-(2,4-difluorofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2,4-difluorobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1 H), 9,63 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 2,12 (s, 3H). EM (EN+) m/e 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 10**

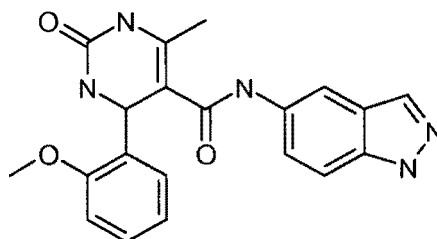
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-[3-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-metoxibenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,8 (m, 3H), 5,45 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). EM (EN+) m/e 378 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 11**

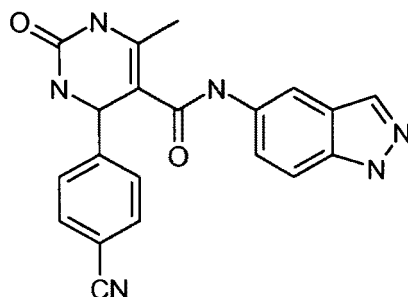
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-[2-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-metoxibenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). EM (EN+) m/e 378 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 12**

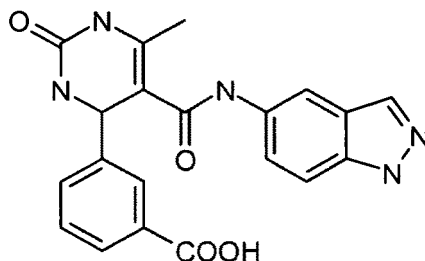
4-(4-cianofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-cianobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 5,5 (s, 1H), 2,08 (s, 3H). EM (EN+) m/e 373 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 13**

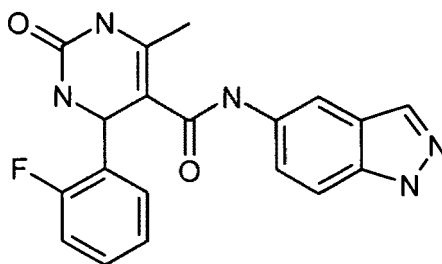
Ácido 3-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoico



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1 (b), con la excepción de que se utilizó ácido 3-formilbenzoico. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 2H), 9,63 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 5,45 (s, 1H), 2,07 (s, 2H). EM (EN+) m/e 392 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 14**

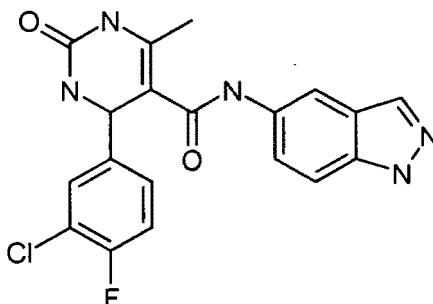
4-(2-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-fluorobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 7,15 (m, 2 H), 5,66 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 366 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 15**

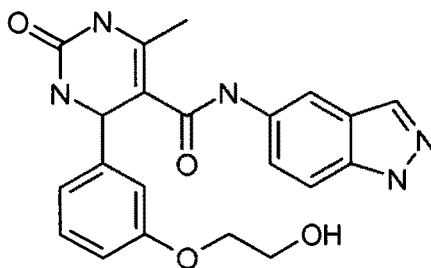
- 15 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-cloro-4-fluorobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,9 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 400 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 16**

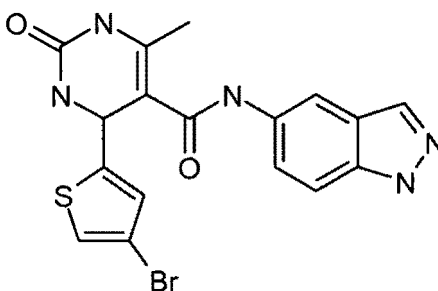
4-{3-[(2-hidroxietil)oxi]fenil}-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-[(2-hidroxietil)oxi]benzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (s, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,82 (m, 3H), 5,41 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17**

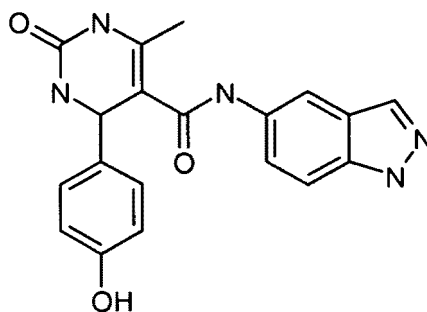
4-(4-bromo-2-tienil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-bromo-2-tiofeno-carbaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,9 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 2,1 (s, 3H). EM (EN+) m/e 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18**

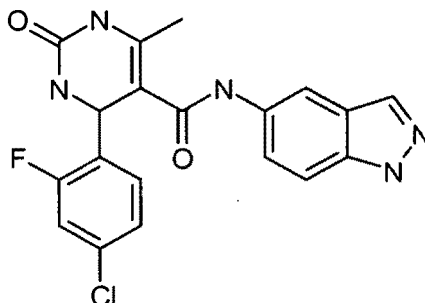
4-(4-hidroxifenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-hidroxibenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,98 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,45 (d, 3H), 7,22 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 5,32 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 364 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19**

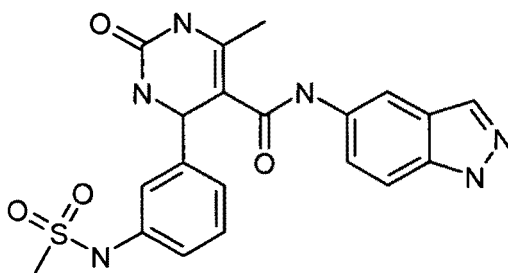
4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-fluoro-4-clorobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,4 (s, 5H), 5,61 (s, 1H), 2,02 (s, 3H). EM (EN+) m/e 400 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 20**

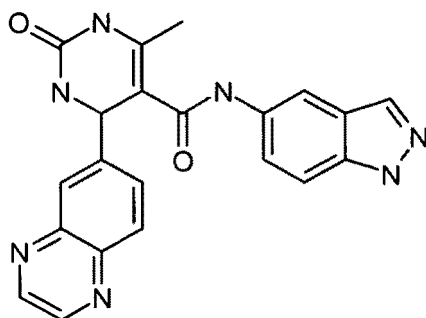
N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó N-(3-formilfenil)metanosulfonamida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,08 (t, 2H), 5,41 (s, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 441 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 21**

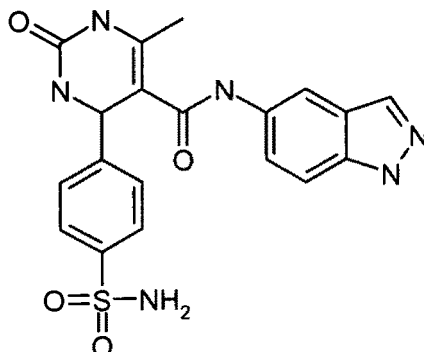
- 15 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(6-quinoxalinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 6-quinoxalinicarbaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 8,95 (d, 2H), 8,9 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 5,7 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 400 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 22**

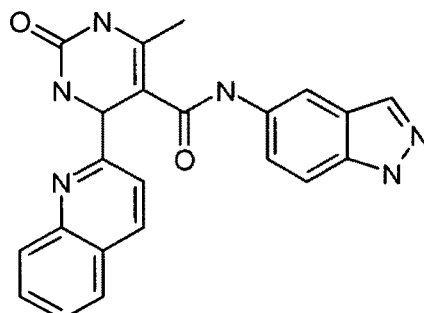
4-[4-(aminosulfonyl)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-formilbenzenosulfonamida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,32 (s, 2H), 5,5 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 427 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 23**

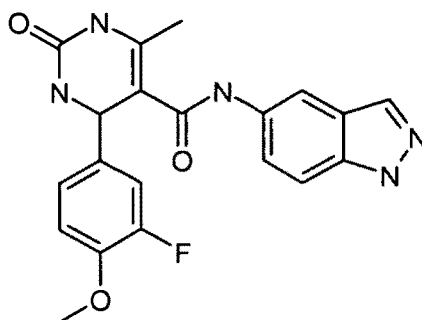
N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-quinolinacetaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,83 (t, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). EM (EN+) m/e 399 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 24**

4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

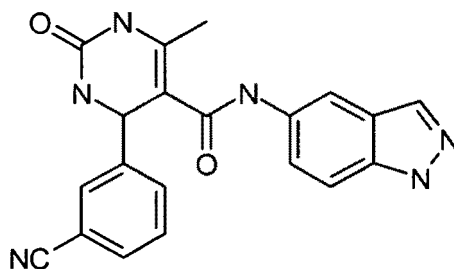


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la

excepción de que se utilizó 3-fluoro-4-metoxi-benzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,96 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,1 (s, 3H). EM (EN+) m/e 396 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 25

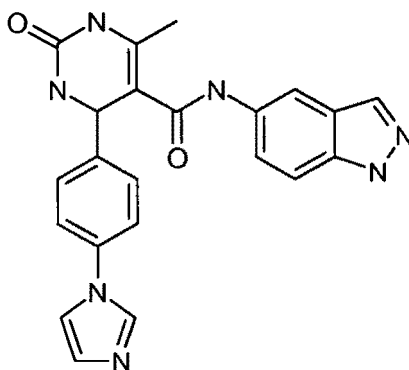
5 *4-(3-cianofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-cianobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,97 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,67 (m, 5H), 7,42 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). EM (EN+) m/e 373 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 26

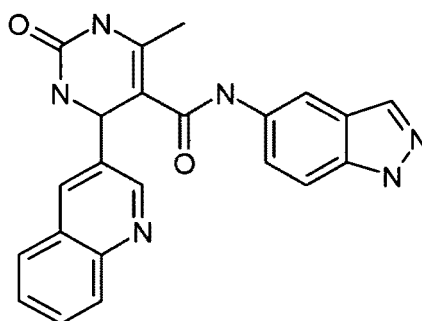
*4-(1H-imidazol-1-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(1H-imidazol-1-il) benzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,46 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). EM (EN+) m/e 414 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 27

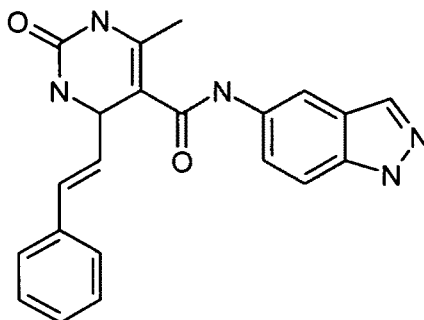
*N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(3-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-quinolinacarbaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 9,73 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8 (d, 2H), 7,9 (t, 1H), 7,8 (s, 1), 7,65 (t, 1H), 7,4 (m, 3H), 5,69 (s, 1H), 2,16 (s, 3H). EM (EN+) m/e 399 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 28

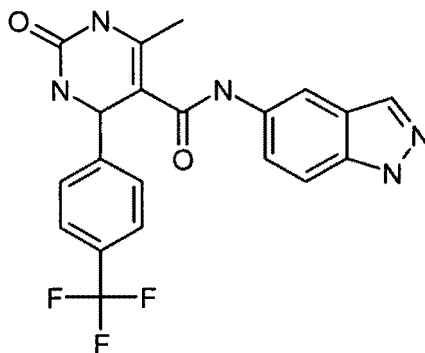
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[(*E*)-2-feniletetil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó (2*E*)-3-fenil-2-propenal. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,3 (m, 5H), 6,46 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 2,06 (s, 3H). EM (EN+) m/e 374 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 29

*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

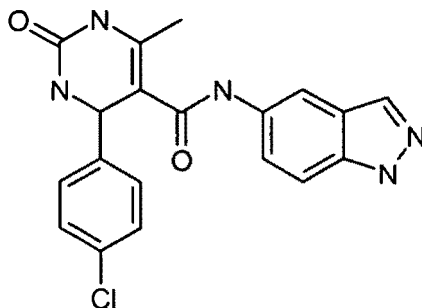


15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-trifluorometilbenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 5,52 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 416 [M+H]<sup>+</sup>.



**Ejemplo 30**

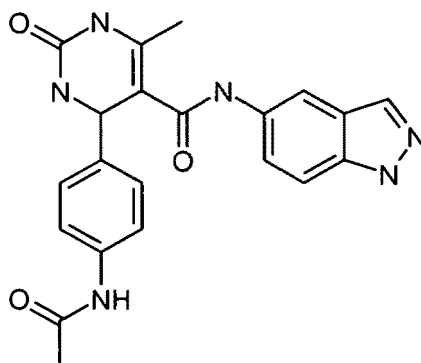
4-(4-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-cloro-benzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (d, 4H), 7,3 (d, 2H), 5,4 (s, 1H), 2,05 (s, 3H). EM (EN+) m/e 382 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31**

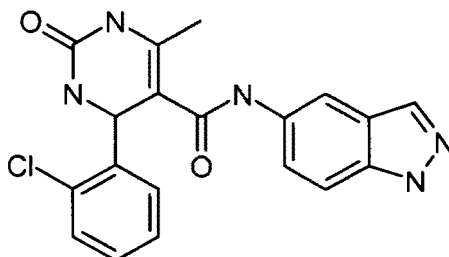
4-[4-(acetilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó N-(4-formilfenil)-acetamida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,96 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,23 (d, 2H), 5,39 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). EM (EN+) m/e 405 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32**

- 15 4-(2-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

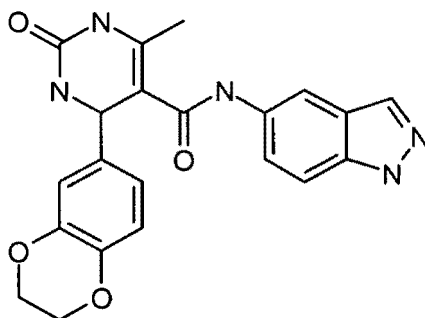


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1 (b), con la excepción de que se utilizó 2-clorobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,88 (s a, 1H), 9,7 (s,

1H), 8,78 (s, 1H), 8 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 2,08 (s, 3H). EM (EN+) m/e 383 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 33

4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

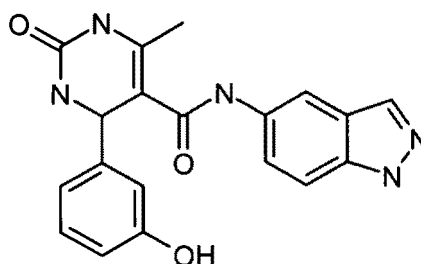


5

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,97 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 (s, d, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,79 (m, 3 H), 5,35 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). EM (EN+) m/e 406 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 34

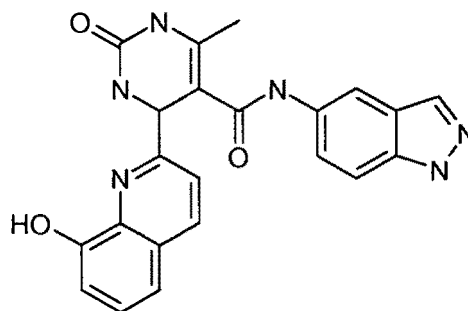
4-(3-hidroxifenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-hidroxibenzaldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,69 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 2,07 (s, 3H). EM (EN+) m/e 364 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 35

4-(8-hidroxi-2-quinolinil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

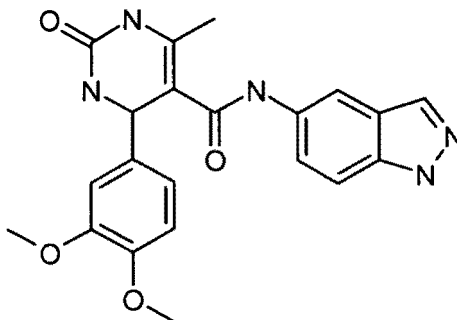


20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la

excepción de que se utilizó 8-hidroxi-2-quinolincarbaldéido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,9 (s a, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,89 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,2 (d, 3H), 5,64 (s, 1H), 2,14 (s, 3H). EM (EN+) m/e 415 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 36

- 5 4-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

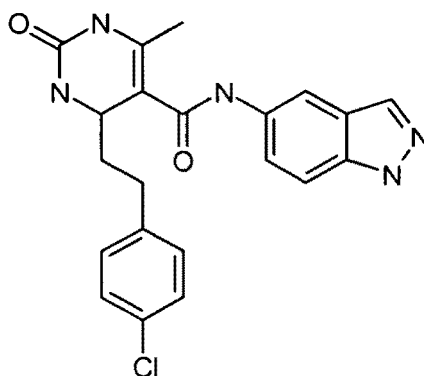


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3,4-dimetoxibenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,96 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (d, 2H),

- 10 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,89 (m, 3H), 5,42 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). EM (EN+) m/e 409 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 37

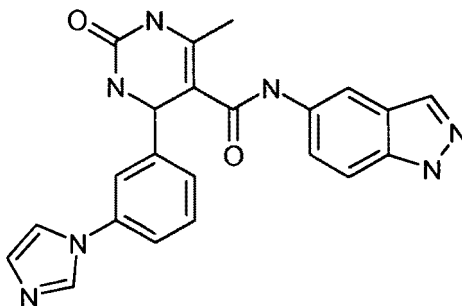
- 4-[2-(4-clorofenil)etil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-(4-clorofenil) propanal. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,98 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,26 (m, 5H), 4,31 (s, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,77 (t, 2H). EM (EN+) m/e 409 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 38**

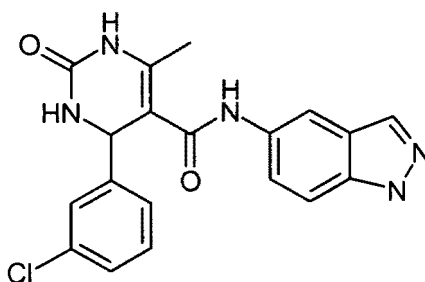
4-[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-(1H-imidazol-1-il) benzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 12,99 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). EM (EN+) m/e 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 39**

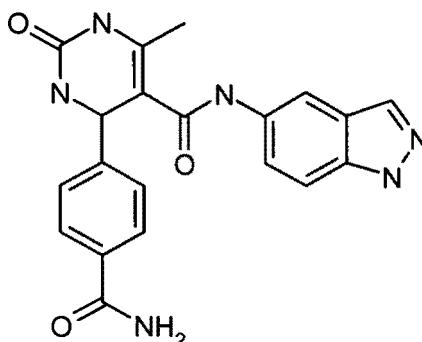
4-(3-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-formilbenzamida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 2,09 (s, 3H). EM (EN+) m/e 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 40**

4-[4-(aminocarbonil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

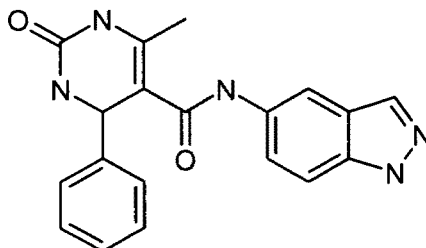


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-formilbenzamida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,63 (s, 1H),

8,77 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,4 (m, 4H), 5,5 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,09 (s, 3H). EM (EN+) m/e 391 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

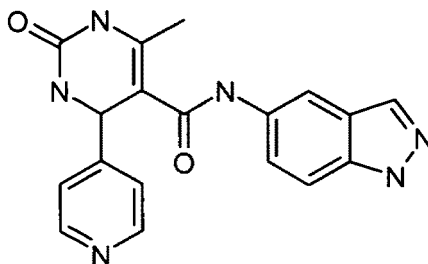


5

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó benzaldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,34 (m, 5H), 5,46 (s, 1H), 2,09 (s, 3H). EM (EN+) m/e 348 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

10 *N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

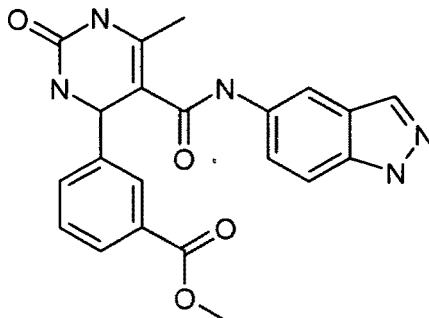


15

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-piridil aldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 13 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 2,1 (s, 3H). EM (EN+) m/e 349 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 43

3-{5-[(1*H*-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoato de metilo



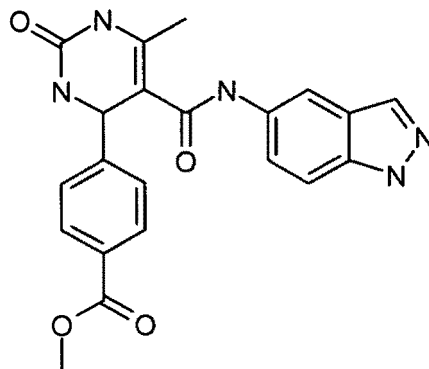
20

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-formilbenzoato de metilo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,97 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,99 (d, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,1 (s, 3H). EM

(EN+) m/e 406 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44**

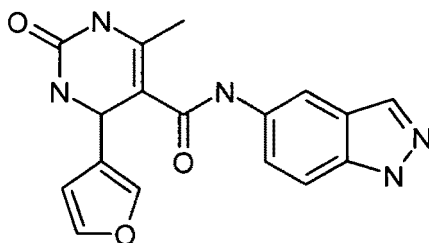
4-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoato de metilo



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-formilbenzoato de metilo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,96 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 7,99 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). EM (EN+) m/e 406 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 45**

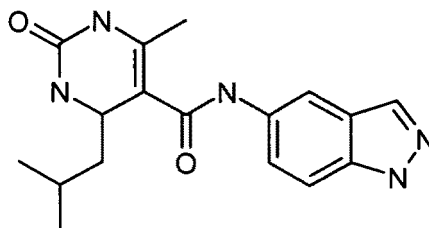
- 10 4-(3-furanyl)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-furancarbaldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,95 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 2,08 (s, 3H). EM (EN+) m/e 338 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46**

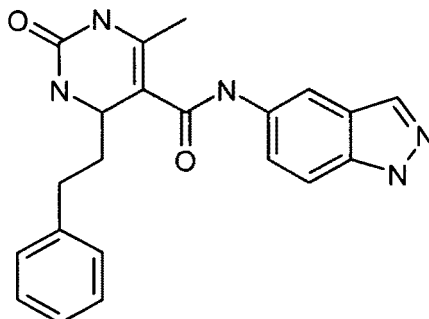
N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-metilbutanal. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 13,32 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 0,87 (d, 6H). EM (EN+) m/e 328 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 47**

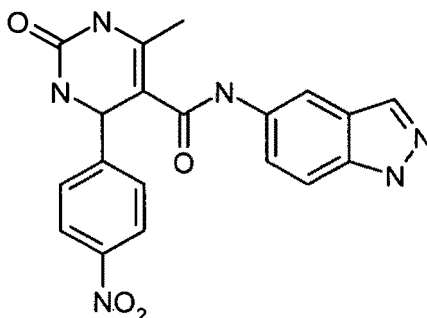
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-fenilpropanal. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,98 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,23 (m, 6H), 4,25 (s, 1H), 3,36 2,53 (t, 4H), 2,02 (s, 3H). EM (EN+) m/e 376 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 48**

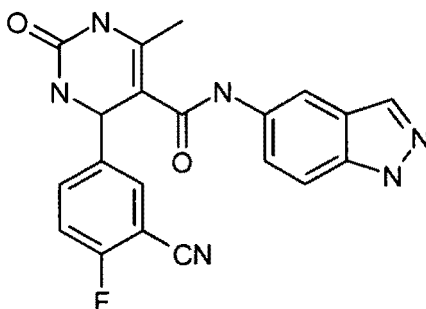
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-nitrobenzaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,97 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (d, 2H) 7,43 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 2,1 (s, 3H). EM (EN+) m/e 393 [M+H] $^+$ .

**15 Ejemplo 49**

4-(3-ciano-4-fluorofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

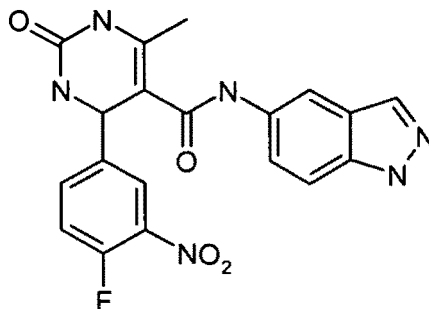


- El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,98 (s, 1H),

9,65 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 2,12 (s, 3H). EM (EN+) m/e 391 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50

4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

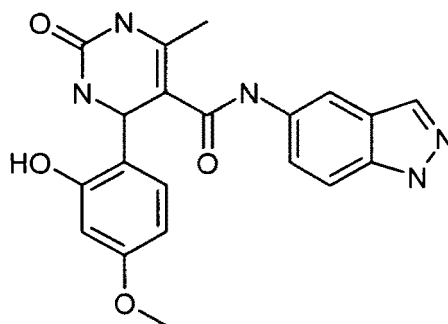


5

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,98 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 2,13 (s, 3H). EM (EN+) m/e 411 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 51

4-[2-hidroxi-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

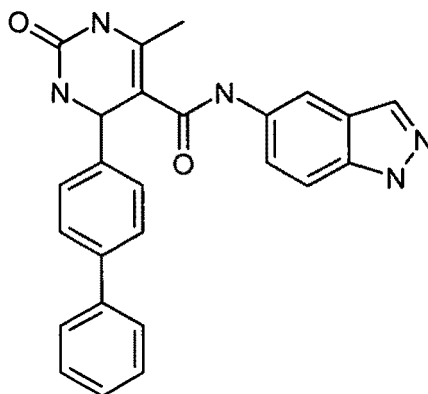


15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-hidroxi-4-(metiloxi)benzaldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 13,01 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 1,76 (s, 3H). EM (EN+) m/e 394 [M+H]<sup>+</sup>.



**Ejemplo 52**

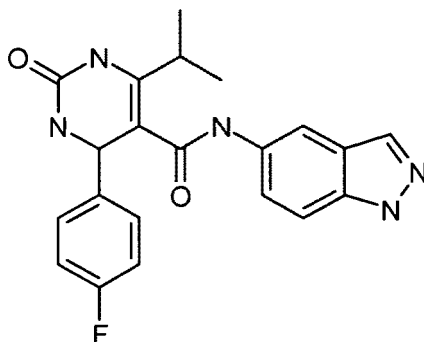
4-(4-bifenilil)-N-H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



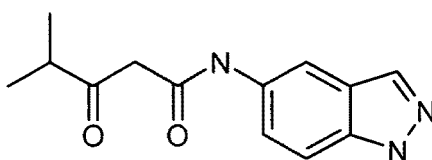
- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-bifenilcarbaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,96 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,66 (m, 5H) 7,42 (M, 7H), 5,51 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). EM (EN+) m/e 424 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 53**

4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-(1-metiletil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

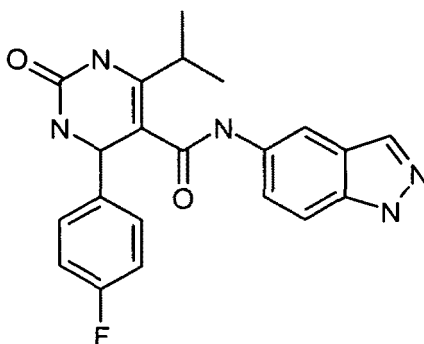


- 10 (a) N-1H-indazol-5-il-4-metil-3-oxopentanamida



- 15 Se mezcló isobutirilacetato de metilo (3 ml) con 5-aminoindazol (0,50 g) y se calentó en un SmithSynthesizer a 180  $^{\circ}\text{C}$  durante 300 segundos. Después, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura. RMN de  $^1\text{H}$  (ceto-tautómero) (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,98 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,78 (sept, 1H), 1,06 (d, 6H). EM m/z 246 (M+1) $^+$ .

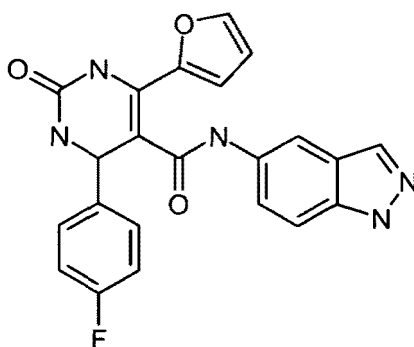
(b) 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-(1-metiletil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



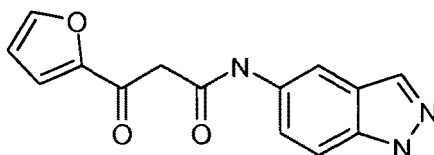
5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó N-1H-indazol-5-il-4-metil-3-oxopentanamida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,2 (t, 2H), 5,4 (s, 1H), 3,2 (m, 1H), 1,1 (d, 3H), 1,06 (d, 3H). EM m/z 394 (M+1)+.

#### Ejemplo 54

4-(4-fluorofenil)-6-(2-furanil)-N-1H-indazol-5-il-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

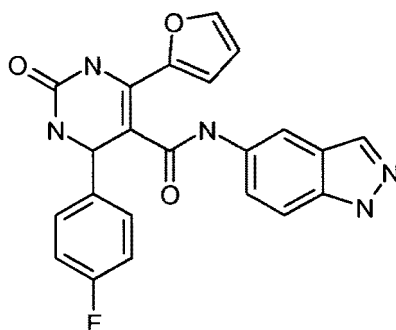


10 (a) 3-(2-furanil)-N-1H-indazol-5-il-3-oxopropanamida



15 Se mezcló 2-(furan-2-yl)acetato de etilo (3 ml) con 5-aminoindazol (0,50 g) y se calentó en un SmithSynthesizer a 180 °C durante 300 segundos. Después, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura claro. RMN de  $^1\text{H}$  (ceto-tautómero) (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,99 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 3,96 (s, 2H). EM m/z 270 (M+1)+.

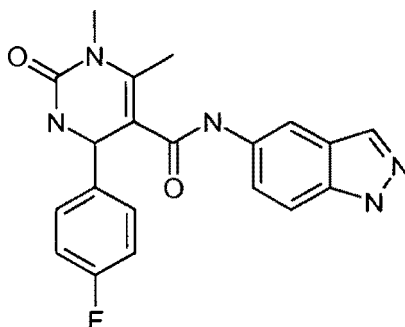
(b) 4-(4-fluorofenil)-6-(2-furanil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-(2-furanil)-N-1H-indazol-5-il-3-oxopropanamida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 13 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 5,3 (s, 1H). EM m/z 418 (M $^+$ ).

#### Ejemplo 55

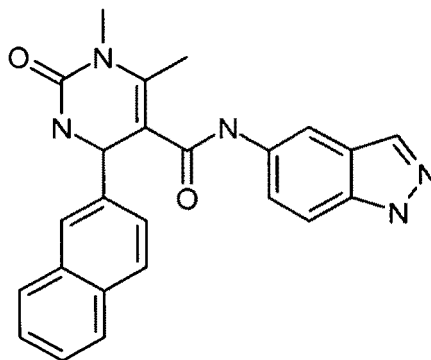
4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-3,5,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se usaron 2,0 equivalentes de N-metilurea y 1,5 equivalentes de 4-fluorobenzaldehído, produciendo 64 mg (74%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,95 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, 3,03 Hz), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). EM (EN $^+$ ) m/e 380 [M+H] $^+$ .

#### 15 Ejemplo 56

N-1H-indazol-5-il-1,6-dimetil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

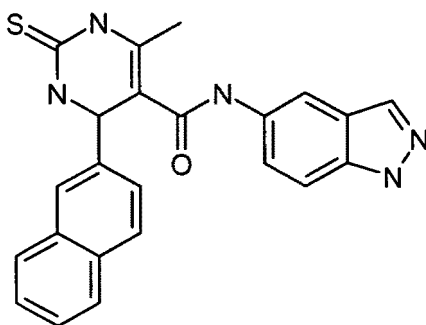


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se usaron 2,0 equivalentes de N-metilurea y 1,0 equivalentes de 2-naftaldehído. El compuesto del

título se trituró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , produciendo 127 mg (67%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 12,94 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,91 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 5H), 5,49 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). EM (EN+) m/e 412  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 57

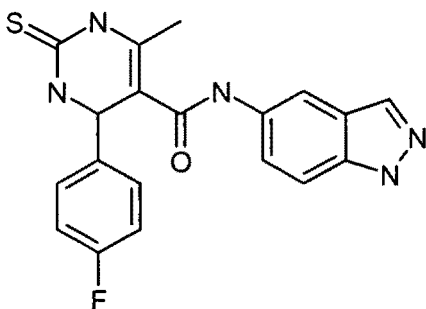
5 *N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se usaron 1,0 equivalentes de 2-naftaldehído, 0,05 equivalentes de triflato de iterbio y tiourea. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC (tiempo de retención 8,12 min,  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 0-80%/H $_2$ O/TFA al 0,1% durante 10 minutos), produciendo 30 mg (32%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 10,04 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,87-8,01 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 7,37-7,53 (m, 5H), 5,58-5,60 (m, 2H), 2,12 (s, 3H). EM (EN+) m/e 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 58

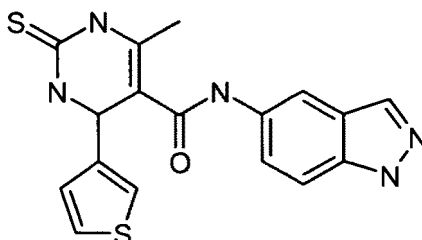
15 *4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que tiourea se usó en lugar de urea y 1,0 equivalente de 4-fluorobenzaldehído, produciendo 650 mg (81%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 10,03 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,01 (d, 2H, 12,88 Hz), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 5,42 (d, 1H, 8,85 Hz), 2,10 (s, 3H). EM (EN+) m/e 382  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 59**

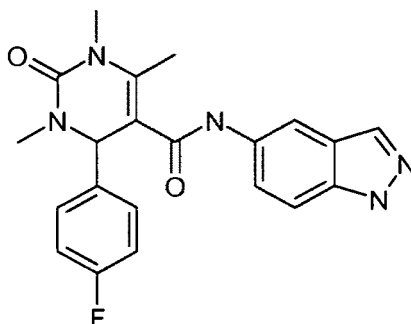
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-(3-tienil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se usaron 2,0 equivalentes de tiourea, 1,5 equivalentes de 3-tiofenocarboxaldehído y 0,05 equivalentes de triflato de iterbio. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC (tiempo de retención 7,20 min, CH<sub>3</sub>CN al 0-80%/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1% durante 10 minutos), produciendo 2 mg (1%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 10,00 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, 2,53 Hz), 7,06 (dd, 1H, 1,26 Hz, 5,05 Hz), 5,45 (d, 1H, 3,03 Hz), 2,10 (s, 3H). EM (EN+) m/e 370 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 60**

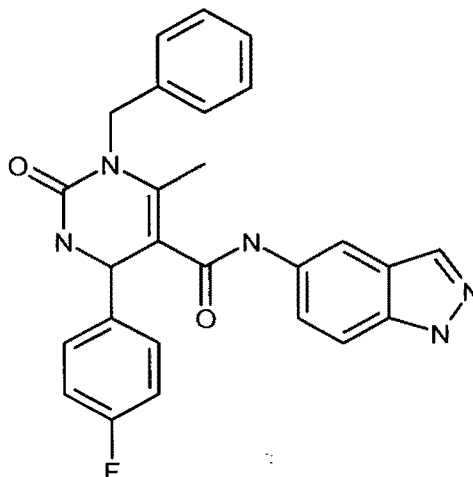
*4*-(4-fluorofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-1,3,7,6-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se usó *N,N'*-dimetilurea en lugar de urea, 1,0 equivalente de 4-fluorobenzaldehído y se usaron 0,05 equivalentes de triflato de iterbio. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC (tiempo de retención 7,69 min, CH<sub>3</sub>CN al 0-80%/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1% durante 10 minutos), produciendo 14 mg (8%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,17-7,27 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). EM (EN+) m/e 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 61**

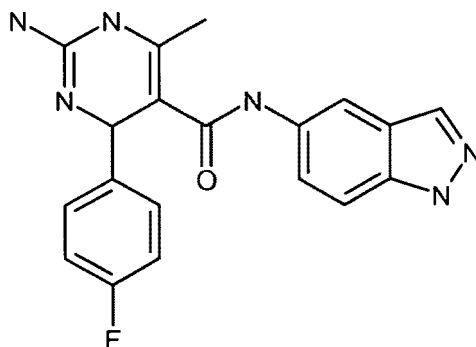
20 *4*-(4-fluorofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se usó N-bencilurea en lugar de urea, se usaron 1,0 equivalentes de 4-fluorobenzaldehído y se usaron 0,05 equivalentes de triflato de iterbio. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC (tiempo de retención 8,69 min, CH<sub>3</sub>CN al 0-80%/H<sub>2</sub>O/TFA al 0-1% durante 10 minutos), produciendo 37 mg (18%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 9,91 (s, 1H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, 2,77 Hz), 7,32-7,45 (m, 5H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 4H), 5,39 (s, 1H), 5,04 (d, 1H, 16,93 Hz), 4,81 (d, 1H, 16,68 Hz), 2,09 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 0,45-0,88 (m, 1H). EM (EN+) m/e 456 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 62

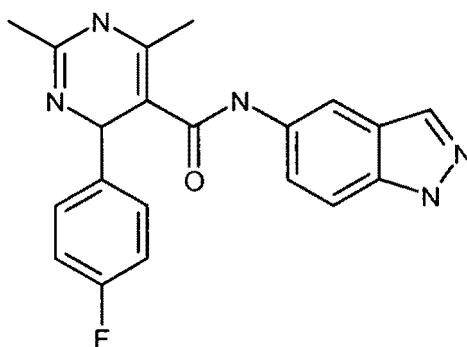
2-amino-38-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-1,4-dihidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) Preparación del compuesto del título: Se combinaron clorhidrato de guanidina (48 mg, 1,2 equiv.), p-fluorobenzaldehído (52 mg, 1,0 equiv.), N-1H-indazol-5-il-3-oxobutanamida (Ejemplo 1(a), 100 mg, 1,1 equiv.), y bicarbonato sódico (141 mg, 4,0 equiv.) en DMF (1 ml) y calentó a 70 °C en un tubo cerrado herméticamente durante tres horas. El residuo se vertió en hielo (2 ml), se diluyó con éter (2 ml) y el producto se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter y se secó al aire. El compuesto del título se purificó adicionalmente por RP-HPLC (tiempo de retención 5,99 min, CH<sub>3</sub>CN al 0-80%/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1% durante 10 minutos), produciendo 9 mg (6%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 10,30 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,45 (d, 1H, 0,51 Hz), 7,38-7,40 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 2,15 (s, 3H). EM (EN+) m/e 365 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 63

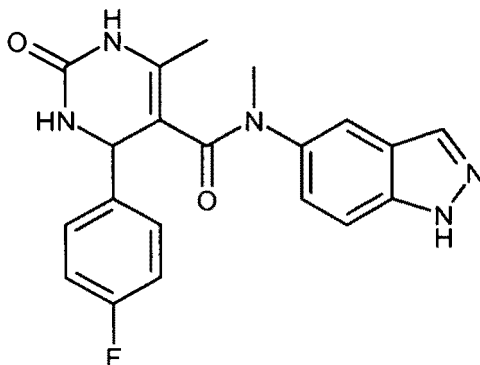
4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2,6-dimetil-1,4-dihidro-5-pirimidinacarboxamida



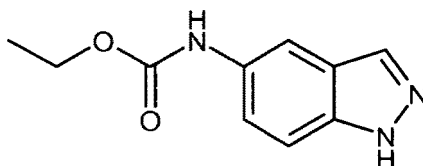
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 62 (a), con la excepción de que se usó clorhidrato de acetamidina en lugar de clorhidrato de guanidina. El compuesto del título se purificó adicionalmente por RP-HPLC (tiempo de retención 5,25 min, CH<sub>3</sub>CN al 0-80%/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1% durante 10 minutos), produciendo 26 mg (17%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,26 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, 1,01 Hz), 7,96 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,26-7,33 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). EM (EN+) m/e 364 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 64**

4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-N,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



a) 1H-indazol-5-ilcarbamato de etilo

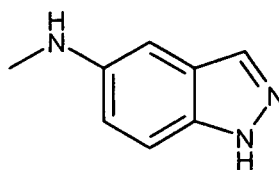


5

Se disolvió 5-aminoindazol (3,0 g, 22,6 mmol, 1 equiv.) en piridina (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de etilo (2,27 ml, 23,7 mmol, 1,05 equiv.). Después de 45 minutos, la reacción se interrumpió con agua, y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x), NaCl sat. (1 x). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La trituración del residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos proporcionó un polvo de color blanquecino (1,19 g, 26%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,92 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,8, 9,1 Hz, 1H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) EM (EN+) m/e 206 [M+H]<sup>+</sup>.

10

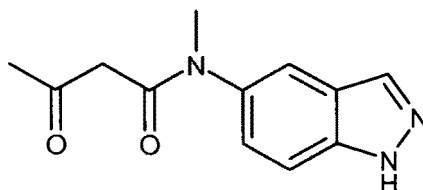
(b) N-metil-1H-indazol-5-amina



El producto del Ejemplo 50(a) (1,19 g, 5,8 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF (23 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (11,6 ml de una solución 1 M en THF, 11,6 mmol, 2 equiv.) (desprendimiento de gas). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una mezcla 1:1 de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O:celite. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con metanol. El producto se purificó por trituración con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, proporcionando el producto en forma de un sólido en polvo de color blanco (0,350 g, 41%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,57 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,38 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 5,3 Hz, 3H) EM (EN+) m/e 148 [M+H]<sup>+</sup>.

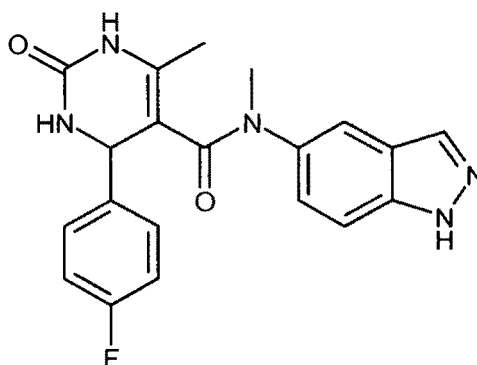
20

(c) N-1H-indazol-5-il-N-metil-3-oxobutanamida



5 El producto del Ejemplo 52(b) (350 mg, 2,38 mmol, 1 equiv.) se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml). Se añadió en una sola porción diceteno (0,183 ml, 2,38 mmol, 1 equiv.). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, dando una espuma de color pardo pálido, que era lo suficientemente pura para su uso en la siguiente reacción (549 mg, 100%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13,25 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) EM (EN+) m/e 231 [M+H]<sup>+</sup>.

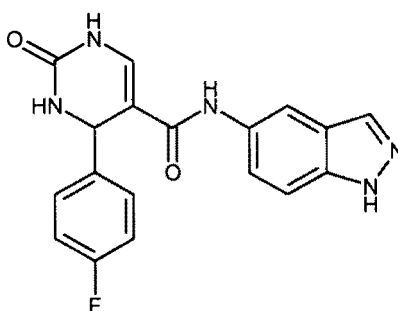
(d) 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-N,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó N-1H-indazol-5-il-N-metil-3-oxobutanamida. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 13,25 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05 (s a, 1H), 6,94 (dd, J = 1,7, 8,6 Hz, 1H), 6,07 (s, H), 5,09 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,90 (s, 3H) EM (EN+) m/e 380 [M+H]<sup>+</sup>.

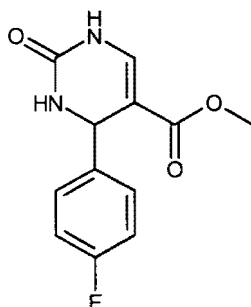
### 15 Ejemplo 65

4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



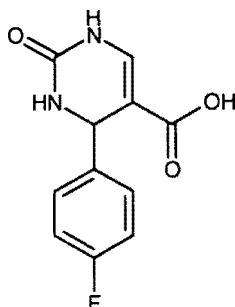


(b) 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato de metilo



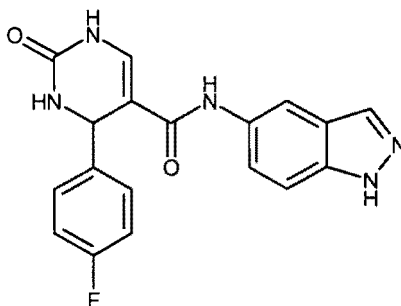
5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 4-fluorobenzaldehído (2,00 ml, 18,6 mmol, 1 equiv.), 3,3-dimetoxipropionato de metilo (2,49 ml, 18,6 mmol, 1 equiv.), urea (1,68 g, 28,0 mmol, 1,5 equiv.) y cloruro de cobre (I) (184 mg, 1,86 mmol, 0,1 equiv.). Se añadió THF (18,6 ml) seguido de ácido acético (0,110 ml, 1,86 mmol, 0,1 equiv.) y  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (3,07 ml, 24,2 mmol, 1,3 equiv.). La suspensión se calentó a reflujo durante 24 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas más. La mezcla se diluyó con agua y se neutralizó cuidadosamente con  $\text{NaHCO}_3$  sat. Se añadió acetato de etilo, y la solución bifásica se filtró a través de celite. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con una porción más de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{NaCl}$  sat., se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron, dando un sólido espumoso. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 50%/acetato de etilo), proporcionando 535 mg del producto en forma de un polvo blanquecino (535 mg, 11%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 9,25 (d,  $J = 5$  Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,17 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,14 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 3,56 (s, 3H) EM m/z 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(b) Ácido 4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxílico



15 El producto de la Etapa A anterior (360 mg, 1,44 mmol, 1 equiv.) se suspendió en metanol (6,75 ml) y se añadió  $\text{NaOH}$  2,5 M (2,25 ml). La solución se calentó a 60 °C durante 6 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se separó, y el pH de la fase acuosa se ajustó a 2 con  $\text{HCl}$  6 N. La fase acuosa acidificada se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se destiló azeotrópicamente varias veces con hexano, proporcionando un polvo de color amarillo pálido que era básicamente puro (290 mg, 85%) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  ppm 11,9 (s a, 1H), 9,11 (dd,  $J = 1,7, 5,8$  Hz, 1H), 7,65 (t a,  $J = 2$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 5,6, 8,9$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,10 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 1 EM m/z 236  $[\text{M}+\text{H}]^+$

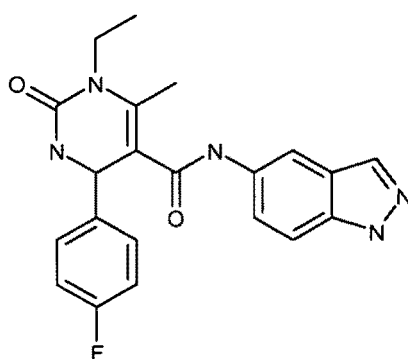
25 (c) 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



El producto de la Etapa b anterior (258 mg, 1,09 mmol, 1 equiv.) se combinó con 5-aminoindazol (303 mg, 2,28 mmol, 1,2 equiv.) y EDC (437 mg, 2,28 mmol, 1,2 equiv.) en un matraz de fondo redondo. Se añadió DMF (4,5 ml) seguido de DMAP (30 mg) y trietilamina (0,318 ml, 2,28 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x), NaHCO<sub>3</sub> sat. (1 x) y NaCl sat. (1 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando un sólido de color amarillo. Un cuarto del residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 0-80%/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1% durante 10 minutos, tiempo de retención 6,26 min), proporcionando 9 mg del producto en forma de un sólido incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,92 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 1,6, 5,9 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,34 (m, 2H), 7,17 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 3,1 Hz, 1H) EM m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 66

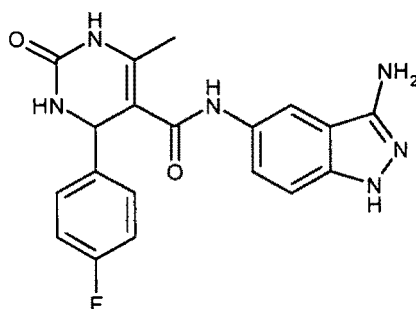
*1-etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



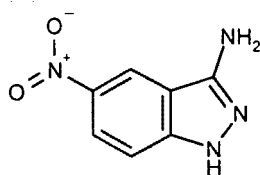
El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se usaron 2,0 equivalentes de N-etilurea en lugar de urea, y se usaron 1,2 equivalentes de p-fluorobenzaldehído para producir 5 mg (3%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12,97 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, 18,7 Hz), 6,65 (d, 1H, 3,03 Hz), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,11 (t, 3H, 6,82 Hz). EM (EN<sup>+</sup>) m/e 394 [M+H]<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 67

*N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



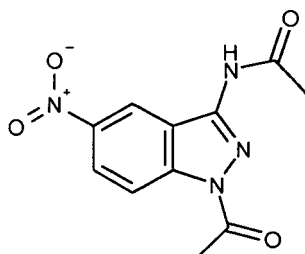
(a) 5-nitro-1H-indazol-3-amina



Se añadió hidrazina monohidrato (2,1 ml, 44 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo (7,30 g, 40 mmol)

en piridina (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, la solución de color rojo oscuro se enfrió, se vertió en H<sub>2</sub>O y el sólido resultante se filtró y se secó, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color rojo oscuro (5,7 g, 80%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8,95 (d, J = 2,0, 1H), 8,06 (dd, J = 9,2, 2,0, 1H), 7,34 (d, J = 9,2, 1H), 5,98 (s a, 2H) EM m/z 179,0 [M+H]<sup>+</sup>

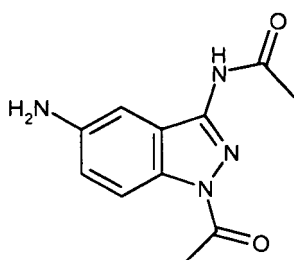
5 (b) N-(1-acetil-5-nitro-1H-indazol-3-il)acetamida



El producto de la Etapa (a) anterior (3,6 g, 20,2 mmol) se disolvió en piridina (30 ml), se añadió anhídrido acético (4,15 ml, 44 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a ta. La solución de color rojo se vertió en H<sub>2</sub>O y el sólido resultante se filtró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (4,8 g, 91%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11,21 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) (EM m/z 263,2,0 [M+H]<sup>+</sup>)

10

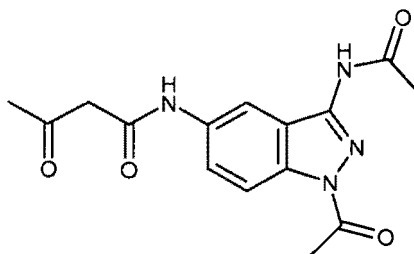
(c) N-(1-acetil-5-amino-1H-indazol-3-il)acetamida



El producto de la Etapa (b) anterior (3,0 g, 11,4 mmol) y Pd al 5%/C (1 g) se combinaron en MeOH (40 ml) y se hidrogenaron en un globo de H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color oscuro (2,6 g, 98%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10,62 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,8, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) (EM m/z 233,2 [M+H]<sup>+</sup>)

15

(d) N-[1-acetil-3-(acetilamino)-1H-indazol-5-il]-3-oxobutanamida

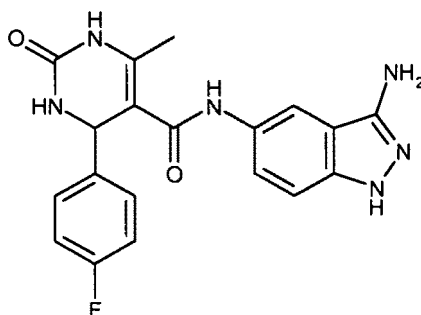


El producto de la Etapa (c) anterior (2,6 g, 11,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se añadió en porciones diceteno (0,86 ml, 11,2 mmol) durante 10 min, después la solución se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño oscuro (2,6 g, 73%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10,86 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,9, 2,0, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,18 (s, 3H) EM m/z 317,0 [M+H]<sup>+</sup>

20

25

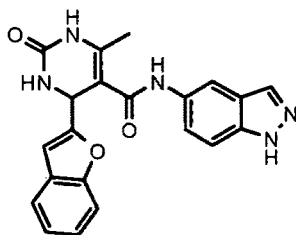
(d) N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El producto de la Etapa (d) anterior (1,35 g, 4,2 mmol) se trató como en el Ejemplo 1b, Procedimiento B, con la excepción de que el calentamiento continuó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, dando una mezcla de bis-acetilo y mono-acetilo. El sólido en bruto se disolvió en THF (15 ml), se añadió HCl ac. 6 M (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, el residuo se vertió en K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc/THF. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró, dando un sólido, una porción del cual se purificó por HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. (RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ (8,28 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 9,1, 2,0), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 3H), 5,54 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), EM m/z 381,3 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 68

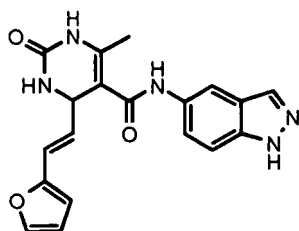
4-(1-benzofuran-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida.



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó benzo[b]furan-2-carboxaldehído. EM (EN<sup>+</sup>) m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 69

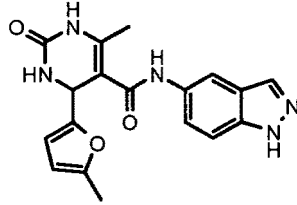
4-[(E)-2-(2-furanyl)etenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-(2-furil)acroleína. Se purificó por HPLC de fase inversa (columna xterra) ACN al 10-99%/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%) durante 15 min. EM (EN<sup>+</sup>) m/z 364 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70**

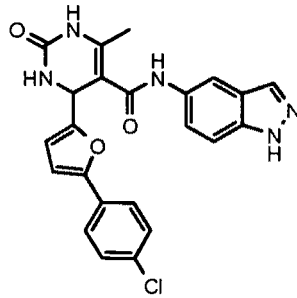
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-(5-metil-2-furaniil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-metilfural. EM (EN+) m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71**

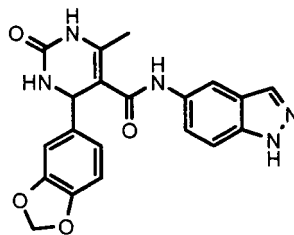
4-[5-(4-clorofenil)-2-furaniil]-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-(4-clorofenil)-2-furaldehído. EM (EN+) m/z 448 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 72**

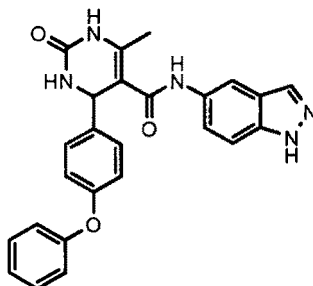
4-(1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó piperonal. EM (EN+) m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 73**

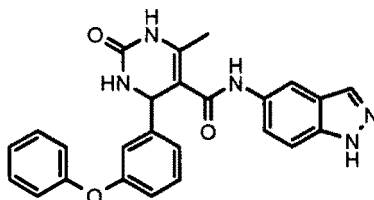
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(feniloxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-fenoxibenzaldehído. EM (EN+)  $m/z$  440 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 74**

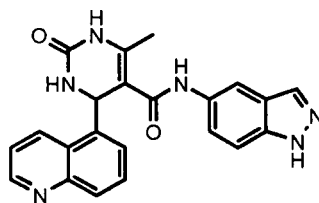
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(5-fenil-2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-fenoxibenzaldehído. EM (EN+)  $m/z$  440 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75**

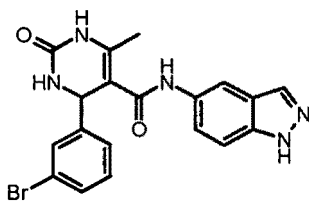
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(5-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó quinolina-5-carboxaldehído. EM (EN+)  $m/z$  400 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 76**

4-(3-Bromofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

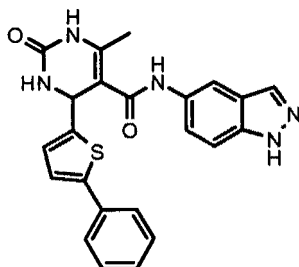


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1, con la excepción

de que se utilizó 3-bromobenzaldehído. La filtración proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color gris pálido que no necesitó purificación adicional. EM m/e 427 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 77

*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(feniloxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

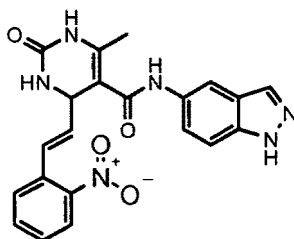


5

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-fenil-2-tiofeno-carbaldehído. EM (EN<sup>+</sup>) m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 78

*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-[(*E*)-2-(2-nitrofenil)etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

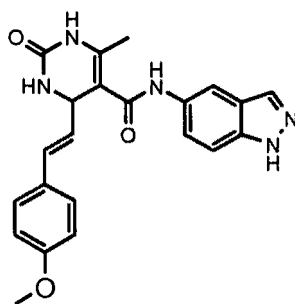


10

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1 (b), con la excepción de que se utilizó (2*E*)-3-(2-nitrofenil)-2-propenal. El compuesto del título se purificó por HPLC de fase inversa (columna xterra, CH<sub>3</sub>CN al 10-99%/H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1%) durante 15 min) EM (EN<sup>+</sup>) m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 79

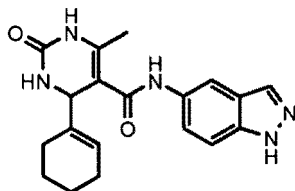
15 *N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-[(*E*)-2-[4-(metiloxi)fenil]etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó (2*E*)-3-[4-(metiloxi)fenil]-2-propenal. EM (EN<sup>+</sup>) m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80**

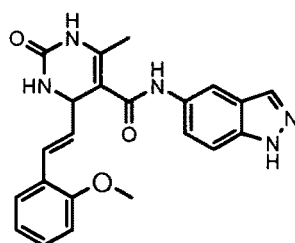
4-(1-ciclohexen-1-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-ciclohexeno-1-carbaldehído. EM (EN+) m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81**

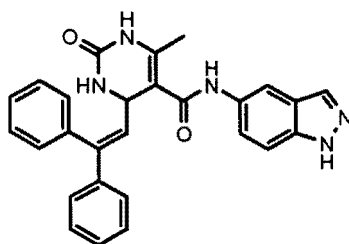
N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-{(E)-2-[2-(metiloxi)fenil]etenil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1 (b), con la excepción de que se utilizó (2E)-3-[2-(metiloxi) fenil]-2-propenal. EM (EN+) m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 82**

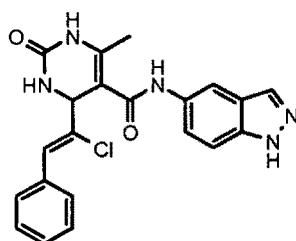
4-(2,2-difeniletetil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3,3-difenil-2-propenal. EM (EN+) m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 83**

4-[(Z)-1-cloro-2-feniletetil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



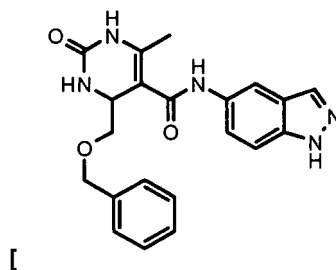
[El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la



excepción de que se utilizó (2Z)-2-cloro-3-fenil-2-propenal. EM (EN+) m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 84**

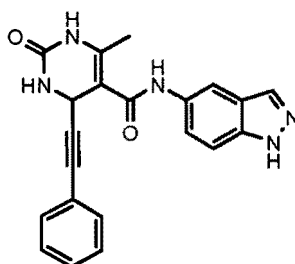
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[[fenilmetil]oxi]metil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó [(fenilmetil)oxi] acetaldehído. EM (EN+) m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 85**

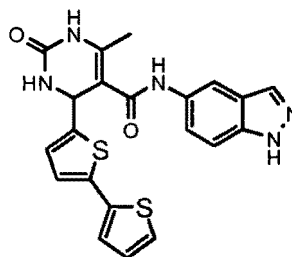
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(feniletinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-fenil-2-propinal. EM (EN+) m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 86**

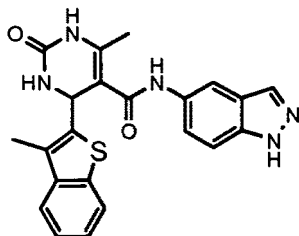
4-(2, 2'-bitien-5-il)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2,2'-bitiofeno-5-carbaldehído. EM (EN+) m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 87**

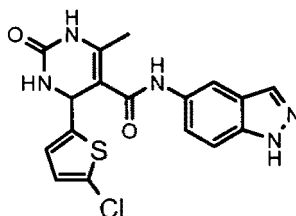
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-(3-metil-1-benzotien-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-metil-1-benzo-tiéfeno-2-carbaldehído. EM (EN+) m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 87**

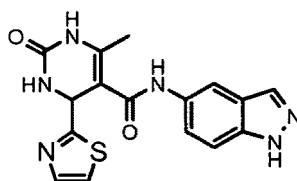
4-(5-cloro-2-tienil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-cloro-2-tiéfeno-carbaldehído. EM (EN+) m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 88**

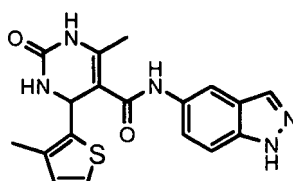
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 1,3-tiazol-2-carbaldehído. EM (EN+) m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 89**

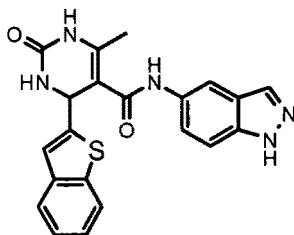
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-(3-metil-2-tienil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-metil-2-tiéfeno-carbaldehído. EM (EN+) m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 90**

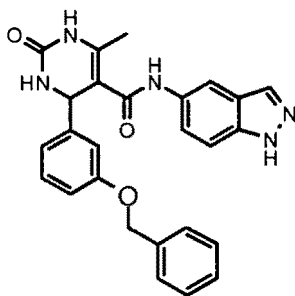
4-(1-benzotien-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 1-benzotiofeno-2-carbaldehído. EM (EN+) m/z 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 91**

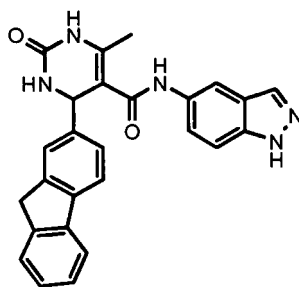
N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b) con la excepción de que se utilizó 3-[(fenilmetil)oxi]benzaldehído. EM (EN+) m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92**

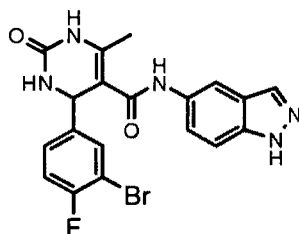
4-(9H-fluoren-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 9H-fluoren-2-carbaldehído. EM (EN+) m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 93**

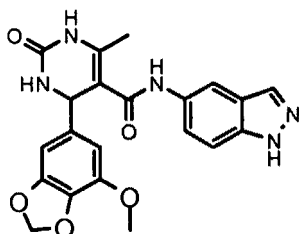
4-(3-bromo-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-bromo-4-fluorobenzaldehído. EM (EN+) m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 94**

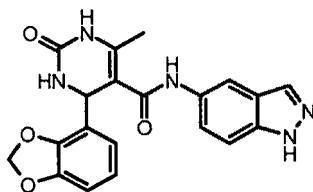
N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[7-(metiloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 7-(metiloxi)-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído. EM (EN+) m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 95**

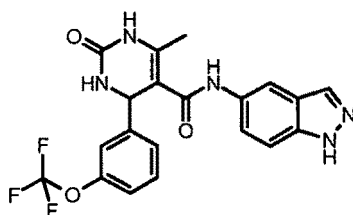
4-(1,3-benzodioxol-4-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 1,3-benzodioxol-4-carbaldehído. EM (EN+) m/z 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 96**

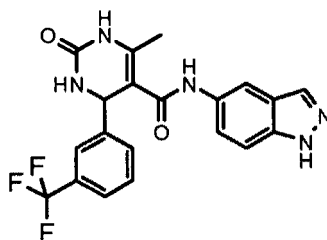
N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-[(trifluorometil)oxi]benzaldehído. EM (EN+) m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 97**

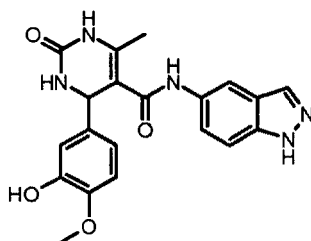
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-(trifluorometil)benzaldehído. EM (EN+) m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 98**

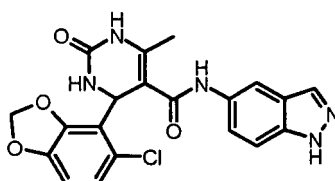
4-[3-Hidroxi-4-(metiloxi)fenil]-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3-hidroxi-4-(metiloxi)benzaldehído. EM (EN+) m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 99**

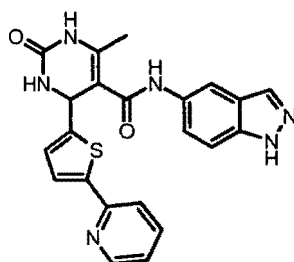
4-(5-Cloro-1,3-benzodioxol-4-il)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-cloro-1,3-benzo-dioxol-4-carbaldehído. EM (EN+) m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 100**

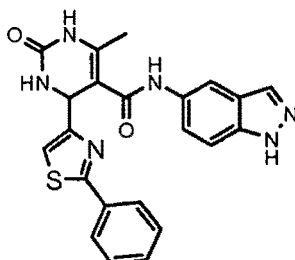
*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[5-(2-piridinil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-(2-piridinil)-2-tiofenocarbaldehído. EM (EN+) m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 101

*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

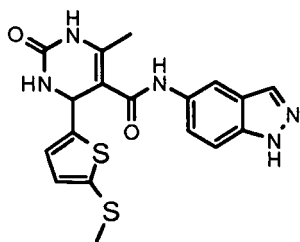


5

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-fenil-1,3-tiazol-4-carbaldehído. EM (EN+) m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 102

*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-4-[5-(metiltio)-2-tienil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

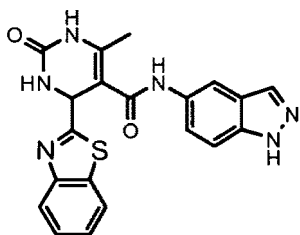


10

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-(metiltio)-2-tiofenocarbaldehído. EM (EN+) m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 103

4-(1,3-benzotiazol-2-il)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

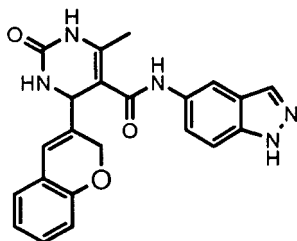


15

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 1,3-benzotiazol-2-carbaldehído. EM (EN+) m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 104**

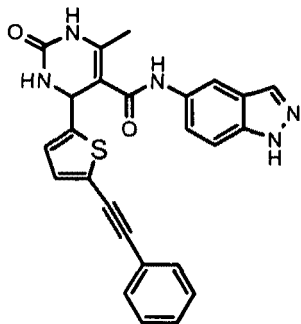
4-(2H-Cromen-3-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2H-cromen-3-carbaldehído. EM (EN+) m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 105**

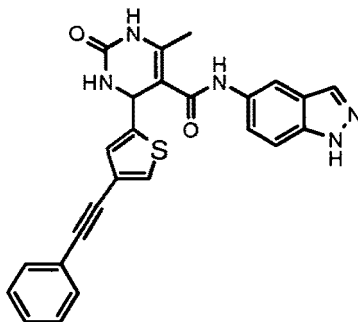
N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[5-(feniletinil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-(feniletinil)-2-tiofenocarbaldehído. EM (EN+) m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 106**

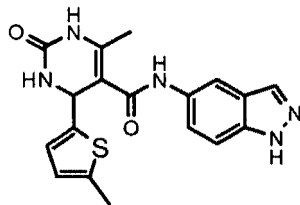
N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(feniletinil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(feniletinil)-2-tiofenocarbaldehído. EM (EN+) m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 107**

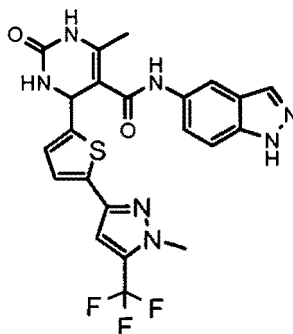
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-4-(5-metil-2-tienil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-metil-2-tiofeno-carbaldehído. EM (EN+) m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 108**

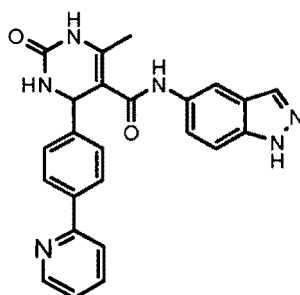
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-4-{5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-tienil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-tiofenocarbaldehído. EM (EN+) m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 109**

*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(2-piridinil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

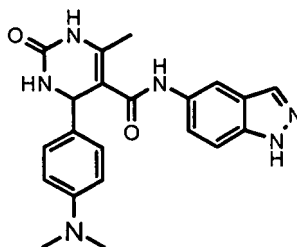


- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(2-piridinil)benzaldehído. EM (EN+) m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>.



**Ejemplo 110**

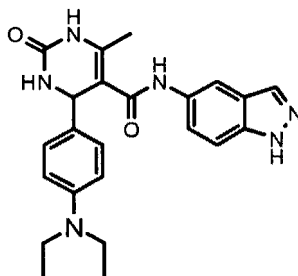
4-[4-(Dimetilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(dimetilamino) benzaldehído. EM (EN+) m/z 391 [M+H]+.

**Ejemplo 111**

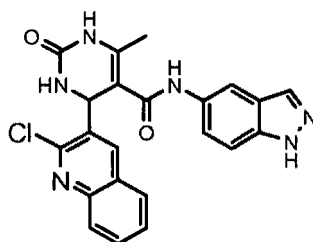
4-[4-(Dietilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(dietilamino) benzaldehído. EM (EN+) m/z 432 [M+H]+.

**Ejemplo 112**

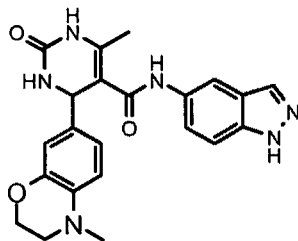
4-(2-Cloro-3-quinolinil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2-cloro-3-quinolincarbaldéido. EM (EN+) m/z 433 [M+H]+.

**Ejemplo 113**

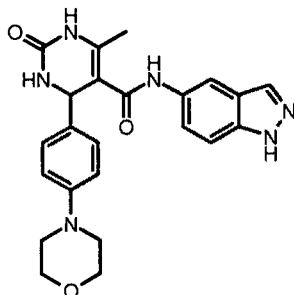
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-4-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidina-carboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-carbaldehído. EM (EN+) *m/z* 419 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 114**

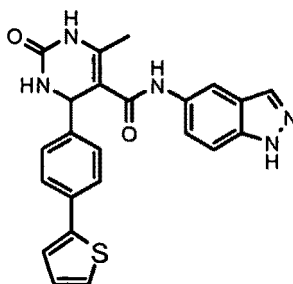
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-4-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(4-morfolinil) benzaldehído. EM (EN+) *m/z* 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 115**

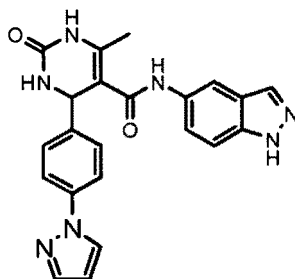
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(2-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(2-tienil)benzaldehído. EM (EN+) *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 116**

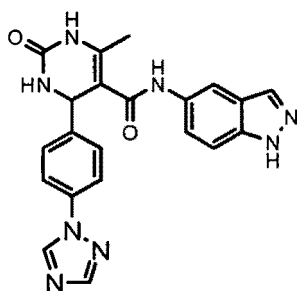
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(1*H*-pirazol-1-il) benzaldehído. EM (EN+)  $m/z$  414 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 117**

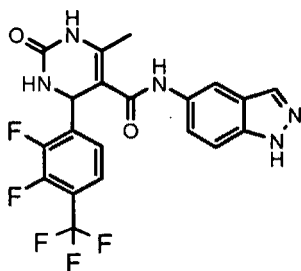
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído. EM (EN+)  $m/z$  415 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 118**

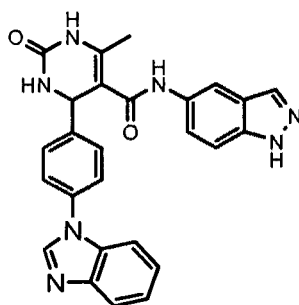
4-[2,3-Difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído. EM (EN+)  $m/z$  451 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 119**

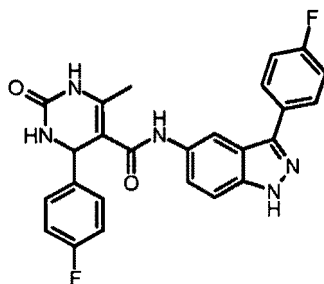
4-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 4-(1H-benzimidazol-1-il)benzaldehído. EM (EN+) m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 120**

4-(4-Fluorofenil)-N-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) 3-Bromo-5-nitro-1H-indazol

10 A una suspensión agitada de 5-Nitro-1H-indazol (15,0 g, 92,0 mmol) en 400 ml de metanol se le añadió gota a gota bromo (4,7 ml, 92,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título, (25,0 g, 100%); EM (EN+) m/e 243 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) 3-bromo-5-nitro-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15 A una suspensión agitada de producto de la Etapa (a) (1,0 g, 4,1 mmol) en 4,5 ml de una solución 1 M de NaOH se le añadieron 5 ml de THF. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo fundido (0,9 g, 4,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 h. Después, a la solución transparente se le añadió agua (8 ml), que se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. Las fases acuosas combinadas se enfriaron a 4 °C, y el pH se ajustó a 1,5 con una solución 1 M de KHSO<sub>4</sub>. La fase acuosa se extrajo 4 x con 10 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a sequedad, proporcionando 1,1 g  
20 del compuesto del título (78%); EM (EN+) m/e 343 [M+H]<sup>+</sup>.

(c) 3-(4-Fluorofenil)-5-nitro-1H-indazol

25 El producto de la Etapa (b) (0,5 g, 1,5 mmol), ácido 4-fluoro fenilborónico (0,31 g, 2,2 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,12 g, 0,15 mmol) se combinaron en 9 ml de 2:1 de Dioxano/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 18 h. La mezcla bifásica resultante se enfrió a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase orgánica (superior) se filtró. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando 0,37 g del compuesto del título, (100%); EM (EN+) m/e 259 [M+H]<sup>+</sup>.

30 (d) 3-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-amina

El producto de la Etapa (c) (0,5 g, 1,94 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se trató con paladio al 5% en peso sobre carbón (0,15 g). La mezcla de reacción se presurizó con 344,74 kPa (50 psi) de H<sub>2</sub> y se agitó durante 4 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (0,36 g, 81%); EM (EN+) m/e

229 [M+H]<sup>+</sup>.

(e) N-[3-(4-Fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-3-oxobutanamida

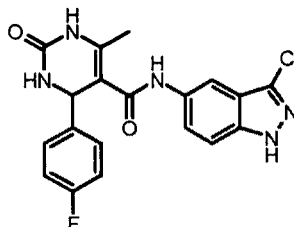
5 El producto de la Etapa (d) (0,5 g, 2,2 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml). En un matraz separado, se disolvió diceteno (0,17 ml, 2,2 mmol, estabilizado con sulfato de cobre) en acetonitrilo (1 ml). A la suspensión de amina se le añadió en tres porciones la solución de diceteno, la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando el compuesto del título, (0,3 g, 44%); EM (EN<sup>+</sup>) m/e 313 [M+H]<sup>+</sup>.

(f) 4-(4-Fluorofenil)-N-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

10 El producto de la Etapa (e) (0,3 g, 0,96 mmol), urea (87 mg, 1,44 mmol) e trifluorometano de iterbio (60 mg, 0,096 mmol) se combinaron en acetonitrilo (2 ml) y se añadió 4-fluorobenzaldehído (0,1 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua (1 ml) y el producto sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó tres veces con 1:1 de Et<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionando el compuesto del título, (0,15 g, 34%); EM (EN<sup>+</sup>) m/e 460 [M+H]<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 121

*N*-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) 3-Cloro-5-nitro-1H-indazol

20 Se suspendió 5-nitro-1H-indazol (2,0 g, 12,3 mmol) en 40 ml de etanol y se añadió una solución de hipoclorito sódico (123 ml, 2,0 M, 246 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título. (2,4 g, 100%); EM (EN<sup>+</sup>) m/e 198 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) 3-Cloro-1H-indazol-5-amina

25 Se añadió una solución de dicloruro de estaño (1,93 g, 10,2 mmol) en una solución de HCl (0,85 ml, 6 M, 5,08 mmol) a una suspensión del producto de la Etapa (a) (0,5 g, 2,54 mmol) en 1,5 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionando el compuesto del título, (0,04 g, 10%); EM (EN<sup>+</sup>) m/e 168 [M+H]<sup>+</sup>.

(c) N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-3-oxobutanamida

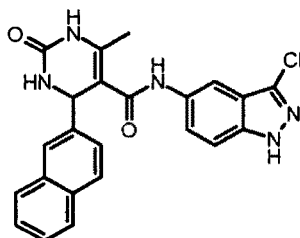
30 El producto de la Etapa (b) (0,4 g, 2,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml). En un matraz separado, se disolvió diceteno (0,18 ml, 2,4 mmol, estabilizado con sulfato de cobre) en acetonitrilo (1 ml). A la suspensión de amina se le añadió en tres porciones la solución de diceteno, la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, proporcionando el compuesto del título, (0,5 g, 83%); EM (EN<sup>+</sup>) m/e 252 [M+H]<sup>+</sup>.

35 (d) N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

40 El producto de la Etapa (c) (0,25 g, 1,0 mmol), urea (90 mg, 1,5 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (62 mg, 0,1 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml) y a la mezcla se le añadió 4-fluorobenzaldehído (0,11 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua (1 ml) y el producto sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó tres veces con 1:1 de Et<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>, proporcionando el compuesto del título, (0,34 g, 85%); EM (EN<sup>+</sup>) m/e 401 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 122**

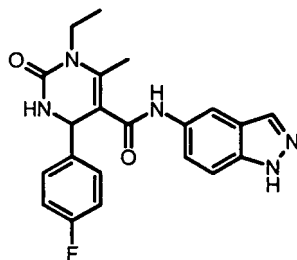
*N*-(3-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 121, con la excepción de que se utilizó 2-naftaldehído. EM (EN+) m/e 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 123**

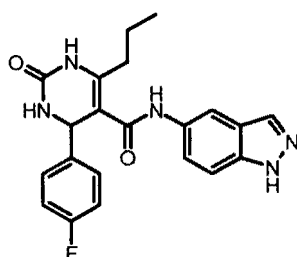
1-etil-4-(4-fluorofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b) Procedimiento B, con la excepción de que se utilizó *N*-etil urea. El compuesto del título se purificó usando RP-HPLC (tiempo de retención 5,62 min), produciendo 5 mg de un polvo de color beige (3%). EM (EN+) m/e 394 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 124**

4-(4-Fluorofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-2-oxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



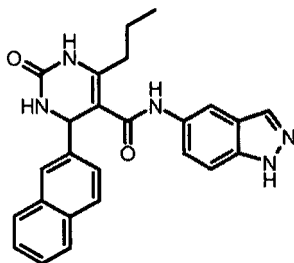
15 (a) *N*-1*H*-Indazol-5-il-3-oxohexanamida

20 Se combinaron 5-aminoindazol (250 mg, 1,85 mmol, 1 equiv.) y 3-oxohexanoato de metilo (878 mg, 5,55 mmol, 3 equiv.) en un tubo para microondas cerrado herméticamente y se calentó en un SmithSynthesizer puro a 180 °C durante 300 segundos. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-75%/Hexano), produciendo 200 mg de cetoamida en forma de un aceite de color amarillo claro (44%). EM (EN+) m/e 246 [M+H]<sup>+</sup>

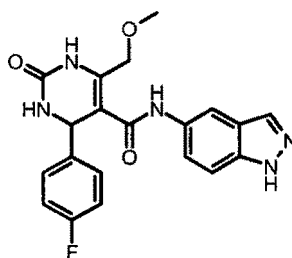
(b) 4-(4-Fluorofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-2-oxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b) Procedimiento B, con la excepción de que se utilizó *N*-1*H*-indazol-5-il-3-oxohexanamida. El compuesto del título se obtuvo en forma de 13 mg de un polvo de color beige (8%). EM (EN+) m/e 394 [M+H]<sup>+</sup>

25

**Ejemplo 125***N-1H-Indazol-5-il-4-(2-naftalenil)-2-oxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*

- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b) Procedimiento B, con la excepción de que se utilizó 2-naftaldehído y N-1H-indazol-5-il-3-oxohexanamida (Ejemplo 124(a)). El compuesto del título se obtuvo en forma de 140 mg de un polvo de color beige (80%). EM (EN+) m/e 426 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 126***4-(4-Fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*

- 10 (a) 4-(4-fluorofenil)-6-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato de metilo

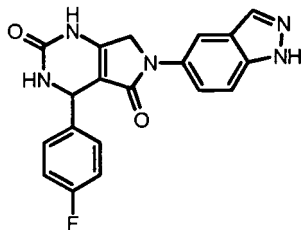
Se combinaron 4-(metiloxi)-3-oxobutanoato de metilo (2,0 g, 13,69 mmol, 1 equiv.), 4-Fluorobenzaldehído (1,7 g, 13,69 mmol, 1 equiv.), urea (1,64 g, 27,34 mmol, 2 equiv.), y triflato de iterbio (854 mg, 1,37 mmol, 0,1 equiv.) en tolueno (3 ml) y se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante tres horas. El residuo se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío, produciendo 4,03 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (100%). EM (EN+) m/e 295 [M+H]<sup>+</sup>

- (b) 4-(4-Fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

El producto de la etapa (a) (4,03 g, 13,69 mmol, 1 equiv.) y NaOH (2,5 N, 20 ml) se disolvieron en metanol (60 ml) y se calentaron a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~50 ml) y EtOAc (~50 ml), se agitó y se separó. La fase acuosa se llevó a pH 1 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo (650 mg, 2,32 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF (13 ml). Se añadieron 5-aminoindazol (376 mg, 2,78 mmol, 1,2 equiv.), EDC (531 mg, 2,78 mmol, 1,2 equiv.), Et<sub>3</sub>N (780 μl, 5,57 mmol, 2,4 equiv.) y DMAP catalítico (5 mg) y la mezcla se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante dos horas. El residuo se disolvió en EtOAc y agua y se extrajo. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío y después se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano, dando 368 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color beige (40%). EM (EN+) m/e 396 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 127**

4-(4-Fluorofenil)-6-(1H-indazol-5-il)hexahidro-1H-pirrolo(3,4-d]pirimidina-2,5-diona



(a) 6-(clorometil)-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato de metilo

- 5 Se sintetizó 6-(clorometil)-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato de metilo usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 126(a), con la excepción de que se utilizó 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (1,01 g, 25%). EM (EN+) m/e 299 [M+H]<sup>+</sup>

(b) 4-(4-fluorofenil)-6-[(1H-indazol-5-ilamino)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxilato de metilo

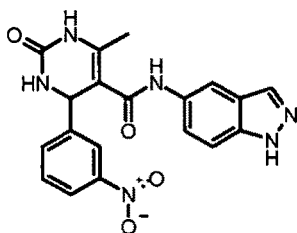
- 10 El producto de la etapa (a) (0,100 g, 0,335 mmol, 1,00 equiv.) y 5-aminoindazol (136 mg, 1,00 mmol, 3,00 equiv.) se combinaron en DMF (2,5 ml) y se calentaron en primer lugar a 50 °C durante una hora y después a 80 °C durante dos horas en un tubo cerrado herméticamente. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío, dando 132 mg del producto en forma de un aceite de color amarillo claro (100%). EM (EN+) m/e 396 [M+H]<sup>+</sup>

- 15 (c) 4-(4-fluorofenil)-6-(1 H-indazol-5-il)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,5-diona

- El producto de la etapa (b) (132 mg, 0,334 mmol, 1,00 equiv.) y NaOH (2,5 N, 0,5 ml) se disolvieron en metanol (2 ml) y se calentaron a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (~50 ml) y EtOAc (~50 ml), se agitó y se separó. La fase acuosa se ajustó a pH 1 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo (39 mg, 0,102 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF (5 ml). Se añadió la resina PS-carbodiimida (140 mg, 0,153 mmol, 1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó dos veces alternativamente con metanol y cloruro de metileno. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). El residuo se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexano, dando 4 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color beige (11%). EM (EN+) m/e 364 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 128**

N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

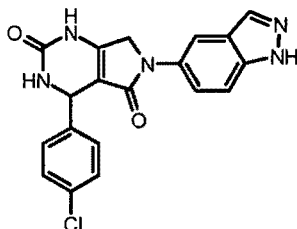


- El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1 (b) Procedimiento B, con la excepción de que se utilizó 3-nitrobenzaldehído y la reacción se realizó en tolueno/acetonitrilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de 1,497 g de un polvo de color beige (83%). EM (EN+) m/e 393 [M+H]<sup>+</sup>



**Ejemplo 129**

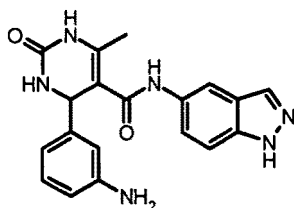
4-(4-Clorofenil)-6-(1H-indazol-5-il)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 127, con la excepción de que se utilizó 4-clorobenzaldehído en la etapa 127 (a) y el producto final se purificó adicionalmente por RP-HPLC Prep. Xterra (CH<sub>3</sub>CN al 10-60%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM, gradiente de 8 min, columna de 19 x 50 mm, tiempo de retención 4,8 min), produciendo 4 mg de un polvo de color beige (3%). EM (EN+) m/e 380 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 130**

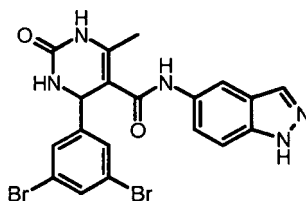
4-(3-Aminofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El producto del ejemplo 1(a) (1,0 g, 4,6 mmol, 1,0 equiv.), 3-aminobenzaldehído (557 mg, 4,60 mmol, 1,00 equiv.), urea (415 mg, 6,91 mmol, 1,50 equiv.), y cloruro de amonio (123 mg, 2,3 mmol, 0,5 equiv.) se combinaron en etanol (10 ml) y se calentaron a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante tres horas. El residuo se diluyó con 0,5 ml de agua y el producto se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con una solución 1:1 de acetonitrilo y éter dietílico.  
15 El producto se purificó por RP-HPLC (Prep. 19 x 50 mm Xterra, CH<sub>3</sub>CN al 10-45%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 11 minutos, tiempo de retención 2,34 min), produciendo 3 mg de un polvo de color beige (4%). EM (EN+) m/e 363 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 131**

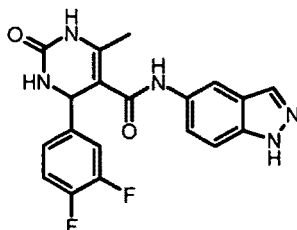
4-(3,5-Dibromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3,5-dibromobenzaldehído. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 20-80%/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1%, durante 10 minutos), proporcionando 15 mg (6%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido. EM (EN+) m/e 505 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 132**

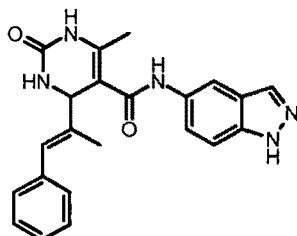
4-(3,4-Difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó 3,4-difluorobenzaldehído. La filtración proporcionó 85 mg (48%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido que no necesitó purificación adicional. EM m/e 384 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 133**

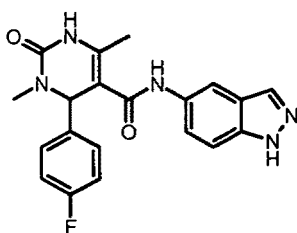
N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-1-metil-2-feniletetil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1(b), con la excepción de que se utilizó  $\alpha$ -metilcinnamaldehído. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 42 mg (24%) de un sólido de color blanco. EM m/e 388 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 134**

4-(4-Fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 (a) 2-acetil-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metilo

Se combinaron acetoacetato de metilo (7,48 ml, 69,4 mmol, 1 equiv.), 4-fluorobenzaldehído (7,44 ml, 69,4 mmol, 1 equiv.), piperidina (0,510 ml) y ácido acético (0,594 ml) en 1,5 l de tolueno. Se añadieron 4 Å de tamices moleculares (37,5 g), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró para retirar los tamices moleculares, y la mezcla de reacción se concentró, proporcionando 14,8 g (96%) de un aceite de color amarillo (mezcla 1:1 de isómeros E:Z). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,67 (s, 1 H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,14-7,07 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

20

(b) 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-(metiloxi)-1,4-dihidro-5-pirimidinacarboxilato de metilo

El producto de la Etapa (a) (5,0 g, 22,5 mmol, 1 equiv.) se combinó con O-metil isourea (5,8 g, 33,75 mmol, 1,5 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (5,7 g, 67,5 mmol, 3 equiv.) en DMF (50 ml) y se calentó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x) y NaCl sat. y después se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 → 35%/hexanos), proporcionando 3,44 g (55%) del compuesto del título en

25

forma de una espuma de color amarillo (mezcla 2:1 de regioisómeros por RMN de  $^1\text{H}$ ). EM (EN+) 279 [M+H]

(c) 6-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-(metiloxi)-1,6-dihidro-5-pirimidinacarboxilato de metilo

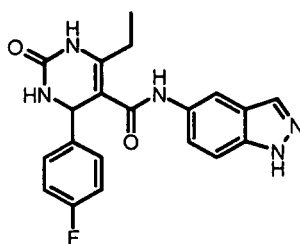
Se combinaron yodometano (0,314 ml, 5,04 mmol, 1,1 equiv.) e hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 202 mg, 5,04 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (10 ml) y se enfriaron a 0 °C. El producto de la Etapa (b) (1,275 g, 4,59 mmol, 1 equiv.) se añadió lentamente en forma de una solución en DMF (11 ml). Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con una porción más de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  ac. al 15% y NaCl sat. después se secaron sobre sulfato sódico. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando una mezcla de dos productos regioisoméricos. Los isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida ( $\text{Et}_2\text{O}$  al 3 → 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y la regioquímica del producto deseado se confirmó por análisis NOE. 550 mg (41%) del compuesto del título se aislaron en forma de un sólido de color amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,30-7,27 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

(d) 4-(4-Fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-3,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-5-pirimidinacarboxamida

El producto de la Etapa (c) (550 mg, 1,88 mmol, 1 equiv.) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió HCl (4 M en dioxano, 1,00 ml). La reacción se agitó durante 4 horas y después se concentró, produciendo 547 mg de un sólido de color blanco pálido. El sólido se disolvió en MeOH (9,5 ml) y se añadió NaOH 2,5 M (3 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 9 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 6 N y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl sat., se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y después se secó por destilación azeotrópica varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, proporcionando 188 mg (36%) del ácido en forma de un sólido de color naranja pálido. El ácido (188 mg, 0,712 mmol, 1 equiv.), 5-aminoindazol (114 mg, 0,854 mmol, 1,2 equiv.), EDC (163 mg, 0,854 mmol, 1,2 equiv.) y trietilamina (0,283 ml, 1,71 mmol, 2,4 equiv.) se combinaron en DMF (4 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat. y NaCl sat. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 100%), proporcionando 70,0 mg (26%) del producto en forma de un sólido de color blanquecino. EM (EN+) m/e 380 [M+H].

### Ejemplo 135

6-Etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) N-1H-Indazol-5-il-3-oxopentanamida

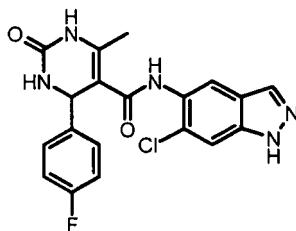
Se combinó propionil acetato de metilo (1,2 ml, 9,60 mmol, 6,3 equiv.) con 5-aminoindazol (200 mg, 1,50 mmol, 1 equiv.) y se calentó en un SmithSynthesizer a 180 °C durante tres minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%/hexanos), proporcionando 146 mg (42%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. EM (EN+) m/e 232 [M+H].

(b) 6-(Etil)-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

El producto de la Etapa (a) (126 mg, 0,545 mmol, 1 equiv.), 4-fluorobenzaldehído (0,058 ml, 0,545 mmol, 1 equiv.), urea (49 mg, 0,818 mmol, 1,5 equiv.) y triflato de iterbio (37 mg, 0,06 mol, 0,10 equiv.) se combinaron en CH<sub>3</sub>CN (2 ml) y se calentaron a reflujo durante 4,5 horas. La reacción se diluyó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua, CH<sub>3</sub>CN y Et<sub>2</sub>O. Se aislaron 140 mg (68%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido. EM (EN+) m/e 380 [M+H].

**Ejemplo 136**

*N*-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) 6-Cloro-1H-indazol-5-amina

- 5 Se disolvió 5-cloro-2-metil-4-nitroanilina (1,0 g, 5,3 mmol, 1,0 equiv.) en AcOH (46 ml) y se enfrió a 15 °C. Se disolvió NaNO<sub>2</sub> (0,37 g, 5,3 mmol, 1,0 equiv.) en H<sub>2</sub>O (1 ml) y se añadió todo a la vez a través de una pipeta. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 28 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color naranja, que se destiló azeotrópicamente varias veces con hexanos. El sólido se disolvió en EtOH (12 ml) y se añadió a una solución de SnCl<sub>2</sub> (3,4 g, 18 mmol, 3,4 equiv.) en HCl 6 N (12 ml) La
- 10 mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante dos horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con NaOH al 50%. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 170 mg (19%) del compuesto del
- 15 título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 7,80 (s, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,95 (s, 2H).

(b) N-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-3-oxobutanamida

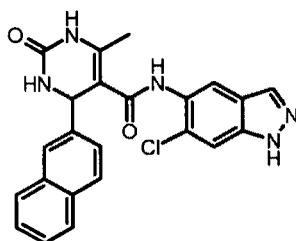
- El producto de la Etapa (a) (170 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) y se añadió diceteno (0,078 ml, 1,0 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas y después se calentó durante 20 horas
- 20 más. La reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MA (EN+) m/e 252 [M+H].

(c) N-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

- El producto de la Etapa (b) (0,100 g, 0,398 mmol, 1,00 equiv.), 4-fluorobenzaldehído (0,0430 ml, 0,398 mmol, 1,00 equiv.), urea (36 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv.), y triflato de iterbio (25 mg, 0,040 mmol, 0,10 equiv.) y se calentó a 80
- 25 °C durante 5,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó alternativamente con CH<sub>3</sub>CN y Et<sub>2</sub>O, proporcionando 98 mg (62%) del compuesto del título. EM (EN+) m/e 400 [M+H].

**Ejemplo 137**

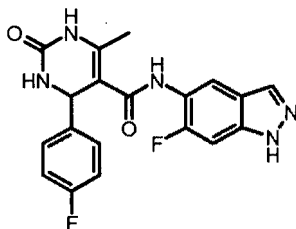
*N*-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 30 El producto del Ejemplo 136, Etapa (c) (0,100 g, 0,398 mmol, 1,00 equiv.), 2-naftaldehído (62 mg, 0,398 mmol, 1,00 equiv.), urea (36 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv.), y triflato de iterbio (25 mg, 0,040 mmol, 0,10 equiv.) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó alternativamente con CH<sub>3</sub>CN y Et<sub>2</sub>O, proporcionando 130 mg (76%) del compuesto del título. EM
- 35 (EN+) m/e 432 [M+H].

**Ejemplo 138**

*N*-(6-Fluoro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) N-(5-fluoro-2-metilfenil)acetamida

- 5 Se disolvió 5-fluoro-2-metilnilina (10,0 g, 79,9 mmol, 1 equiv.) en tolueno (50 ml) y se puso en un baño de agua fría. Se añadió lentamente anhídrido acético (11,3 ml, 120 mmol, 1,5 equiv.). Después de 15 minutos, se formó un precipitado de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con tolueno varias veces, proporcionando 10,93 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. EM (EN+) m/e 213 [M+H].

(b) 5-Fluoro-2-metil-4-nitroanilina

- 10 El producto de la Etapa (a) (5,00 g, 29,9 mmol, 1 equiv.) se disolvió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente HNO<sub>3</sub> concentrado (2,2 ml) a través de una pipeta, y la solución se volvió gradualmente de color pardo oscuro. Después de 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió en hielo (~200 ml), la mezcla se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente. El precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó varias veces con agua. El sólido se suspendió en HCl 6 N (30 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. El precipitado resultante se recogió por filtración y se aclaró varias veces con agua, proporcionando 2,82 g (55%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. EM (EN+) m/e 171 [M+H].

(c) 6-Fluoro-5-nitro-1H-indazol

- 20 El producto de la Etapa (b) (1,22 g, 7,17 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en AcOH (62 ml). Se disolvió NaNO<sub>2</sub> (0,495 g, 7,17 mmol, 1,0 equiv.) en H<sub>2</sub>O (1,5 ml) y se añadió todo en una sola vez a través de una pipeta. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 28 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color naranja, que se secó por destilación azeotrópica varias veces con hexanos. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente lineal de EtOAc al 20 → 60%/hexanos), proporcionando 550 mg (43%) del compuesto del título. EM (EN+) m/e 182 [M+H].

25 (d) 6-Fluoro-1H-indazol-5-amina

- 30 Al producto de la Etapa (c) (530 mg, 2,93 mmol, 1 equiv.) y Pd al 10%/C (200 mg) se le añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y MeOH (40 ml). La atmósfera se reemplazó con gas hidrógeno, la solución se agitó a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se aclaró con MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente lineal, EtOAc al 40 → 70%/hexanos), proporcionando 330 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura pálido. EM (EN+) m/e 152 [M+H].

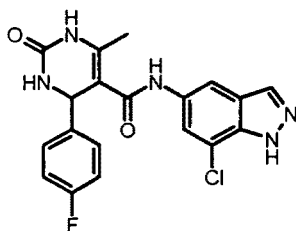
(e) N-(6-Fluoro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

- 35 El producto de la Etapa (d) (41,0 mg, 0,276 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) y se añadió diceteno (0,021 ml, 0,276 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1 ml), 4-Fluorobenzaldehído (0,030 ml, 0,276 mmol, 1,00 equiv.), urea (25 mg, 0,41 mmol, 1,5 equiv.), y triflato de iterbio (17 mg, 0,028 mmol, 0,10 equiv.) se calentaron a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó alternativamente con CH<sub>3</sub>CN y Et<sub>2</sub>O. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN al 7-40%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM, 19 x 50 mm Xterra Prep MS durante 8 min), proporcionando 3 mg (3%) del compuesto del título. EM (EN+) m/e 384 [M+H].

40

**Ejemplo 139**

N-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) 7-Cloro-5-nitro-1H-indazol

- 5 Se disolvió 7-cloro-2-metil-4-nitroanilina (1,0 g, 5,3 mmol, 1,0 equiv.) en AcOH (46 ml) y se enfrió a 15 °C. Se disolvió NaNO<sub>2</sub> (0,37 g, 5,3 mmol, 1,0 equiv.) en H<sub>2</sub>O (1 ml) y se añadió todo de una sola vez a través de una pipeta. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color naranja, que se destiló azeotrópicamente varias veces con hexanos. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25 → 33%/hexanos), proporcionando 350 mg (34%) del compuesto del título. (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 8,85 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

(b) N-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-3-oxobutanamida

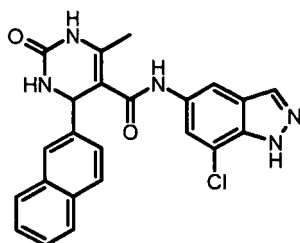
- 15 El producto de la Etapa (a) (350 mg, 1,77 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF (15 ml). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat. (3 ml) seguido de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1,8 g). La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 horas, punto en el que se añadieron 0,500 g más de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Después de una hora más, se añadieron 0,500 g más de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Después de un total de 20 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, después con NaCl sat. y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 80 mg (27%) de la amina. El sólido (80,0 mg, 0,470 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (3 ml) y se añadió diceteno (0,036 ml, 0,470 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se calentó a 50 °C durante 20 horas. La reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. EM (EN+) m/e 252 [M+H].

(c) N-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

- 25 El producto de la Etapa (b) (84,5 mg, 0,337 mmol, 1,00 equiv.), 4-fluorobenzaldehído (0,0360 ml, 0,337 mmol, 1,00 equiv.), urea (30,0 mg, 0,506 mmol, 1,00 equiv.), y triflato de iterbio (21 mg, 0,034 mmol, 0,10 equiv.) y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó alternativamente con CH<sub>3</sub>CN y Et<sub>2</sub>O, proporcionando 74 mg (55%) del compuesto del título. EM (EN+) m/e 400 [M+H].

**Ejemplo 140**

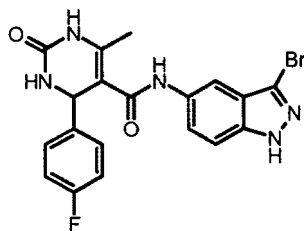
N-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 30 El producto del Ejemplo 139, Etapa (b) (87,3 mg, 0,348 mmol, 1,00 equiv.), 2-naftaldehído (54 mg, 0,348 mmol, 1,00 equiv.), urea (32 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv.), y triflato de iterbio (22 mg, 0,035 mmol, 0,10 equiv.) se calentaron a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración y se lavó alternativamente con CH<sub>3</sub>CN y Et<sub>2</sub>O, proporcionando 78 mg (52%) del compuesto del título. EM (EN+) m/e 432 [M+H].

**Ejemplo 141**

*N*-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) 3-Bromo-5-nitro-1H-indazol

- 5 Se suspendió 5-nitroindazol (20,0 g, 123 mmol, 1 equiv.) en 500 ml de MeOH. La mezcla se calentó a reflujo y se añadió gota a gota bromo (6,3 ml, 123 mmol, 1 equiv.). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con diisopropil éter, proporcionando 24,9 g (84%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

(b) 3-Bromo-1H-indazol-5-amina

- 10 El producto de la Etapa (a) (10,0 g, 41,3 mmol, 1,00 equiv.) se suspendió en EtOH (120 ml). Se añadió SnCl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O (46,6 g, 206 mmol, 5,00 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y al residuo se le añadió agua. La mezcla se basificó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Se aislaron 8,10 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura.

15 (c) *N*-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-3-oxobutanamida

El producto de la Etapa (b) (4,00 g, 18,86 mmol, 1 equiv.) se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). En un matraz separado, se disolvió diceteno (1,45 ml, 18,89 mmol, 1 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) La solución de diceteno se añadió a la suspensión inicial, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, proporcionando 1,47 g (26%) del producto en forma de un sólido de color rosa.

- 20

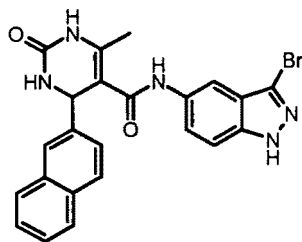
(d) *N*-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

- El producto de la Etapa (c) (330 mg, 1,11 mmol, 1 equiv.), 4-fluorobenzaldehído (120 µl, 1,13 mmol, 1,00 equiv.), urea (100 mg, 1,67 mmol, 1,67 equiv.) y triflato de iterbio (70 mg, 0,12 mmol, 0,10 equiv.) se combinaron en CH<sub>3</sub>CN (6 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN varias veces y después se purificó por CL-EM preparativa, proporcionando 40 mg (8%) de un sólido de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 13,3 (s, 1 H), 9,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 5,43 (m, 1H) 2,07(s,3H).

- 25

**Ejemplo 142**

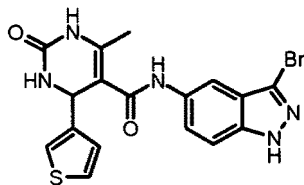
30 *N*-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(2-naftil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 141(d), con la excepción de que se utilizó 2-naftaldehído. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 13,3 (s, 1H), 71.73 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,94-7,47 (m, 11H), 5,60 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).

**Ejemplo 143**

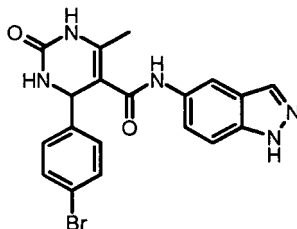
*N*-(3-bromo-1*H*-indazol-5-il)-4-(3-tiofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 141(d), con la excepción de que se utilizó 3-tiofenocarboxaldehído. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 13,3 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 4H), 7,26 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,47 (m, 1H), 2,08 (s, 3H).

**Ejemplo 144**

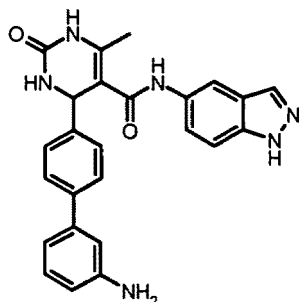
4-(4-Bromofenil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 4-bromobenzaldehído. La filtración proporcionó 670 mg (68%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido que no requirió purificación adicional. EM m/e 427 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 145**

4-(3'-Amino-4-bifenilil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

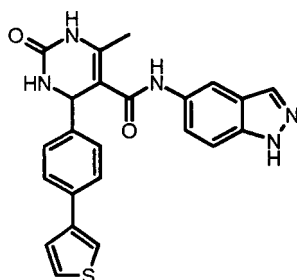


- 15 El producto del Ejemplo 144 (0,100 g, 0,230 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dPPf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y ácido 3-aminoborónico (107 mg, 0,690 mmol, 3,00 equiv.) se disolvieron en dioxano (2 ml) y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (0,690 ml, 0,690 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 185 °C en un SmithSynthesizer durante 6 minutos. La mezcla de reacción bruta se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 5-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando 3,2 mg (3%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN<sup>+</sup>) m/e 439 [M+H]
- 20



**Ejemplo 146**

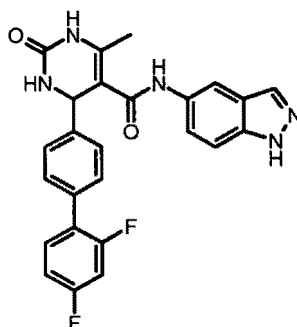
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(3-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido tiofeno 3-borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 20-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 430 [M+H]

**Ejemplo 147**

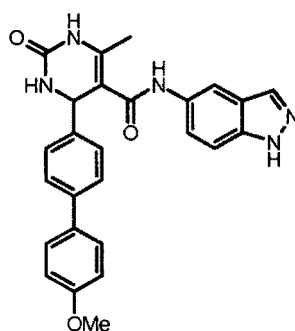
4-(2',4'-Difluoro-4-bifenilil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 2,4-difluorofenilborónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 20-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 460 [M+H]

**Ejemplo 148**

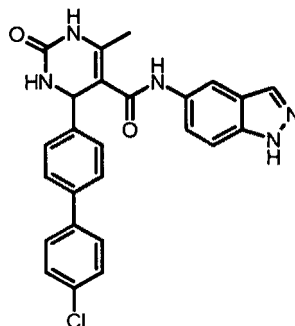
*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 4-metoxifenilborónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 20-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 454 [M+H]

**Ejemplo 149**

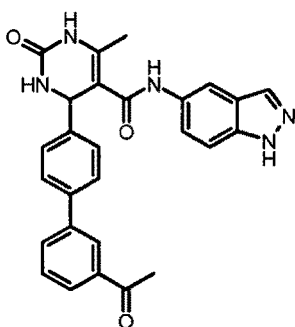
*4-(4'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 4-clorofenilborónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 458 [M+H]

**Ejemplo 150**

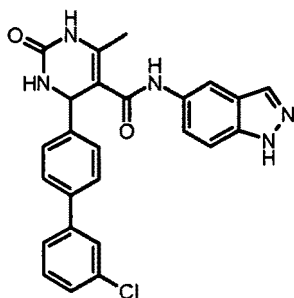
*4-(3'-Acetil-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 3-acetilbenceno borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 466 [M+H]

**Ejemplo 151**

*4-(3'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*

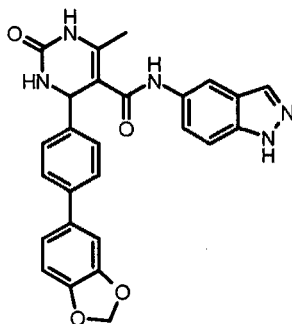


- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 3-clorofenil borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en

forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 458 [M+H]

#### Ejemplo 152

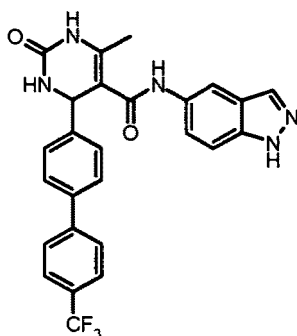
4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 3,4-metilenodioxifenil borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 468 [M+H]

#### Ejemplo 153

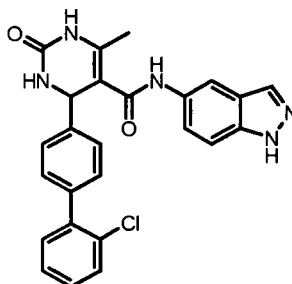
- 10 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 4-trifluorometilfenil borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 492 [M+H]

#### Ejemplo 154

4-(2'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

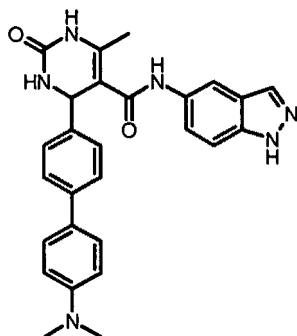


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la

excepción de que se utilizó ácido 2-clorofenil borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 458 [M+H]

### Ejemplo 155

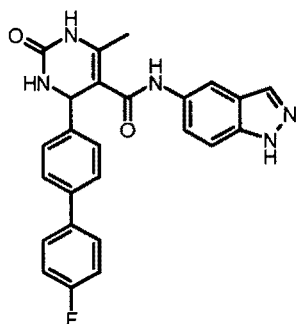
5 *4-[4'-(Dimetilamino)-4-bifenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 4-dimetilaminofenil borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 15-90%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 16 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 467 [M+H]

### Ejemplo 156

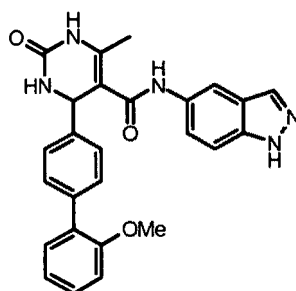
*4-[4'-(Fluoro)-4-bifenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 4-fluorofenil borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-90%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 16 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 442 [M+H]

### Ejemplo 157

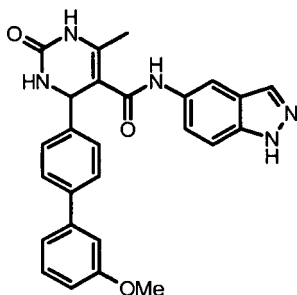
*N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[2'-(metiloxi)-4-bifenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 2-metoxifenilborónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 15 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 454 [M+H]

#### 5 Ejemplo 158

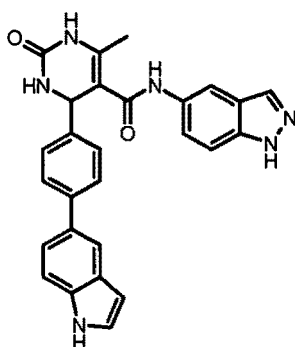
*N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 3-metoxifenilborónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-90%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 16 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 454 [M+H]

#### Ejemplo 159

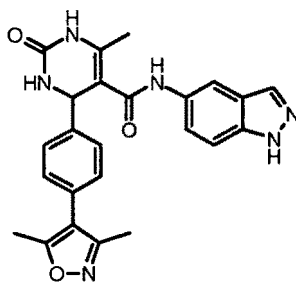
*N-1H-Indazol-5-il-4-[4-(1H-indol-5-il)fenil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido indol-5-borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-90%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 16 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 463 [M+H]

#### Ejemplo 160

20 *4-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*

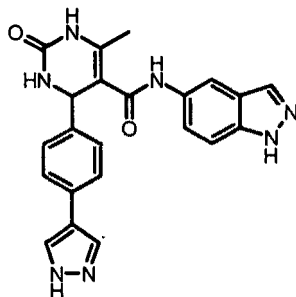


El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la

excepción de que se utilizó ácido 3,5-dimetil-4-isoxazol borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 30-70%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 443 [M+H]

### Ejemplo 161

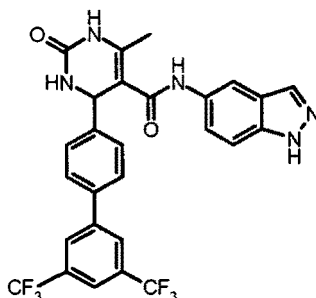
5 *N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido pirazol 3-borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 10 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 414 [M+H]

### Ejemplo 162

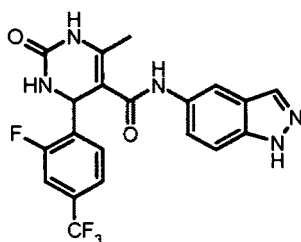
*4*-[3',5'-Bis(trifluorometil)-4-bifenilil]-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 145, con la excepción de que se utilizó ácido 3,5-bis(trifluorometil) fenil borónico. La mezcla de reacción bruta se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O y se filtró. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaCl sat. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y el filtrado se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color gris pálido. EM (EN+) m/e 414 [M+H]

### Ejemplo 163

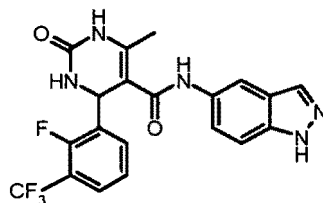
20 *4*-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 2-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehído. La filtración proporcionó 115 mg (58%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido que no necesitó purificación adicional. EM m/e 434 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 164**

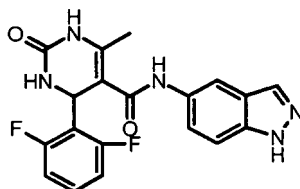
*4-(2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 2-fluoro-3-trifluorometilbenzaldehído. La filtración proporcionó 161 mg (81%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido que no necesitó purificación adicional. EM m/e 434 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 165**

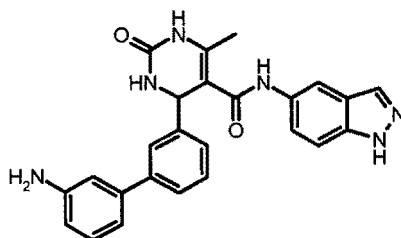
*4-(2,6-Difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 2,6-difluorobenzaldehído. La filtración proporcionó 126 mg (72%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido que no necesitó purificación adicional. EM m/e 384 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 166**

*4-(3'-Amino-3-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*

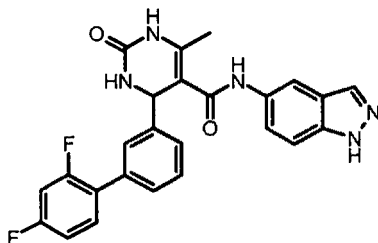


15 El producto del Ejemplo 76 (0,100 g, 0,230 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y ácido 3-aminoborónico (107 mg, 0,690 mmol, 3,00 equiv.) se disolvieron en dioxano (2 ml) y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (0,690 ml, 0,690 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 185 °C en un Smith Synthesizer durante 6 minutos. La mezcla de reacción bruta se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN<sup>+</sup>) m/e 439 [M+H]<sup>+</sup>

20

**Ejemplo 167**

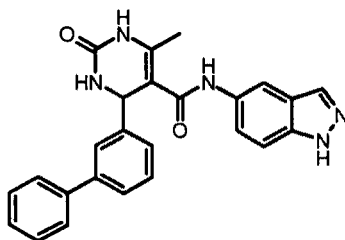
*4-(2',4'-Difluoro-3-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 166, con la excepción de que se utilizó ácido 2,4-difluorofenil borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 460 [M+H]

**Ejemplo 168**

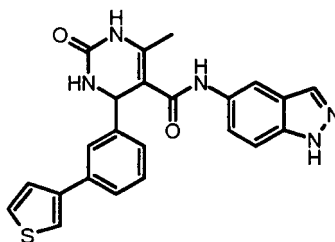
*4-(3-Bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 166, con la excepción de que se utilizó ácido fenilborónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 424 [M+H]

**Ejemplo 169**

*N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(3-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*

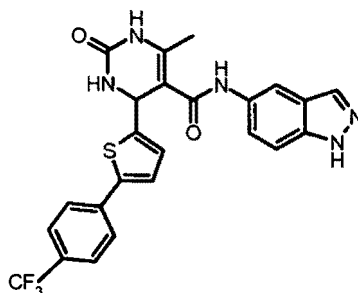


20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 166, con la excepción de que se utilizó ácido tiofeno 3-borónico. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 430 [M+H]



**Ejemplo 170**

*N*-1*H*-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



(a) *4*-(5-bromo-2-tienil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

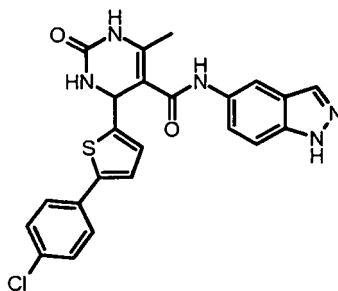
- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizó 5-bromotiofeno-2-carboxaldehído. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10 → 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 325 mg (33%) del producto en forma de un sólido de color gris pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 12,9 (s a, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 2,09 (s, 3H).

10 (b) *4*-(5-bromo-2-tienil)-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 166, con la excepción de que se utilizaron ácido 4-trifluorometilfenil borónico y el producto de la Etapa (a). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 498 [M+H]

**15 Ejemplo 171**

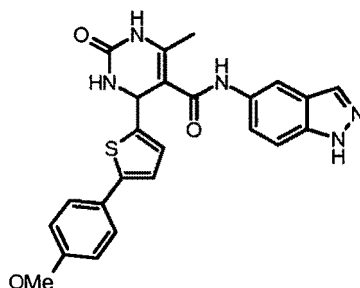
*4*-[5-(4-Clorofenil)-2-tienil]-*N*-1*H*-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida



- 20 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 166, con la excepción de que se utilizaron ácido 4-clorofenil borónico y el producto del Ejemplo 170(a). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 464 [M+H]

**Ejemplo 172**

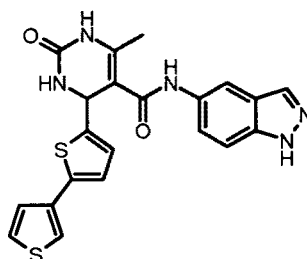
*N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-{5-[4-(metiloxi)fenil]-2-tienil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



- 5 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en Ejemplo 166, con la excepción de que se utilizaron ácido 4-metoxifenil borónico y el producto del Ejemplo 170(a). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 460 [M+H]

**Ejemplo 173**

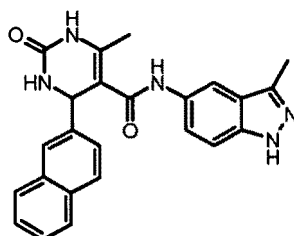
*4-(2,3'-Bitien-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



- 10 El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 166, con la excepción de que se utilizaron ácido tiofeno 3-borónico y el producto del Ejemplo 170(a). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 x 100 Xterra prep., CH<sub>3</sub>CN al 25-80%/NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM durante 18 minutos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) m/e 436 [M+H]

**Ejemplo 174**

*6-metil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*



(a) *N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3-oxobutanamida*

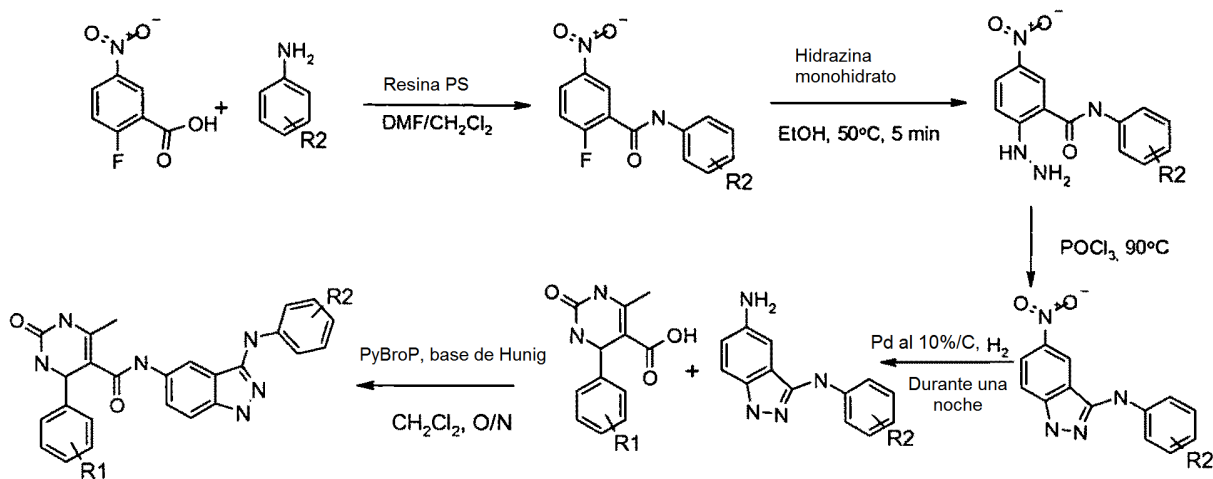
- 20 Se disolvió 5-amino-3-metilindazol (300 mg, 2,04 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (4 ml) y se añadió diceteno (151 µl, 2,04 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50→ 100%/hexanos)

(b) *6-metil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida*

El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento que se ha enumerado en el Ejemplo 1, con la excepción de que se utilizaron 2-naftaldehído y el producto de la Etapa (a). El producto sólido se purificó por HPLC de fase

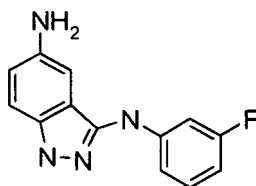
inversa, proporcionando 5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM m/e 412 [M+H]<sup>+</sup>.

### Esquema 7

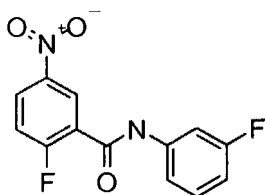


### Ejemplo Intermedio 1

#### 5 *N*<sup>3</sup>-(3-Fluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina

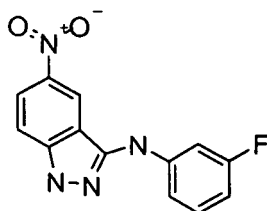


#### (a) 2-Fluoro-N-(3-fluoro-fenil)-5-nitro-benzamida



10 A una solución de ácido 2-fluoro-5-nitro benzoico (1,48 g, 8 mmol) y 3-fluorofenil-amonio (920  $\mu$ l, 8,5 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno/DMF (10:1) se le añadieron 10 g de resina PS (1,54 mmol/g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después la resina PS se movió por filtración. El filtrado se evaporó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (1,11 g, 50%). EM (IEN) m/z = 279 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  10,89 (s, 1H), 8,58-8,47(m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,37-6,28 (m, 2H)

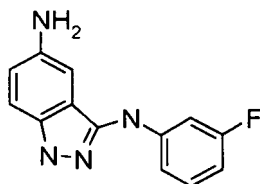
#### 15 (b) (3-Fluoro-fenil)-(5-nitro- 1H-indazol-3-il)-amina



Se suspendió 2-fluoro-N-(3-fluoro-fenil)-5-nitro-benzamida (1,11 g, 4 mmol) en EtOH (25 ml) y la mezcla se calentó a

60 °C. A la solución resultante se le añadió hidrazina monohidrato (1,06 ml, 20 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos y se retiró por precipitación un sólido de color amarillo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después el sólido se retiró por filtración. El sólido se disolvió en oxiclورو de fósforo (40 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1,5 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (0,7 g, 64%). EM (IEN) m/z = 273 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,84 (s, 1 H), 9,69 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,2 y 2,0 Hz, 1H). 7,77 (m, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,69 (m, 1H)

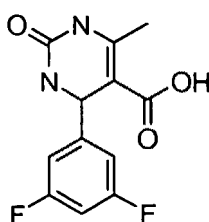
(c) *N*<sup>3</sup>-(3-Fluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina



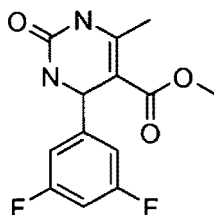
A una solución de (3-Fluoro-fenil)-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-amina (0,36 g, 1,3 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd al 10%/C (72 mg). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida se había consumido, la reacción se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z = 243 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo Intermedio 2

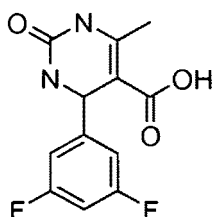
Ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico



(a) éster metílico del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico



(b) Ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico

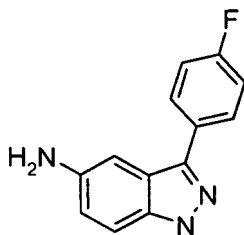


A una solución de éster metílico del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (564 mg, 2 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH 3 M (3 ml).

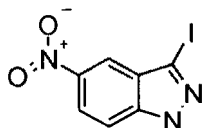
La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 h, después a la reacción se le añadió EtOAc/H<sub>2</sub>O y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH -1 con HCl 6 N y se lavó tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (427 mg, 80%). EM (IEN) m/z = 269 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo Intermedio 3

#### 3-(4-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilamina

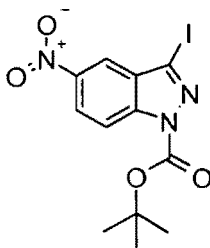


#### (a) 3-Yodo-5-nitro-1H-indazol



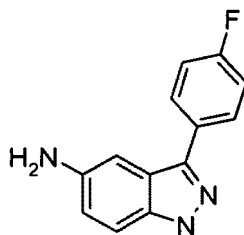
- 10 Se añadieron con éxito yodo (1,6 g, 6,4 mmol) y KOH (0,67 g, 12 mmol) a una solución de 5-nitro-1H-indazol (520 mg, 3,2 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después en la mezcla se vertió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al 10%. El compuesto del título (0,84 g, 91%) se retiró por filtración en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 290 [M+H]<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 14,15(s, 1H), 8,36 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2 y 9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9 Hz, 1H)

- 15 (b) éster *terc-butílico* del ácido 3-yodo-5-nitro-indazol-1-carboxílico



- 20 A una solución de 3-yodo-5-nitro-1H-indazol (578 mg, 2 mmol) y (BoC)<sub>2</sub>O (458 mg, 2,1 mmol) se le añadieron 2,2 ml de NaOH 1 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después a la mezcla se le añadió agua fría. El compuesto del título (0,75 g, 96%) se retiró por filtración en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (m, 2H), 8,32 (d, J = 10 Hz, 1H), 1,76 (s, 9H)

#### (c) 3-(4-Fluoro-fenil)- 1H-indazol-5-ilamina



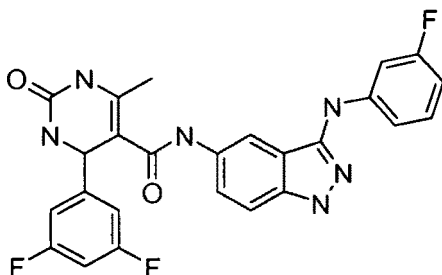
A una solución de éster *terc-butílico* del ácido 3-yodo-5-nitro-indazol-1-carboxílico (389 mg, 1 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (280 mg, 2 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,1 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió una solución 2 M

de  $K_2CO_3$  de 2 ml. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió agua y se retiró un sólido de color negro (180 mg) por filtración.

- 5 El sólido de color negro obtenido se disolvió en MeOH (5 ml). A la solución se le añadieron 45 mg de Pd al 10%/C y después la mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de  $H_2$ . Después de que el análisis por TLC mostrara que el material de partida se había consumido, la reacción se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró, dando el compuesto del título (120 mg, al 53% en dos etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z = 228 [M+H]^+$ .

#### Ejemplo 175

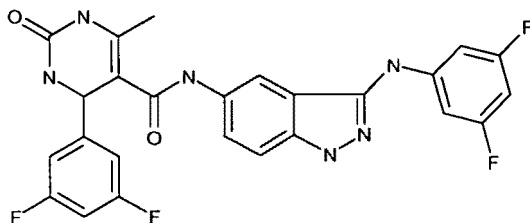
- 10 *[3-(3-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico*



- 15 A una solución de ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (17 mg, 0,057 mmol),  $N^3$ -(3-Fluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina (14 mg, 0,057 mmol) y PyBroP (27 mg, 0,057 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se le añadieron 20  $\mu$ l de diisopropiletilamina. La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente y el compuesto del título (7,5 mg, 25%) se purificó con HPLC. EM (IEN)  $m/z = 493 [M+H]^+$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,58-6,53 (m, 1H)

#### Ejemplo 176

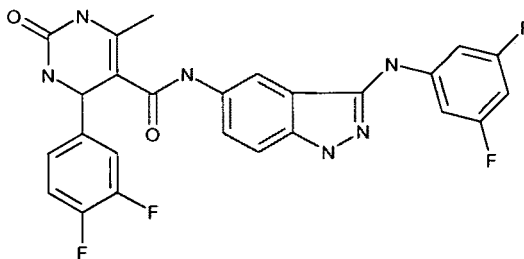
- 20 *[3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico*



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico,  $N^3$ -(3,5-difluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina, Py-BroP y diisopropiletilamina en cloruro de metileno. EM (IEN)  $m/z = 511 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 177**

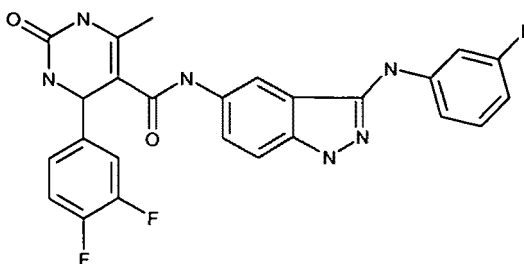
*[3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico*



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 4-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico, N<sup>3</sup>-(3,5-difluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina, Py-BroP y diisopropiletilamina en cloruro de metileno. EM (IEN) m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 178**

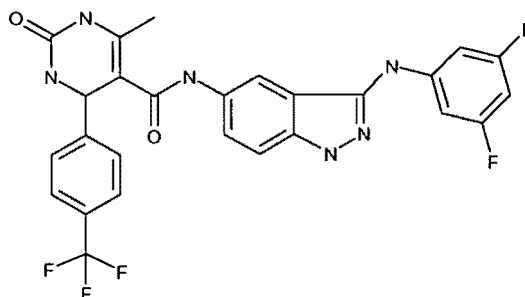
- 10 *[3-(3-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico*



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 4-(3,4-Difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico, N<sup>3</sup>-(3-fluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina, PyBroP y diisopropiletilamina en cloruro de metileno. EM (IEN) m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 **Ejemplo 179**

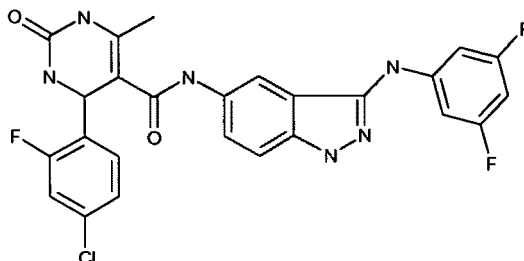
*[3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 6-metil-2-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico*



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 6-Metil-2-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico, N<sup>3</sup>-(3,5-difluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina, PyBroP y diisopropiletilamina en cloruro de metileno. EM (IEN) m/z = 543 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 180**

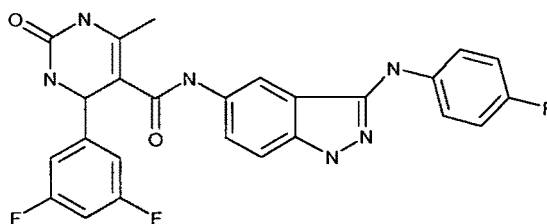
[3-(3,5-difluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico, N<sup>3</sup>-(3,5-difluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina, Py-BroP y diisopropiltilamina en cloruro de metileno. EM (IEN) m/z = 527 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 181**

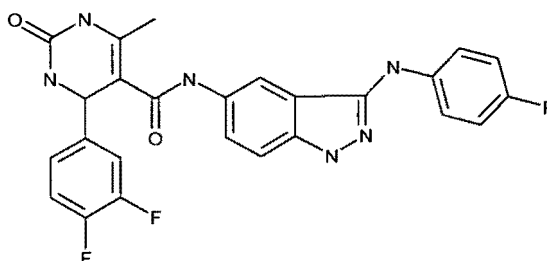
- 10 [3-(4-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico, N<sup>3</sup>-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina, PyBroP y diisopropiltilamina en cloruro de metileno. EM (IEN) m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 **Ejemplo 182**

[3-(4-fluoro-fenilamino)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

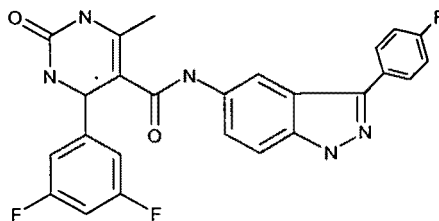


- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 4-(3,4-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico, N<sup>3</sup>-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-3,5-diamina, PyBroP y diisopropiltilamina en cloruro de metileno. EM (IEN) m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup>.



**Ejemplo 183**

[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indazol-5-il]-amida del ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 usando ácido 4-(3,5-Difluoro-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-carboxílico, 3-(4-Fluoro-fenil)-1H-indazol-5-ilamina, PyBroP y diisopropiltilamina en cloruro de metileno. EM (IEN) m/z = 478 [M+H]<sup>+</sup>.

**DATOS BIOLÓGICOS****Ensayo de ROCK quinasa:**

- 10 La actividad inhibidora de ROCK se determinó usando el dominio ROCK1 quinasa recombinante (aminoácido 2-543) expresado en células Sf9 (véase el documento WO9967283). La enzima se purificó usando cromatografía HPLC en columna NTA con etiqueta His y fuente 15. El ensayo de la actividad de Rock-1 implicó la incubación con sustrato peptídico y ATP<sup>33</sup>, la incorporación posterior de P<sup>33</sup> en el péptido se cuantificó mediante ensayo de proximidad por escintilación (SPA - Amersham Pharmacia).
- 15 Para la determinación del valor CI<sub>50</sub>, los compuestos de ensayo se disolvieron típicamente a 10 mM en DMSO al 100%, con dilución en serie posterior en DMSO al 100%. Los compuestos se ensayaron típicamente sobre un intervalo de dilución de once puntos con una concentración en el ensayo de 50 μM a 0,8 nM, en diluciones con factor 3. Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon mediante un programa informático personalizado de ajuste de curva y después se convirtió a pCI<sub>50</sub>.
- 20 Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos opacos, de paredes blancas, en un volumen de ensayo total de 20 ul. Los ensayos contenían: hROCK1 1 nM; péptido biotinilado 1 uM (biotina-Ahx-AKRRRLSSLRA-CONH<sub>2</sub>); ATP 1 uM; ATP(γ-33P) 1,85 kBq por pocillo; Hepes 25 mM, pH 7,4; MgCl<sub>2</sub> 15 mM; BSA al 0,015%. Las reacciones se incubaron a 22 °C durante 120 minutos, después finalizaron por adición de una solución de 50 ul que contenía EDTA 60 mM y perlas SPA de estreptavidina PVT. Las perlas SPA se añadieron a una concentración de 0,14 mg por pocillo. Se dejó incubar las placas a 22 °C durante 10 minutos antes de la centrifugación a 1500 rpm durante 1 minuto. La incorporación de p<sup>33</sup> se cuantificó mediante recuento por escintilación en un TopCount Packard.

Todos los Ejemplos 1-183 ilustrados se procesaron con el ensayo ROCK quinasa descrito y mostraron actividad inhibidora frente a Rock-1 con un valor pCI<sub>50</sub> de 5,0 o mayor.

**Ensayo de competencia inhibidora de polarización con fluorescencia de Aurora A:**

- 30 Para medir la unión de los compuestos de ensayo competitivos - ATP con proteína quinasas por polarización con fluorescencia (PF) pueden usarse inhibidores de molécula pequeña conjugados con fluoróforos. Cuando el ligando PF se une a la enzima existe una alta señal debido a la disminución de rotación del ligando. Después de la liberación del ligando, tal como cuando un inhibidor se une a la enzima, la señal disminuye debido a que el ligando puede rotar rápidamente.
- 35 El dominio Aurora quinasa (104-403) se expresó en un sistema de baculovirus/Sf9 como una proteína de fusión a GST y se purificó a >70% de pureza por cromatografía de afinidad. Para su uso en el ensayo la enzima se diluyó en tampón de ensayo Aurora A 2X (HEPES 50 mM (pH 7,5), CHAPS 1 mM) a 40 nM. Los compuestos se disolvieron y se diluyeron en serie en DMSO al 100%, se añadió 1 ul a las placas de ensayo (placas Costar - n° 3710 de 384 pocillos de color negro). El ligando PF, GW805818X, se diluyó en una solución 2X pf (HEPES 50 mM (pH 7,5), CHAPS 1mM, MgCl<sub>2</sub> mM, DTT 2mM) de manera que la concentración final del ligando PF era de 5nM. A las placas de ensayo se añadieron 20 ul de solución pf con el ligando fluorescente diluido seguido de la adición de Aurora A-GST. Las placas de ensayo se incubaron durante aproximadamente 45 minutos y se leyeron sobre un lector de placa de polarización fluorescente.

- 45 Para las curvas de respuesta a la dosis, los datos se normalizaron y expresaron como % de inhibición usando la fórmula  $100 \cdot (1 - (UC2)/(C1 - C2))$  en la que U es el valor desconocido, C1 es la media de la señal alta (inhibición al

0%) y C2 es la media de la señal baja (inhibición al 100%) de los pocillos de control. El ajuste de curva se realizó con la siguiente ecuación:  $y = A + \frac{(B-A)}{1 + (10^x/10^C)^D}$ , en la que A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el  $\log_{10}XC_{50}$ , y D es la pendiente. Los resultados para cada compuesto se registraron como valores pCl<sub>50</sub> (-C en la ecuación anterior).

- 5 Todos los Ejemplos 1-183 ilustrados se procesaron con el ensayo Aurora A quinasa descrito y mostraron actividad inhibidora frente a Aurora A con un valor pCl<sub>50</sub> de 5,0 o mayor.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo:

- 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3,4-bis(etiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 5 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(3-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-4,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(1-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 10 ácido 4-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoico;  
 4-(2,4-difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[3-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[2-(metiloxi)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 15 4-(4-cianofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 ácido 3-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoico;  
 4-(2-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-{3-[(2-hidroxietil)oxil]fenil}-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-bromo-2-tienil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 20 4-(4-hidroxifenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(6-quinoxalil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 25 4-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-cianofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1H-imidazol-1-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(3-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 30 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[(E)-2-feniletetil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(acetilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 35 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-hidroxifenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(8-hidroxi-2-quinolinil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3,4-bis(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-(4-clorofenil)etil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 40 4-[3-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(aminocarbonil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-(1-metiletetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-6-(2-furanil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 45 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-1,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-1,6-dimetil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-tienil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 50 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-1,3,6-trimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1-(fenilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 2-amino-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-1,4-dihidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2,6-dimetil-1,4-dihidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-N,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 55 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 1-etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida; y  
 N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(4-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 60 3-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoato de metilo;  
 4-{5-[(1H-indazol-5-ilamino)carbonil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinil}benzoato de metilo;  
 4-(3-furanil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(2-metilpropil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-feniletetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

- N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-idroxi-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida; y  
 5 4-(4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1-benzofuran-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[(E)-2-(2-furanil)etenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(5-metil-2-furanil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[5-(4-clorofenil)-2-furanil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 10 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(feniloxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(feniloxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(5-quinolinil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-Bromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 15 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(5-fenil-2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-2-(2-nitrofenil)etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-2-[4-(metiloxi)fenil]etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1-ciclohexen-1-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-2-[2-(metiloxi)fenil]etenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 20 4-(2,2-difeniletetil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[(Z)-1-cloro-2-feniletetil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[[fenilmetil]oxi]metil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(feniletetil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2,2'-bitien-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 25 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-metil-1-benzotien-2-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(5-cloro-2-tienil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(1,3-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-metil-2-tienil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1-benzotien-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 30 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(9H-fluoren-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[7-(metiloxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1,3-benzodioxol-4-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 35 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3-idroxi-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[5-(2-piridinil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 40 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[5-(metiltio)-2-tienil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2H-cromen-3-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[5-(feniletetil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 45 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(feniletetil)-2-tienil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(5-metil-2-tienil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-{5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-2-tienil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-  
 pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(2-piridinil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 50 4-[4-(dimetilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(dietilamino)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2-cloro-3-quinolinil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-  
 pirimidinacarboxamida;  
 55 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-[4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(2-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 60 4-[4-(1H-bencimidazol-1-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-Fluorofenil)-N-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 1-etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 65 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-indazol-5-il-4-(2-naftalenil)-2-oxo-6-propil-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

- 4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-[(metiloxi)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-fluorofenil)-6-(1H-indazol-5-il)hexahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona;  
 N-1H-indazol-5-il-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-clorofenil)-6-(1H-indazol-5-il)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidina-2,5-diona;  
 5 4-(3-aminofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3,5-Dibromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3,4-Difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[(E)-1-metil-2-feniletetil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-Fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-3,6-dimetil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 10 6-Etil-4-(4-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(6-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(6-Fluoro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 15 N-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(2-naftil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-(3-bromo-1H-indazol-5-il)-4-(3-tiofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4-Bromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 20 4-(3'-Amino-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(3-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2',4'-Difluoro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[4'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(4'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 25 4-(3'-Acetil-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2'-Cloro-4-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 30 4-[4'-(Dimetilamino)-4-bifenilil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[4'-(Fluoro)-4-bifenilil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[2'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-[3'-(metiloxi)-4-bifenilil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-4-[4-(1H-indol-5-il)fenil]-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 35 4-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[3',5'-Bis(trifluorometil)-4-bifenilil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 40 4-(2,6-Difluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3'-Amino-3-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2',4'-Difluoro-3-bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(3-Bifenilil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[3-(3-tienil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 45 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil}-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-[5-(4-Clorofenil)-2-tienil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 N-1H-Indazol-5-il-6-metil-4-{5-[4-(metiloxi)fenil]-2-tienil}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;  
 4-(2,3'-Bitien-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida; y  
 6-metil-N-(3-metil-1H-indazol-5-il)-4-(2-naftalenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

50 o una sal o solvato del mismo.

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

4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

55 N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

4-(4-clorofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

4-(1-benzofuran-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-4-(5-fenil-2-tienil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

4-(2,2'-bitien-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

10 o una sal o solvato del mismo.

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

4-(5-cloro-2-tienil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

15 4-(1-benzotien-2-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

4-[3-hidroxi-4-(metiloxi)fenil]-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

4-(4-Bromofenil)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

o una sal o solvato del mismo.

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

4-(2,3'-Bitien-5-il)-N-1H-indazol-5-il-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinacarboxamida;

25 o una sal o solvato del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 13 y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 13, para su uso en terapia.

35 16. El uso de un compuesto o de una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 13, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento regenerativo de trastornos del SNC.

17. Un compuesto o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento regenerativo de trastornos del SNC.