

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 804**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A01N 43/38 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2011 E 11778335 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2566328**

54 Título: **Indazoles**

30 Prioridad:

07.05.2010 US 332312 P

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

28.04.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**DUQUENNE, CELINE;
JOHNSON, NEIL;
KNIGHT, STEVEN, D.;
LAFRANCE, LOUIS;
MILLER, WILLIAM, H.;
NEWLANDER, KENNETH;
ROMERIL, STUART;
ROUSE, MEAGAN, B.;
TIAN, XINRONG y
VERMA, SHARAD, KUMAR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 534 804 T3

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

DESCRIPCIÓN

Indazoles

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a indazoles sustituidos que inhiben EZH2 y por tanto son útiles para inhibir la proliferación de y/o inducir la apoptosis en células de cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Las modificaciones epigenéticas juegan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares, que incluyen proliferación celular, diferenciación y supervivencia celular. Son comunes en el cáncer modificaciones epigenéticas globales, e incluyen cambios globales en la metilación del ADN y/o histona, desregulación de ARNs no codificantes y remodelación de nucleosomas, conduciendo a activación aberrante o desactivación de oncogenes, supresores de tumores y rutas de señalización. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones genéticas que surgen en el cáncer, estos cambios epigenéticos pueden ser revertidos mediante inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Se sabe que varias metilasas implicadas en la metilación de histona o ADN son desreguladas en el cáncer. Por tanto, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

15 El EZH2 (potenciador del homólogo zeste 2; gen EZH2 humano: Cardoso, C, et al; European J of Human Genetics, Vol. 8, Nº 3 Páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del Complejo Represor Polcomb 2 (PRC2) que funciona para silenciar genes diana trimetilando la lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco proteínas histonas principales implicadas en la estructura de la cromatina en las células eucarióticas. Presentando un dominio globular principal y una cola N-terminal larga, las Histonas están implicadas en la estructura de los nucleosomas, una estructura de 'cuentas en un cordón'. Las proteínas histonas son altamente modificadas post-translacionalmente, sin embargo la Histona H3 es la más extensamente modificada de las cinco histonas. El término "Histona H3" solo es intencionadamente ambiguo porque no distingue entre variantes de secuencia o estado de modificación. La Histona H3 es una importante proteína en el campo emergente de la epigenética, donde se piensa que sus variantes de secuencia y estados de modificación variables juegan un papel en la dinámica y regulación a largo plazo de los genes.

20 Se ha observado una expresión aumentada de EZH2 en numerosos tumores sólidos, que incluyen los de la próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello, y está correlacionada con la agresividad, metástasis y mal resultado del cáncer (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006). Por ejemplo, hay un mayor riesgo de recurrencia después de prostatectomía en tumores que expresan niveles altos de EZH2, aumento de la metástasis, supervivencia libre de enfermedad más corta y aumento de muertes en pacientes de cáncer de mama con niveles altos de EZH2 (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003). Más recientemente, mutaciones desactivantes en UTX (repeticiones de tetratricopéptidos ubicuamente transcritos X), una H3K27 desmetilasa que funciona en oposición a EZH2, han sido identificadas en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (que incluyen tumores renales, glioblastomas, esofágicos, de mama, de colon, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, de vejiga, mieloma múltiple, y leucemia mieloide crónica), y niveles bajos de UTX están correlacionados con baja supervivencia en el cáncer de mama, sugiriendo que la pérdida de la función de UTX conduce a un aumento de H3K27me3 y a la represión de genes diana (Wang et al., 2010). Juntos, estos datos sugieren que el aumento de los niveles de H3K27me3 contribuye a la agresividad del cáncer en muchos tipos de tumores, y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar un beneficio terapéutico.

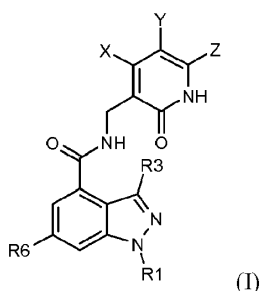
25 Numerosos estudios han reportado que el silenciamiento ("knockdown") directo de EZH2 por medio de siARN o shARN o la pérdida indirecta de EZH2 por medio de tratamiento con el inhibidor de SAH hidrolasa 3-desazanoplanocina A (DZNep) disminuye la proliferación e invasión de líneas celulares de cáncer *in vitro* y el crecimiento de tumores *in vivo* (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009). Aunque el mecanismo preciso por el que la actividad aberrante de EZH2 conduce a la progresión del cáncer no se conoce, muchos genes diana de EZH2 son supresores de tumores, sugiriendo que la pérdida de la función supresora de tumores es un mecanismo clave (refs). Además, la sobreexpresión de EZH2 en células epiteliales inmortalizadas o primarias promueve el crecimiento e invasión independiente del anclaje, y requiere actividad catalítica de EZH2. (Kleer et al., 2003; Cao et al., 2008).

30 Por tanto, hay fuertes evidencias que sugieren que la inhibición de la actividad de EZH2 disminuye la proliferación e invasión celular. Por consiguiente, los compuestos que inhibieran la actividad de EZH2 serían útiles para el tratamiento del cáncer. Los indazoles de esta invención proporcionan tal tratamiento.

El documento WO 2004/112719 A2 describe una serie de derivados de indazolo-tetrahidropirimidin-carboxamida útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a una actividad inadecuada de quinasa ROCK-1.

Compendio de la invención

55 En un primer caso, esta invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, halo, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

Y es H o halo;

R¹ es alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueni(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, -NR^aR^b, o halo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), -B(OH)₂, alquinilo(C₂-C₈) sustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueni(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b;

en la que cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueni, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -S-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquil(C₁-C₈)-heterocicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueni(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

en la que cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), o heteroaril-alquilo(C₁-C₄) está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueni(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueni(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en la que dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueni(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueni, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), o -SO₂N(alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄));

5 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; cada R^c es independientemente alquil(C₁-C₄)amino, -NR^aSO₂R^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b, o -CO₂R^a, o una de sus sales.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos ejemplificados.

En una iteración adicional de esta invención, ésta se refiere a un método para tratar el cáncer.

Otro aspecto de la invención son preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En un cuarto aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno mediado inhibiendo EZH2, tal como inducir apoptosis en las células de cáncer.

En un quinto aspecto, se proporcionan métodos para co-administrar los compuestos inventados en este momento de fórmula (I) con otros ingredientes activos.

20 Descripción detallada de la invención

Para evitar dudas, salvo indicación en contrario, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más grupos definidos. En caso de que los grupos puedan seleccionarse entre varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

25 El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre varios sustituyentes posibles, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

30 Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, cuando se compara con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una reducción en el ritmo de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

35 Como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono, así, por ejemplo, como se emplean en la presente memoria, el término "alquiloC₁-C₈" se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos 1 y hasta 8 átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de tales grupos alquilo de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo, y análogos ramificados de estos últimos 5 alcanos normales.

40 El término "alcoxi", como se emplea en la presente memoria, significa -O(alquiloC₁-C₈), incluyendo -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OC(CH₃)₃ y similares según la definición de alquilo anterior.

El término "alquiltio", como se emplea en la presente memoria, significa -S(alquiloC₁-C₈), incluyendo -SCH₃, -SCH₂CH₃ y similares según la definición de alquilo anterior.

El término "aciloxi" significa -OC(O)-alquiloC₁-C₈ y similares según la definición de alquilo anterior.

"Acilamino" significa -N(H)C(O)-alquiloC₁-C₈ y similares según la definición de alquilo anterior.

45 "Arioxi" significa -O(arilo), -O(arilo sustituido), -O(heteroarilo) o -O(heteroarilo sustituido).

"Ariamino" significa -NH(arilo), -NH(arilo sustituido), -NH(heteroarilo) o -NH(heteroarilo sustituido), y similares.

Cuando se usa el término "alqueno" (o "alqueno"), se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

Cuando se usa el término "alquiniilo" (o "alquinileno"), se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo (o etinileno) y propinilo (o propinileno).

5 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo, convenientemente de 1 a 6 sustituyentes. Haloalquilo incluye trifluorometilo.

10 Cuando se usa "cicloalquilo", se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico, saturado, no aromático, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "cicloalquilo_{C₃-C₈}" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo_{C₃-C₈}" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalqueno_{C₅-C₈}" se refiere a un anillo carboxílico, monocíclico, no aromático, que tiene el número especificado de átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. El término "cicloalqueno" incluye a modo de ejemplo ciclopentenilo y ciclohexenilo.

15 Cuando se usa el término heterocicloalquilo_{C₃-C₈}, significa un anillo heterocíclico, no aromático, que contiene el número especificado de átomos en el anillo, que está saturado o que tiene uno o más grados de insaturación, y que contiene una o más sustituciones de heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. Tal anillo puede estar opcionalmente condensado con uno o más anillo(s) heterocíclico(s) o anillo(s) cicloalquilo. Se dan ejemplos en la presente memoria más adelante.

20 "Ariilo" se refiere a grupos no condensados o condensados, monocíclicos y policarbocíclicos, opcionalmente sustituidos, que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple la Regla de Hückel. Son ejemplos de grupos ariilo el fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, y similares, ilustrados adicionalmente más adelante.

25 "Heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático o sistema de anillos condensados policarbocíclicos opcionalmente sustituidos en donde al menos un anillo cumple la Regla de Hückel, tiene el número especificado de átomos en el anillo, y ese anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S. Se dan ejemplos de grupos "heteroarilo" en la presente memoria más adelante.

El término "opcionalmente" significa que el (los) suceso(s) descrito(s) posteriormente puede(n) producirse o no producirse, e incluye tanto sucesos que se producen como sucesos que no se producen.

30 En la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y muestran efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto o bien se puede hacer reaccionar por separado el compuesto purificado, en su forma de ácido libre o de base libre, con una base o un ácido adecuado, respectivamente.

35 Aunque se cree que los compuestos abarcados por la estructura general de fórmula (I) definida en la presente memoria son útiles para inducir la apoptosis en células de cáncer, algunos de estos compuestos son más activos que otros. De esa manera, los siguientes subgrupos definen ciertos compuestos que se cree que tienen mayor potencia u otras propiedades que sugieren que pueden ser una elección mejor para uso en terapia, frente a otra. Esos subgrupos se representan como sigue:

Subgrupo A

40 X y Z se seleccionan del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, ariilo, heteroarilo, -NR^aR^b, y -OR^a;

Y es H o F;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, ariilo y heteroarilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, -NR^aR^b, y halo;

45 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), ariilo, heteroarilo, acilamino; alquiniilo(C₂-C₈), arilalquiniilo, heteroarilalquiniilo, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, y -NR^aSO₂R^b;

50 en la que cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquiniilo(C₂-C₈), arilalquiniilo, heteroarilalquiniilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -O-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -S-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquil(C₁-C₈)-heterocicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -

$\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^b$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), y heteroaril-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$);

cada R^c es independientemente alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, o $-\text{CO}_2\text{R}^a$;

5 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$), cicloalquenilo($\text{C}_5\text{-C}_8$), bicicloalquilo($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en la que dicho grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), amino, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, (alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$))(alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$))amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CON}$ (alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$))alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)), $-\text{SO}_2$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), y $-\text{SO}_2\text{N}$ (alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$))alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$));

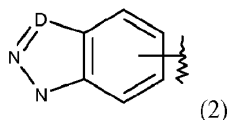
10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), amino, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)-amino, (alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$))(alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), y alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

20 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Un grupo arilo o heteroarilo en este subgrupo A particular se selecciona independientemente del grupo que consiste en furano, tefeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, y naftiridina u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:



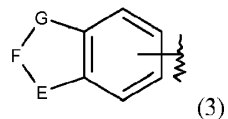
en donde en (1),

25 A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$; o



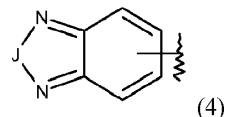
en donde en (2),

D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$; o



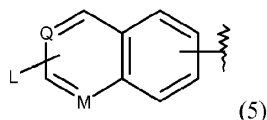
30 en donde en (3),

E es NH o CH_2 ; F es O o CO; y G es NH o CH_2 ; o



en donde en (4),

J es O, S o CO; o



35

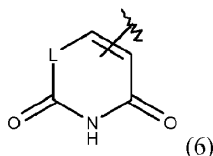
en donde en (5),

Q es CH o N;

M es CH o N; y

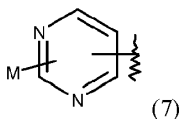
5 L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

10 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



en donde en 6,

L/(6) es NH o CH₂; o

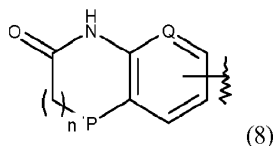


15

en donde en 7,

M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

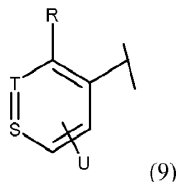
20 en la que cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



25

en donde en (8),

P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



en donde en (9),

30 S/(9) y T(9) es C, o S/(9) es C y T(9) es N, o S/(9) es N y T/(9) es C;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo, halo;

U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, 4-(1H-pirazol-4-ilo),

- 5 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente.

Subgrupo B

- 10 X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR^aR^b, y -OR^a;

Y es H;

R¹ es alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o heterocicloalquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) o halo;

- 15 R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, heteroarilo, acilamino; alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo; -SO₂R^a; -SO₂NR^aR^b, o -NR^aSO₂R^b;

- 20 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

- 25 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en la que dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄));

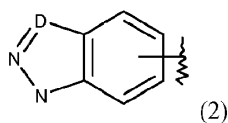
- 30 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

- 35 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Arilo y heteroarilo en esta definición se seleccionan independientemente del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina, y naffiridina como o un compuesto de u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:



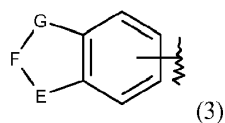
en donde en (1),

A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



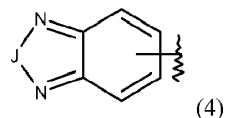
- 45 en donde en (2),

D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



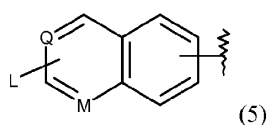
en donde en (3),

E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



5 en donde en (4),

J es O, S o CO; o



en donde en (5),

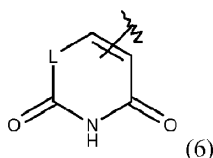
Q es CH o N;

10 M es CH o N; y

L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

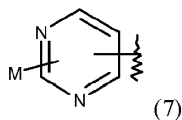
15 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b;

en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



20 en donde en 6,

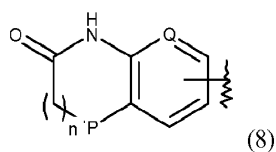
L/(6) es NH o CH₂; o



en donde en 7,

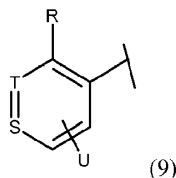
25 M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -OR^a,

30 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b; en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente; o



en donde en (8),

P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



5 en donde en (9),

S/(9) y T(9) es C, o S/(9) es C y T(9) es N, o S/(9) es N y T(9) es C;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo, halo;

U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, 4-(1H-pirazol-4-ilo),

10 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, en donde R^a y R^b se definen como

15 anteriormente.

Subgrupo C

X es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilo, tetrahidropirano, hidroximetilo, metoximetilo, o bencilo;

Y es H;

20 Z es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, trifluorometilo, o bencilo;

R¹ es isopropilo, terc-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1-metiletil)ciclopropilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-Me-piperidin-4-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropirano-4-ilo, N,N-dimetil-1-propanaminilo, bencilo, o 4-piridilo;

R³ es H, metilo, o Br; y

25 R⁶ es metilo, bis(1,1-dimetiletilo), bis(1-metiletilo), ciclopropilo, propilo, dimetilamino, etilamino, (2-hidroxi)etilamino, 2-propen-1-ilamino, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 4-piperidinilamino, tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino, fenilamino, (fenilmetil)amino, (4-piridinilmetil)amino, [2-(2-piridinilamino)etil]amino, [2-(dimetilamino)etil]amino, 4-piridinilamino, [4-(aminocarbonil)fenil]amino, 3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-ilo, 4-piridiniletinilo, feniletinilo, 2-furanilo, 3-tienilo; 1H-pirazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metilo-1H-indazol-5-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2-amino-6-quinazolinilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pirimidinilo, 2-amino-5-pirimidinilo, 7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-ilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-nitrofenilo, 2-feniletilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 3-(acetilamino)fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-(aminocarbonil)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(aminosulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilamino)carbonil]fenilo, 4-[(metilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-(4-morfolinil)-4-piridinilo, 2-amino-4-piridinilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-(metilsulfonil)-3-piridinilo, 5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinilo, 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinilo, 6-(4-morfolinil)-3-piridinilo, 6-(acetilamino)-3-piridinilo, 6-(dimetilamino)-3-piridinilo, 6-(metiloxi)-3-piridinilo, 6-[(metilamino)carbonil]-3-piridinilo, 6-[(metilamino)sulfonil]-3-piridinilo, 6-metil-3-piridinilo, 4-piridiniloxi.

En un aspecto, esta invención también se refiere a los compuestos ejemplificados.

40 Se pueden encontrar compuestos individuales en los Ejemplos expuestos más adelante.

Mediante el término "co-administrar" y derivados del mismo empleados en la presente memoria se quiere decir administración simultánea o bien cualquier manera de administración independiente secuencial de uno o más

compuestos farmacéuticamente activos adicionales, ya sea para tratar cáncer, los efectos secundarios del cáncer o de la terapia del cáncer, o alguna otra enfermedad. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido, lo suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metales, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y cinc; aminas orgánicas primarias, secundarias, y terciarias, farmacéuticamente aceptables, que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxil-alquilaminas tales como metilamina, etilamina, 2-hidroxi-etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico, y por lo tanto son capaces de formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y representativas, incluyen el hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato) y naftalen-2-sulfonato.

Todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo sus mezclas, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la invención. En general, a los compuestos ejemplificados en la presente memoria se les han asignado nombres basados en la estructura del tautómero de fórmula (IA). Se debe entender que cualquier referencia a los compuestos nombrados de esta invención pretende abarcar todos los tautómeros de los compuestos nombrados y cualquiera de las mezclas de tautómeros de los compuestos nombrados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y, si es en forma cristalina, opcionalmente pueden estar solvatados, por ejemplo como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como los compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).

Ciertos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden existir de otra manera en forma de dos enantiómeros. Los compuestos que se reivindican a continuación incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I), o que se reivindican a continuación, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos reivindicados como mezclas con isómeros de los mismos en las que se invierten uno o más centros quirales.

Cuando existen diferentes formas isómeras, éstas pueden separarse o resolverse entre sí por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos sintéticos convencionales o por síntesis estereoespecífica o asimétrica.

Aunque es posible que, para el uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sales, solvatos y similares, pueda administrarse como una preparación pura, es decir sin un vehículo adicional, la práctica más habitual es presentar el ingrediente activo preparado con un vehículo o diluyente. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y similares, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos, etc., son como se han descrito anteriormente. El (los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para su receptor. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sales, solvatos etc., con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los especialistas en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I), que pueden prepararse antes de una etapa de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pero, en ciertos casos, pueden administrarse por vía oral o parenteral y, después, metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por consiguiente describirse como "profármacos". Además, determinados compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados y profármacos protegidos de los

compuestos de la invención están comprendidos dentro del alcance de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán además que ciertos restos, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos," se pueden poner sobre funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes dentro de los compuestos de la invención. Los profármacos preferidos para los compuestos de la invención incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales y cetales.

Tratamientos

Los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación celular. Los estados de enfermedad que pueden tratarse mediante los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, cáncer (discutido adicionalmente más adelante), enfermedad autoinmune, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injertos, enfermedad inflamatoria del intestino, proliferación inducida tras procedimientos médicos, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, angioplastia y similares. Se apreciará que en algunos casos las células pueden no estar en un estado hiper- o hipoproliferativo (estado anómalo) y requerir sin embargo un tratamiento. Por ejemplo, durante la curación de heridas, las células pueden estar proliferando "normalmente", pero puede desearse un aumento de la proliferación. Por tanto, en una realización, la invención de la presente memoria incluye la aplicación a células o individuos que padecen o amenazan padecer uno cualquiera de estos trastornos o estados.

Las composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria se juzgan particularmente útiles para el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores tales como de próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles para tratar tumores metastásicos o malignos. Más particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, tipos de tumores tales como astrocítico, de mama, cervical, colorrectal, endometrial, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, de pulmón, oral, ovárico, de próstata y carcinomas y sarcomas de tiroides. Más específicamente, estos compuestos se pueden usar para tratar: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonares: carcinoma bronquiogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), del intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), del intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomyoma); Del tracto genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hepáticos: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Óseos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocronfoma (exóstosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteide y tumores de células gigantes; Del sistema nervioso: de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), de meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: de útero (carcinoma endometrial), de cervix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), de ovarios (carcinoma ovárico, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar), tumores de células tecales-granulosas, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario)), de tubos de Falopio (carcinoma); Hematológicos: de sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodkiniano (linfoma maligno); Cutáneos: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevi displásicos de lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y de Glándulas adrenales: neuroblastoma. Por tanto, la expresión "célula cancerosa", como se proporciona en la presente memoria, incluye una célula que padece una cualquiera o relacionada de las afecciones identificadas anteriormente.

Los presentes compuestos pueden ser combinados con o co-administrados con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que pueden potenciar la actividad o tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro método de tratamiento. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una realización,

las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidados paliativos (p.ej., al menos un agente anti-emético). En una realización, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterápico. En una realización particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico. En otra realización, la invención comprende un régimen terapéutico en el que los inhibidores de EZH2 de esta descripción no son por sí mismos activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede ser o no activa como terapia individual, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

Por el término "co-administración", como se emplea en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o bien cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de EZH2, como se describe en la presente memoria, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento de quimioterapia y radiación. La expresión "principio o principios activos adicionales", como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para un cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, en el tratamiento de los cánceres especificados de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; Inhibidores de ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad contra un neoplasma susceptible que se esté tratando se puede utilizar en combinación con los compuestos de la invención, a condición de que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de la invención. Agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, análogos de nucleósidos, inhibidores de la topoisomerasa I y II, hormonas y análogos de hormonas; retinoides, inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de rutas de transducción de señales, incluyendo inhibidores del crecimiento celular o la función de factores de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis, e inhibidores de serina/treonina u otras cinasas; inhibidores de cinasa dependientes de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Los análogos de nucleósidos son aquellos compuestos que son convertidos en trifosfatos de desoxinucleótidos e incorporados en ADN replicante en lugar de citosina. Las ADN metiltransferasas llegan a unirse covalentemente a las bases modificadas dando como resultado una enzima inactiva y metilación de ADN reducida. Los ejemplos de análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina, que se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T. Las HDACs modifican la cromatina mediante la desacetilación de histonas. Además, tienen diversos sustratos, que incluyen numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Están en desarrollo otros inhibidores de HDAC.

Los inhibidores de rutas de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se emplea en la presente memoria, este cambio es proliferación o diferenciación o supervivencia celular. Los inhibidores de rutas de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa asociadas a receptores, de tirosina quinasa no asociadas a receptores, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidilinositol-3-OH cinasa, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras. Los inhibidores de rutas de transducción de señales se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y métodos descritos anteriormente.

También pueden encontrar uso en la presente invención inhibidores de la angiogénesis de cinasas asociadas a receptores. Anteriormente se han descrito inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 en relación con inhibidores de la transducción de señales (ambos son tirosina cinasas asociadas a receptores). Se pueden usar otros inhibidores en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden

- 5 resultar útiles en combinación con los compuestos descritos anticuerpos anti-VEGF que no reconocen a VEGFR (la tirosina cinasa asociada al receptor), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña ($\alpha_v\beta_3$) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden mostrar ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN[®]).
- 10 Están en desarrollo varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento, e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Se puede emplear cualquiera de estos inhibidores de receptores de factores de crecimiento en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y métodos/ usos descritos en la presente memoria. El Trastuzumab (Herceptin[®]) es un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un
- 15 inhibidor del anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbix[™], C225). El Bevacizumab (Avastin[®]) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Los ejemplos de inhibidores de receptores de factores de crecimiento epidérmicos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, lapatinib (Tykerb[™]) y erlotinib (TARCEVA[®]). El Imatinib mesilato (GLEEVEC[®]) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Los ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib, ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Los agentes anti-microtubulares o antimetabólicos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

- 25 Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β -tubulina de los microtúbulos, por medio de su unión a esta proteína. Entonces, parece ser que se inhibe el desensamblaje de la proteína, deteniéndose la mitosis y produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

- 30 El Paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL[®]. Es un miembro de la familia de terpenos que recibe el nombre de taxanos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325, 1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiéndose de esta manera el crecimiento
- 35 de células cancerosas. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.* 256: 10435-10441 (1981). Como revisión de la síntesis y actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

- 40 El paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario, en los Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial
- 45 para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et. al., *Nature*, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la depresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et. al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) de manera relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

- 50 El docetaxel, 13-éster de N-*tert*-butil éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina con 4-acetato 2-benzoato de 5 β -20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución inyectable denominada TAXOTERE. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetilbacatina III, extraído a partir de las acículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.
- 55

- Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizar para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Los
- 60 ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

- 5 La vinblastina, sulfato de vincalcoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® en forma de una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento del cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.
- 10 La vincristina, vincalcoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado con el nombre ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no-Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos mielosupresores y mucositis gastrointestinal.
- 15 La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalcoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxiutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada, como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.
- 20 Los complejos de coordinación de platino son agentes anti-cancerosos no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el ADN causando efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.
- 25 El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado con el nombre PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y en cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de las dosis principales del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.
- 30 El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O] de platino, está disponible en el mercado con el nombre PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la depresión de la médula ósea.
- 35 Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrido, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esta alquilación altera la función del ácido nucleico produciendo la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.
- 40 La ciclofosfamida, el 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.
- 45 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos con el nombre ALKERAN. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.
- 50 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.
- 55 El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mieloide crónica. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán.
- La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado con el nombre BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.
- La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material con el nombre DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del

melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

5 Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan en el ADN. Típicamente, esta acción produce complejos de ADN estables o roturas de cadena, que alteran la función habitual de los ácidos nucleicos ocasionando muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomycinas, tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

10 La dactinomicina, también conocida como Actinomycina D, está disponible en el mercado en una formulación inyectable con el nombre COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

15 La daunorubicina, hidrocloreto de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente como una formulación inyectable liposómica con el nombre DAUNOXOME® o como un inyectable con el nombre CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

20 La doxorubicina, hidrocloreto de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolol, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable con el nombre RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

25 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

30 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

35 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y posteriormente se produce muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

40 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas con el nombre VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y de cánceres no microcíticos de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

45 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tenilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre VUMON® y comúnmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

50 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis de ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina, limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, no continúa la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

55 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-

fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

5 La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado con el nombre CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

10 La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.

15 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La tioguanina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, aparecen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

20 La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio del bloqueo de la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

25 El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no-Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

30 Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

35 El irinotecán HCl, hidrocloreuro de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR.

40 El irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I – ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables en la doble cadena producidas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN : irinotecán o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

45 El topotecán HCl, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I – ADN e impide el religamiento de roturas de cadenas sencillas producidas por la Topoisomerasa I en respuesta a una tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer microcítico de pulmón. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g,

preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección que se trate, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se ha indicado anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo llevando a asociación un compuesto de fórmula (I) con el/los vehículo(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades separadas 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.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas formadas de gelatina. A la mezcla de polvo se le pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes 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 sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aplastando la mezcla, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para obtener comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se describe arriba, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un agente retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse por matrices para formar comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y se pueden comprimir en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I). Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan por medio del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, y polioxietilén-éteres de sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta o bien edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, recubriendo o incrustando el material en forma de partículas en polímeros, ceras o similares.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del paciente para el que están destinadas; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones

farmacéuticas pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales cerrados herméticamente, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas, a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del destinatario, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente estará a discreción del médico que receta la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la anemia generalmente estará en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor al día, convenientemente en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad diaria real convenientemente será de 7 a 700 mg y esta cantidad se puede dar en una sola dosis al día o en varias subdosis (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) per se. Se considera que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones mencionadas anteriormente.

Antecedentes Químicos:

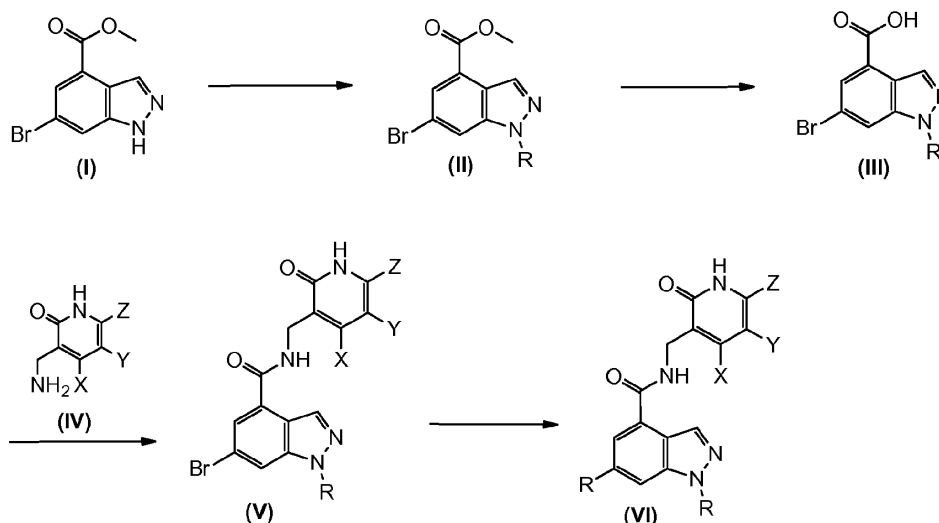
Los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante una diversidad de métodos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado indicado previamente a menos que se indique otra cosa. A continuación se muestran los métodos sintéticos ilustrativos generales y en los ejemplos se dan los compuestos específicos de la invención tal como se han preparado.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se indica en parte por los siguientes esquemas sintéticos. En todos los esquemas que se describen a continuación, se conoce bien que se emplean, cuando es necesario, grupos protectores para grupos sensibles o reactivos de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de 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 etapa conveniente de la síntesis del compuesto, usando métodos que son evidentes para los especialistas en la técnica. La selección de procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán coherentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I). Los especialistas en la técnica reconocerán la existencia de un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye los dos estereoisómeros posibles y no sólo incluye compuestos racémicos sino también enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, éste puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o de cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida, puede realizarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Ejemplos

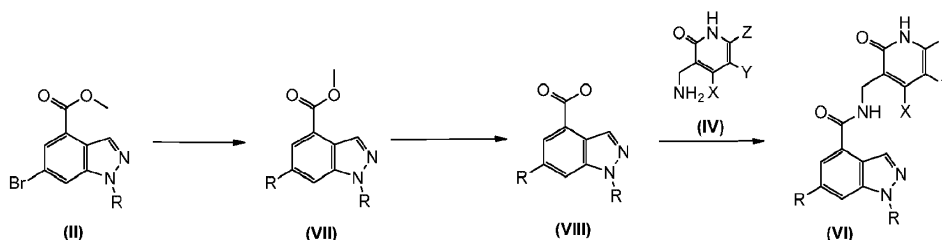
Los compuestos de la presente invención se prepararon como se representa en los esquemas 1-5. Los grupos y sustituyentes mostrados en los esquemas 1-5, tales como X, Y, Z y los diversos grupos R tienen la misma definición en lo que sigue que la que tienen anteriormente en la presente memoria. Los disolventes y condiciones referidos son sólo ilustrativos, y no se pretende que sean limitantes.

Esquema 1



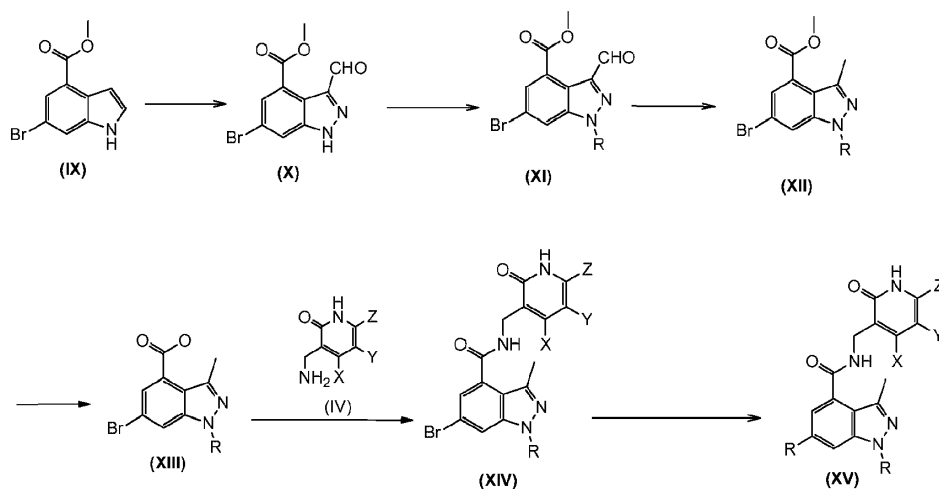
El esquema 1 ilustra una ruta para preparar los compuestos de fórmula (VI). Los compuestos de fórmula (I) están disponibles comercialmente, y se alquilan mediante el uso de hidruro sódico, DMF, y un haluro de alquilo adecuado para proporcionar una mezcla de regioisómeros alquilados N1/N2 que se separaron mediante cromatografía y se caracterizaron completamente. Los compuestos de fórmula (II) se convirtieron en los compuestos de fórmula (III) mediante una hidrólisis estándar catalizada por base. El tratamiento de los compuestos de fórmula (III) con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (IV) mediante el uso de EDC, HOAT, N-metilmorfolina, y DMSO a temperatura ambiente durante un periodo de 3-48 h con agitación proporcionó los compuestos de fórmula (V). Los compuestos de fórmula (V) se sustituyeron en la posición 6 mediante el uso de métodos estándar conocidos para los expertos en la técnica (es decir, acoplamiento cruzado mediados por paladio, cobre), para proporcionar los compuestos de fórmula (VI).

Esquema 2



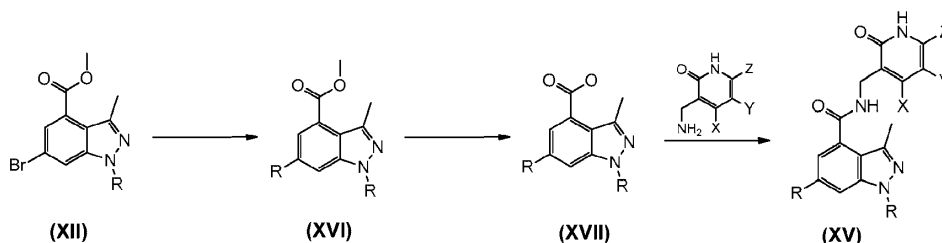
Los compuestos de fórmula (VI) también se prepararon como se representa en el esquema 2. En esta realización, los compuestos de fórmula (II) se sustituyeron en la pos. 6 mediante el uso de métodos estándar conocidos para los expertos en la técnica (es decir, acoplamiento cruzado mediados por paladio, cobre, sustitución nucleófila) para proporcionar los compuestos de fórmula (VII), que se convirtieron después en los compuestos de fórmula (VIII) mediante una hidrólisis estándar catalizada por base. El tratamiento de los compuestos de fórmula (VIII) con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (IV) mediante el uso de EDC, HOAT, N-metilmorfolina, y DMSO a temperatura ambiente durante un periodo de 3-48 h con agitación, proporcionó los compuestos de fórmula (VI). Los compuestos de fórmula (VI) en la que R_6 = sulfonamida se prepararon a partir de los compuestos de fórmula (II) en los que el conjugado sustituido con 6-nitro se usó como material de partida. La conversión del grupo nitro mediante condiciones de reducción estándar proporcionó un compuesto de fórmula (VII) en el que R_6 = NH_2 . El tratamiento del intermedio amina supuesto con un cloruro de sulfonilo en condiciones estándar proporcionó el compuesto de fórmula (VII), en el que R_6 = sulfonamida.

Esquema 3



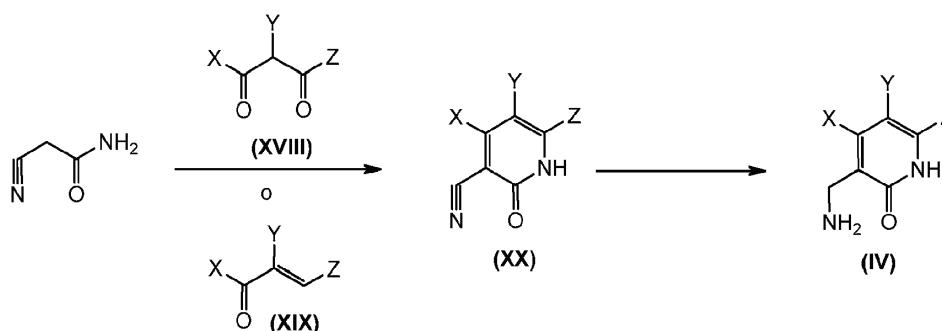
El esquema 3 ilustra una ruta para preparar los compuestos de fórmula (XV). Un compuesto de fórmula (IX), que está disponible comercialmente, se convirtió en un compuesto de fórmula (X) mediante el uso de nitrito sódico, HCl 6 N, agua, y agitación a temperatura ambiente durante 48 h. El tratamiento de (X) con un haluro de alquilo en condiciones básicas proporcionó un compuesto de fórmula (XI). Los compuestos de fórmula (XI) se convirtieron en los compuestos de fórmula (XII) en general mediante condiciones de reducción de Wolff-Kischner con el uso de cianoborohidruro sódico como agente reductor. Los compuestos de fórmula (XII) se convirtieron en los compuestos de fórmula (XIII) mediante una hidrólisis estándar catalizada por base. El tratamiento de los compuestos de fórmula (XIII) con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (IV) mediante el uso de EDC, HOAT, N-metilmorfolina, y DMSO a temperatura ambiente durante un periodo de 3-48 h con agitación proporcionó los compuestos de fórmula (XIV). Los compuestos de fórmula (XIV) se sustituyeron en la posición 6 mediante el uso de métodos estándar conocidos para los expertos en la técnica (es decir, acoplamiento cruzado mediados por paladio, cobre), para proporcionar los compuestos de fórmula (XV).

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (XV) también se prepararon como se representa en el esquema 4. En esta realización, los compuestos de fórmula (XII) se sustituyeron en la pos. 6 mediante el uso de métodos estándar conocidos para los expertos en la técnica (es decir, acoplamiento cruzado mediados por paladio, cobre, sustitución nucleófila) para proporcionar los compuestos de fórmula (XVI), que se convirtieron después en los compuestos de fórmula (XVII) mediante una hidrólisis estándar catalizada por base. El tratamiento de los compuestos de fórmula (XVII) con aminometilpiridonas sustituidas de fórmula (IV) mediante el uso de EDC, HOAT, N-metilmorfolina, y DMSO a temperatura ambiente durante un periodo de 3-48 h con agitación proporcionó los compuestos de fórmula (XV).

Esquema 5



El Esquema 5 ilustra el método para sintetizar un compuesto de fórmula (IV). El calentamiento de los compuestos de fórmula (XVIII) con cianoacetamida en etanol a reflujo que contenía piperidina catalítica durante típicamente 30 min, proporciona los compuestos de fórmula (XX). Alternativamente, el tratamiento de los compuestos de fórmula (XIX) con cianoacetamida en DMSO a temperatura ambiente con un exceso de terc-butóxido de potasio en una atmósfera de oxígeno durante aprox. 90 min también proporciona los compuestos de fórmula (XX). Las mezclas regioisoméricas son separables y las asignaciones regioquímicas de los compuestos individuales pueden ser confirmadas por técnicas de 2D HNMR. Los compuestos de fórmula (XVIII) y (XIX) que no estuvieron disponibles en el mercado se prepararon usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, y se describen en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (XX) se convirtieron en los compuestos de fórmula (V) mediante hidrogenación con el uso de acetato sódico, paladio sobre carbono y óxido de platino, o mediante condiciones de reducción con el uso de NaBH₄ con yodo o bien NiCl₂·6H₂O.

Métodos Experimentales Generales

Se usan las siguientes abreviaturas en toda la parte experimental, y tienen el siguiente significado:

ac.	acuosa
BINAP 2,2'	-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
aprox.	aproximadamente
CDCl ₃ - <i>d</i>	cloroformo- <i>d</i>
CD ₃ OD- <i>d</i> ₄	metanol- <i>d</i> ₄
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CHCl ₃	cloroformo
ACN	acetonitrilo
CH ₃ CN	acetonitrilo
Celite®	marca registrada de Celite Corp., marca de tierra de diatomeas
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano
DCM	cloruro de metileno
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DIEA	diisopropil etilamina
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
EtOAc	acetato de etilo
EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
h	hora(s)
¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
HCl	ácido clorhídrico
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
IPA	2-propanol
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOH	hidróxido potásico

CL/EM	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MTBE	metil terc-butil éter
MS	Espectrometría de masas
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NMM	4-metilmorfolina
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
Pd/C	Paladio (10% en p.) sobre carbono
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano
Pd(Ph ₃ P) ₄	tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0)
TA	temperatura ambiente
SOCl ₂	cloruro de tionilo
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Las siguientes reglas generales se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos en la presente memoria. Todas las reacciones se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno usando material de vidrio secado en estufa, a menos que se indique lo contrario. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas de baño), y son aproximadas. Los líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron por medio de jeringuilla. Los reactivos se usaron como se recibieron. Los disolventes utilizados fueron los enumerados como "anhídros por los vendedores". Las molaridades enumeradas para los reactivos en disoluciones son aproximadas, y se usaron sin valoración previa frente a un patrón correspondiente. Todas las reacciones se agitaron mediante barra de agitación, a menos que se indique lo contrario. El calentamiento se realizó usando baños de calentamiento que contenían aceite de silicona, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones realizadas por irradiación de microondas (0 - 400 W a 2,45 GHz) se hicieron así usando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con viales Biotage microwave EXP (0,2 - 20 ml) y septos y tapones. Los niveles de irradiación utilizados (es decir, altos, normales, bajos) en base a disolvente y carga iónica se basaron en las especificaciones del vendedor. El enfriamiento a temperaturas por debajo de -70 °C se realizó usando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y sulfato de sodio usados como agentes secantes fueron de calidad anhidra, y se usaron de manera intercambiable. Donde se describe que los disolventes se retiraron "a vacío" o "a presión reducida" se hizo así por evaporación rotatoria.

La cromatografía preparativa en gel de sílice de fase normal se llevó a cabo usando un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con RediSep o cartuchos de gel de sílice ISCO Gold (4 g-330 g), o bien un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g - 3-00g), o bien un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10 g - 100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se realizó usando una columna YMC-pack (ODS-A 75x30mm) como fase sólida, a menos que se indique lo contrario. Se utilizó una fase móvil de 25 ml/min A (acetonitrilo-0,1% TFA) : B (agua-0,1% TFA), 10-80% de gradiente A (10 min) con detección UV a 214 nm, a menos que se indique lo contrario.

Se operó con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple A PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) usando ionización por electropulverización en el modo de detección de ión positivo. El gas nebulizador se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, EE.UU.) y se suministró a 448,2 kPa (65

psi) y el gas cortina fue nitrógeno de alta pureza suministrado por un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 344,7 kPa (50 psi). El voltaje aplicado a la aguja de electropulverización fue 4,8 kV. El orificio se ajustó a 25 V y el espectrómetro de masas barrió a una velocidad de 0,5 barridos/s usando una masa de paso de 0,2 uma y recogiendo datos de perfiles.

5 Método A, LCMS. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando un automuestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringuilla de 10 μ L Hamilton que realizó la inyección en una válvula de inyección de 10 orificios Valco. La bomba de HPLC fue una Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) que se hizo funcionar a 0,3 ml/min y un gradiente lineal 4,5% A a 90% B en 3,2 min con una espera de 0,4 min. La fase móvil estuvo compuesta de 100% (H₂O TFA al 0,02%) en un recipiente A y 100% (CH₃CN TFA al 0,018%) en un recipiente B. La fase estacionaria fue Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna fueron 1 mm x 40 mm. La detección fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

10 Método B, LCMS. Alternativamente, se usó un sistema de HPLC analítico Agilent 1100 con LC/MS y se hizo funcionar a 1 ml/min y con un gradiente lineal de disolvente A al 5% a disolvente B al 100% en 2,2 min con una espera de 0,4 min. La fase móvil estuvo compuesta de 100% (H₂O TFA al 0,02%) en el recipiente A y 100% (CH₃CN TFA al 0,018%) en el recipiente B. La fase estacionaria fue Zobax (C8) con un tamaño de partícula de 3,5 μ m, y las dimensiones de la columna fueron 2,1 mm x 50 mm. La detección fue por UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y MS.

15 Método C, LCMS. Alternativamente, se usó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 x 4,6 mm, 5 μ m). La HPLC se hizo en un sistema UPLC serie Agilent-1200 equipado con columna Zorbax SB-C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 μ m) eluyendo con CH₃CN: tampón acetato de amonio. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

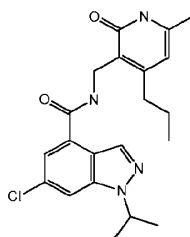
20 Los espectros de ¹H-RMN se tomaron mediante el uso de DMSO deuterado (a menos que se indique de otra manera) y se registraron a 400 MHz mediante el uso de un instrumento Bruker AVANCE de 400 MHz, con ACD Spect manager v. 10 usado para el reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, sxt = sexteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, etc., y br indica una señal ancha.

25 HPLC analítica: Los productos se analizaron mediante el sistema de cromatografía preparativa Agilent 1100, con una columna de 4,5 x 75 mm Zorbax XDB C18 (3,5 m) a 2 ml/min con un gradiente de 4 min de CH₃CN al 5% (ácido fórmico al 0,1%) a CH₃CN al 95% (ácido fórmico al 0,1%) en H₂O (ácido fórmico al 0,1%) y una espera de 1 min.

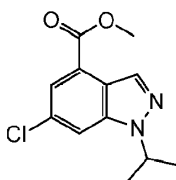
30 1. Parte experimental

Ejemplo 1

6-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



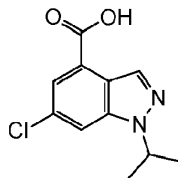
a) 6-Cloro-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



35 Se disolvió 6-cloro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,410 g, 1,947 mmol) en DMF (10 mL) y se colocó en un baño de hielo y se agitó durante 15 min. Se añadió hidruro sódico (0,101 g, 2,53 mmol), el contenido se agitó durante 15 min., y después se añadió 2-yodopropano (0,389 mL, 3,89 mmol). El contenido se agitó con calentamiento a TA. Después de agitar a TA durante 2 h, se añadió una cucharada de carbonato sódico y después 0,4 mL de yoduro de metilo. Después de agitar a TA durante 1 h más, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl saturado y después se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 3-20% de acetato de etilo en hexanos). El compuesto del título fue

el menos polar de los dos productos separados de la cromatografía, y se recogió en forma de 0,22 g (45% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,45 - 1,52 (m, 6 H), 3,93 - 3,99 (m, 3 H), 5,11 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

b) Ácido 6-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxílico

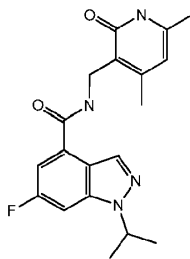


5 Se disolvió 6-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (0,22 g, 0,871 mmol) en metanol (6 mL) y THF (1 mL), seguido de la adición de NaOH (1,451 mL, 4,35 mmol) a través de una jeringa. El contenido se agitó a TA durante 3 h. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío, el contenido se diluyó con agua, y después se acidificó lentamente hasta pH 4-5 mediante la adición de HCl 1 M (se produjo la precipitación de un sólido). El contenido se extrajo después con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido recogido se secó a alto vacío durante 2 h, y se recogió en forma de 0,19 g (90%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,47 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H) 5,09 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H), 13,54 (s. ancho, 1 H).

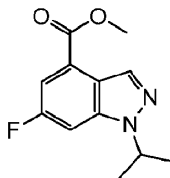
15 c) Se añadió ácido 6-cloro-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (0,10 g, 0,419 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona (0,109 g, 0,503 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,080 g, 0,587 mmol), y después EDC (0,112 g, 0,587 mmol) a DMSO (4,0 mL). Se añadió *N*-metilmorfolina (0,184 mL, 1,676 mmol) rápidamente a través de una jeringa. El contenido se agitó a TA durante la noche. Se añadió más HOAT y EDC, y el contenido se agitó durante otras 6 h. El contenido se vertió lentamente en 45 mL de agua helada, en la que se produjo la precipitación de un sólido. El contenido se agitó durante 10 min., y después se dejó reposar durante otros 10 min. El contenido se filtró, y el sólido recogido se lavó con aprox. 5 mL de agua. El sólido se secó al aire durante 15 min. y después se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 24 h. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (0,160 g, 93 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,89 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H) 1,42 - 1,58 (m, 8 H) 2,14 (s, 3 H) 2,52 - 2,58 (m, 1 H) 4,36 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H) 5,04 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 7,59 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,61 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 11,54 (s, 1 H); MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400,9.

25 Ejemplo 2

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fluoro-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida

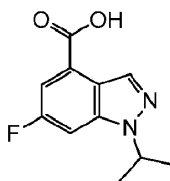


a) 6-Fluoro-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo



30 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 1 (etapa a) a partir de 6-fluoro-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,58 mmol), hidruro sódico (0,129 g, 3,22 mmol), y 2-yodopropano (0,386 mL, 3,86 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido amarillo (0,32 g, 52 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,48 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H) 3,96 (s, 3 H) 5,04 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=9,60, 2,27$ Hz, 1 H) 8,03 (dt, $J=8,46, 1,20$ Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H).

35 b) Ácido 6-fluoro-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxílico

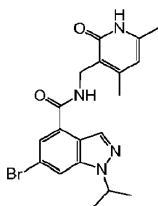


El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 1 (etapa b) a partir de 6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,31 g, 1,312 mmol) y NaOH (1,750 mL, 5,25 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido amarillo (0,27 g, 89%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (d, *J*=6,57 Hz, 6 H), 5,03 (quin, *J*=6,63 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J*=9,60, 2,27 Hz, 1 H), 7,97 (dd, *J*=9,35, 1,26 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 13,51 (s. ancho, 1 H)

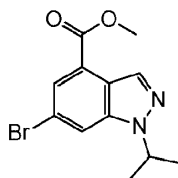
El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 1 (etapa c) a partir de ácido 6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (0,085 g, 0,383 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (0,108 g, 0,574 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,078 g, 0,574 mmol), EDC (0,110 g, 0,574 mmol), y N-metilmorfolina (0,210 mL, 1,913 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (117 mg, 82 %) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 - 1,50 (m, 6 H) 2,09 - 2,17 (m, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 4,34 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H) 4,98 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H) 7,46 (dd, *J*=9,98, 2,15 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J*=9,60, 1,26 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,56 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 11,53 (s. ancho, 1 H); MS(ES) [M+H]⁺ 357,2

Ejemplo 3

6-Bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida

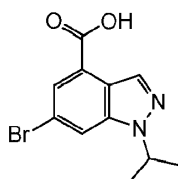


a) 6-Bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



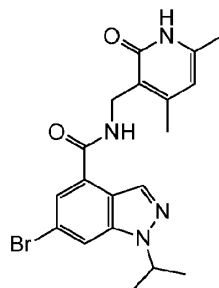
A una disolución enfriada (0 °C) de 6-bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (1,25 g, 4,90 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se le añadió hidruro sódico (0,216 g, 5,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, después se añadió 2-bromopropano (0,920 mL, 9,80 mmol) y la reacción se dejó calentar a TA. La reacción se mantuvo a TA durante la noche. El contenido se concentró hasta alrededor de 1/2 volumen, y después se vertió en NH₄Cl saturado (200 mL) con agitación. El contenido se extrajo con éter (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar un residuo naranja (1,55 g en bruto). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5-25% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,60 g, 40 % de rendimiento) y 6-bromo-2-(1-metiletil)-2H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,65 g, 43 % de rendimiento). Ambos productos se aislaron y el 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo se llevó a la siguiente etapa. Datos para el isómero 1-alkilado: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,48 (s, 1 H) 8,02 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 4,83 (dt, *J*=13,33, 6,60 Hz, 1 H) 4,04 (s, 3 H) 1,63 (s, 3 H) 1,61 (s, 3 H); LC-MS(ES) [M+H]⁺ 297,5/299,5. Datos para el isómero 2-alkilado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,80 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 1,57 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H); LC-MS(ES) [M+H]⁺ 297,5/299,5.

b) ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico



A una disolución de 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato (0,58 g, 1,952 mmol en metanol (12 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió NaOH 3 N (3,25 mL, 9,76 mmol) a través de una jeringa y se agitó durante 3 h a TA. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y después se diluyó con agua y se acidificó lentamente con HCl 1 N hasta pH 4-5. El contenido se extrajo con un 20% de THF/EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (0,52 g, 94 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,54 (s, 1 H) 8,36 - 8,43 (m, 2 H) 7,82 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 5,11 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 1,48 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H); LC-MS(ES) [M+H]⁺ 283,4/285,2

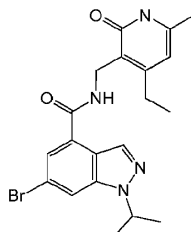
c) 6-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida



A una mezcla de ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (0,52 g, 1,837 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (0,485 g, 2,57 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,375 g, 2,76 mmol) y EDC (0,528 g, 2,76 mmol) en sulfóxido de dimetilo (15 mL) se le añadió N-metilmorfolina (0,606 mL, 5,51 mmol) a través de una jeringa. La reacción se agitó a TA durante 48 h. El contenido se diluyó lentamente en 200 mL de agua, se agitó durante 10 min, después se dejó reposar durante 20 min. La suspensión se filtró. El sólido recogido se lavó con alrededor de 50 mL de agua, se filtró, se secó al aire durante 15 min y después se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,67 g, 85 %), que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (d, *J*=6,57 Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 4,33 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H) 5,05 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,62 (t, *J*=4,67 Hz, 1 H) 11,54 (s, 1 H). MS(ES) [M+H]⁺ 417,1.

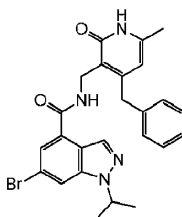
20 Ejemplo 4

6-bromo-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida



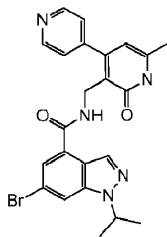
En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (400 mg, 1,41 mmol) y 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-2(1H)-piridinona.HCl (401 mg, 1,98 mmol) en DMSO (15 mL). Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (308 mg, 2,26 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió N-metilmorfolina (0,64 mL, 5,79 mmol) y EDC (433 mg, 2,26 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se vertió en 10 mL de agua helada y precipitó un sólido. Se añadió K₂CO₃ al 10% para ajustar el pH~8-9 y el contenido se agitó durante 10 min, y después se dejó reposar durante otros 10 min. El sólido se filtró y se secó al aire. Se añadió DMF junto con agua, y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió DCM y el contenido se purificó mediante cromatografía con SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se suspendió en EtOAc junto con cierta cantidad de hexanos. El sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (504 mg, 82%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,63 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,70 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 5,06 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 2,52 - 2,58 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,10 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H); LC-MS (ES) *m/z* = 431,0/433,0

Ejemplo 5

6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

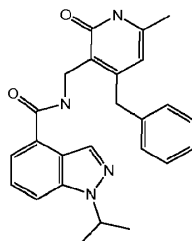
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 4 a partir de ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (100 mg, 0,353 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1*H*)-piridinona (129 mg, 0,565 mmol), en el que el tiempo de agitación para la reacción fue 12 h. El producto se recogió en forma de un sólido blanco (130 mg, 71%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,61 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 6H), 5,81 (s, 1H), 5,04 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,45 (d, 6H); MS(ES) [M+H]⁺ 495,0.

10 Ejemplo 6

6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[[6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-il]metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

15 A un vial de reacción se le añadió ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (90 mg, 0,318 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1*H*)-ona (103 mg, 0,477 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (64,9 mg, 0,477 mmol), EDC (91 mg, 0,477 mmol) y DMSO (10 mL) seguido de *N*-metilmorfolina (0,140 mL, 1,272 mmol) en una porción. El contenido de la reacción se agitó a TA durante 12 hr, tras cuyo tiempo se añadieron 20 mg adicionales de amina, EDC, y HOAt. Después de agitar durante 2 h más, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL), se agitó durante 20 min, se dejó reposar durante 10 min, y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua (10 mL), y después se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-90% de acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA). Las fracciones de
20 producto se trataron con NaHCO₃ (ac. sat.), se extrajo con EtOAc, y se evaporó del agua para proporcionar el producto final en forma de un sólido blanco (69 mg, 43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,95 (s, 1H), 8,63-8,65 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (d, 6H); MS(ES) [M+H]⁺ 481,8.

Ejemplo 7

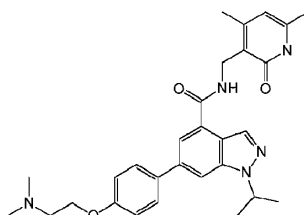
25 1-(1-metiletil)-*N*-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

30 En un matraz de fondo redondo de 50 mL seco se colocó un 10% de Pd/C (0,020 g, 9,63 μmol), seguido de desgasificación con N₂. Se añadieron alrededor de 5 mL de EtOH y después se añadió 6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,095 g, 0,193 mmol) y etanol (5 mL) y THF (1 mL). A continuación se añadió trietilamina (0,081 mL, 0,578 mmol) a través de una jeringa. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 6 h. La mezcla se purgó con nitrógeno y después se diluyó con DCM (10 mL) y una cantidad pequeña de Celite. Después de agitar durante 10 min, el contenido se filtró a través de Celite de grado analítico y se lavó con un 10% de MeOH/DCM, EtOH, y después DCM. El filtrado se concentró a vacío y se secó a alto vacío durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de
35 sílice (eluyente: gradiente del 5-50% de metanol al 10% en diclorometano y diclorometano). El producto final se

concentró a partir de MTBE y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 18 h. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (0,75 g, 92 % de rendimiento); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 (d, *J*=6,57 Hz, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,43 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H) 5,03 (quin, *J*=6,63 Hz, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 7,15 - 7,31 (m, 5 H) 7,39 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,50 (t, *J*=5,05 Hz, 1 H) 11,61 (s, 1 H); MS(ES) [M+H]⁺ 415,0.

Ejemplo 8

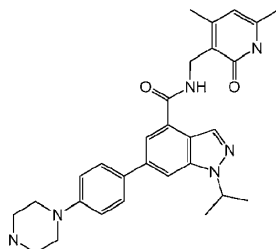
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida



- 10 Se agitó 6-bromo-N-(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida (80 mg, 0,19 mmol), N,N-dimetil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etanamina (84 mg, 0,29 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,8 mg, 0,009 mmol) en dioxano/agua (3 ml:1 ml) durante 10 min bajo nitrógeno. Se añadió bicarbonato sódico (48,3 mg, 0,58 mmol), y la mezcla insoluble se irradió en un microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se evaporó, se disolvió en DCM/MeOH (1:1), y se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH; gradiente 0 a 80:20:2 en DCM). El producto aislado se disolvió en DMSO/MeOH caliente y se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa (gradiente del 25-80% de MeCN en agua con 0,1% de TFA). Se evaporó la mayoría del disolvente de las fracciones de producto combinadas, y se añadió sol. sat. de NaHCO₃, el sólido que precipitó se filtró, se secó al aire durante 15 min, y se secó en un horno de vacío durante la noche. El producto se recogió en forma de un sólido blanco (56 mg, 56%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s. ancho, 1 H) 8,64 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,81 - 7,84 (m, 2 H). LC-MS (ES) m/z = 528,1 [M+H]⁺

Ejemplo 9

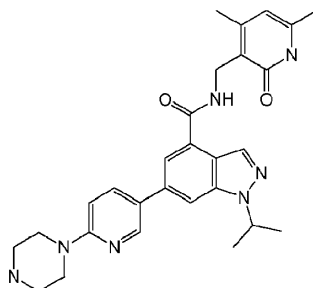
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[4-(1-piperazinil)fenil]-1H-indazol-4-carboxamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (80 mg, 0,192 mmol) y ácido [4-(1-piperazinil)fenil]borónico (59 mg, 0,288 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (34 mg, 35%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s. ancho, 1 H) 8,66 (s. ancho, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,73 - 7,76 (m, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 5,14 (dt, *J*=13,33, 6,60 Hz, 1 H) 4,39 (s. ancho, 1 H) 4,38 (s. ancho, 1 H) 3,38 - 3,52 (m, 4 H) 3,09 - 3,14 (m, 1 H) 3,00 - 3,09 (m, 3 H) 2,81 - 2,90 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H). LC-MS (ES) m/z = 499,4 [M+H]⁺

Ejemplo 10

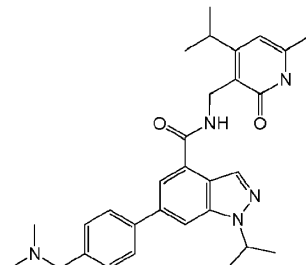
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-metil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,216 mmol) y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (94 mg, 0,324 mmol). El producto obtenido a partir de la purificación mediante HPLC se trató con una disolución saturada de NaHCO₃, y el sólido que precipitó se filtró. El producto se evaporó a partir de MeOH, se trituró a partir de éter y después CH₃CN. Después de secar en un horno de vacío durante la noche, el producto final se recogió en forma de un sólido blanco (87 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s. ancho, 1 H) 8,59 - 8,67 (m, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,02 - 8,09 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 6,94 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,14 (dt, *J*=13,07, 6,47 Hz, 1 H) 4,39 (s. ancho, 1 H) 4,38 (s. ancho, 1 H) 3,41 - 3,47 (m, 4 H) 3,17 (s, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 500,4 [M+H]⁺ Nota: algunos protones de piperinzilo ocultos bajo el pico de agua.

15 Ejemplo 11

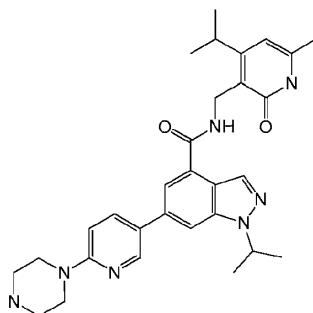
6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,202 mmol) y dimetil{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil}amina (90 mg, 0,303 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (54 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,48 (s. ancho, 1 H) 8,69 (s. ancho, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 5,17 (dt, *J*=13,14, 6,57 Hz, 1 H) 4,47 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 3,24 (dt, *J*=13,71, 6,92 Hz, 1 H) 2,17 (s, 6 H) 2,15 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,11 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 500,1 [M+H]⁺

25 Ejemplo 12

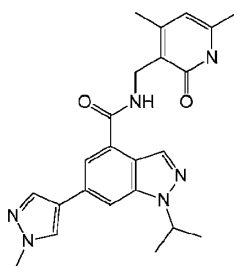
1-isopropil-*N*-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,2 mmol), {1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (88 mg, 0,3 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,95 mg, 0,006 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (50,9 mg, 0,61 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. Después de enfriar, se filtró cualquier sólido que hubiera precipitado. Se añadió DCM/MeOH (1:1), el contenido se preabsorbió en gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se purificó después adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (15% a 80% de CH₃CN en agua con un 0,1% de TFA), lo que proporcionó el producto en forma de una sal de TFA. Se evaporó el CH₃CN y se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico a la capa acuosa seguido de DCM/isopropanol (70:30). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM/isopropanol (70:30). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se añadió DMF junto con agua, y después de reposar durante la noche, se filtró el sólido que precipitó. Se añadió EtOAc junto con hexanos, el contenido se sometió a sonicación, y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (29,5 mg, 26%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, ancho, 1 H) 8,59 - 8,68 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,00 - 8,12 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 6,92 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 5,13 (quin, *J*=6,63 Hz, 1 H) 4,47 (s, ancho, 1 H) 4,46 (s, ancho, 1 H) 3,42 - 3,56 (m, 4 H) 3,20 - 3,27 (m, 1 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,16 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,11 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 528,1 [M+H]⁺

20 Ejemplo 13

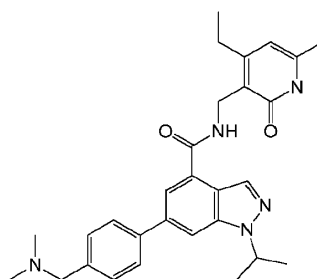
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (110 mg, 0,26 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (82 mg, 0,4 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,8 mg, 0,013 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (66,4 mg, 0,79 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, se añadió DCM/MeOH (1:1), y el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se suspendió en EtOAc junto con hexanos, se sometió a sonicación, y se filtró el sólido que precipitó. Se añadió acetonitrilo, se filtró el sólido que precipitó, y se lavó adicionalmente con acetonitrilo/éter (2:8) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (84 mg, 76 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,48 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,81 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 5,06 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H); LC-MS (ES) *m/z* = 419,0

35 Ejemplo 14

6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida

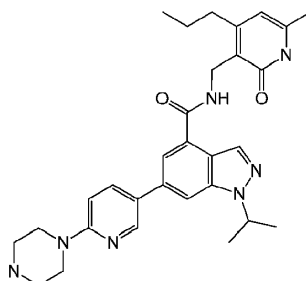


40 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,21 mmol), dimetil[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]amina.HCl (93 mg, 0,31 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂

(8,52 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (52,6 mg, 0,63 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, se añadió DCM/MeOH (1:1), y el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (15% al 80% de CH₃CN en agua con un 0,1% de TFA), lo que proporcionó la sal de TFA. Se evaporó el CH₃CN, y se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico a la capa acuosa junto con EtOAc. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, DCM y DCM/isopropanol (8:2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido se trituró en éter y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (40 mg, 38%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,67 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 5,17 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,43 (s, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 3,44 (s, 2 H) 2,57 (q, *J*=7,58 Hz, 2 H) 2,17 (s, 6 H) 2,14 (s, 3H), 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,10 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H); LC-MS (ES) *m/z* = 486,3 [M+H]⁺

Ejemplo 15

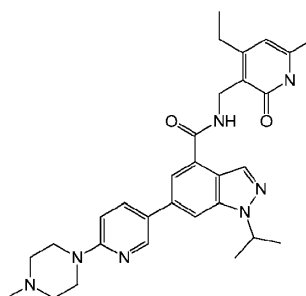
1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,202 mmol) y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (88 mg, 0,303 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido blanco (91 mg, 83%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s. ancho, 1 H) 8,65 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 8,61 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,03 - 8,07 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 6,92 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,14 (quin, *J*=6,63 Hz, 1 H) 4,42 (s. ancho, 1 H) 4,41 (s. ancho, 1 H) 3,45 - 3,51 (m, 4 H) 2,75 - 2,84 (m, 4 H) 2,54 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,51 - 1,58 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 0,88 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 528,0 [M+H]⁺

Ejemplo 16

N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

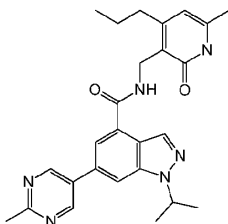


En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,21 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (95 mg, 0,31 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,52 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (52,6 mg, 0,63 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, se añadió DCM/MeOH (1:1), y el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (15% al 80% de CH₃CN en agua con un 0,1% de TFA), lo que proporcionó la sal de TFA. Se evaporó el CH₃CN, y se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico a la capa acuosa junto con EtOAc. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, DCM y DCM/isopropanol (8:2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Se añadió EtOAc junto con hexanos, y el contenido se sometió a sonicación y después se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (84 mg, 76%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,54 (s. ancho, 1 H) 8,65 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 8,62 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,04 - 8,08 (m, 2 H) 7,82 - 7,85 (m, 1 H) 6,97 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 5,14 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 4,42 (s, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 3,52-3,59 (m, 4 H) 2,56 (q, $J=7,58$ Hz, 2 H) 2,39 - 2,44 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,10 (t, $J=7,58$ Hz, 3 H); LC-MS (ES) m/z = 486,3

Ejemplo 17

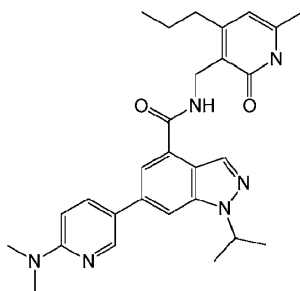
1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (64,2 mg, 0,29 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,2 mg, 0,011 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (56,6 mg, 0,67 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, se añadió DCM/MeOH (1:1), y el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/ NH_4OH). El producto recogido se suspendió en acetonitrilo junto con unas cuantas gotas de EtOH y hexanos. El contenido se sometió a sonicación, y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (44 mg, 42%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,55 (s, 1 H) 9,21 (s, 2 H) 8,63 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,94 - 7,96 (m, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,17 (quin, $J=6,63$ Hz, 1 H) 4,43 (s. ancho, 1 H) 4,42 (s. ancho, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,49 - 1,55 (m, 8 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H); LC-MS (ES) m/z = 459,2

Ejemplo 18

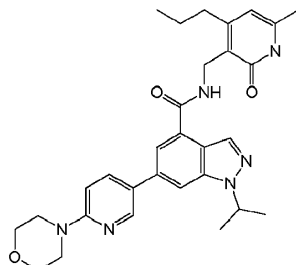
6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 13 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridinil]borónico (49 mg, 0,292 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido blanco (49 mg, 44%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,55 (s, 1 H) 8,57 - 8,65 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,01 - 8,06 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 6,76 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,13 (dt, $J=13,14, 6,57$ Hz, 1 H) 4,42 (s. ancho, 1 H) 4,41 (s. ancho, 1 H) 3,09 (s, 6 H) 2,54 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,51 - 1,58 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). LC-MS (ES) m/z = 487,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 19

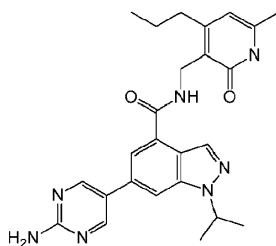
1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y ácido [6-(4-morfolinil)-3-piridinil]borónico (70 mg, 0,337 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido blanco (98 mg, 81%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,46 (s. ancho, 1 H) 8,68 (d, *J*=2,53 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,07 - 8,12 (m, 2 H) 7,84 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 6,98 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,14 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,42 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 3,71 - 3,76 (m, 4 H) 3,50 - 3,56 (m, 4 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 1,51 - 1,58 (m, 2 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 0,88 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 529,0 [M+H]⁺

Ejemplo 20

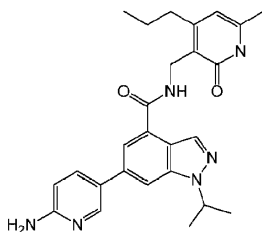
6-(2-amino-5-pirimidinil)-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 75 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-pirimidinamina (75 mg, 0,337 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido blanco (87 mg, 82%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,78 (s, 2 H) 8,59 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 6,87 (s, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 5,14 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,42 (s, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 1,51 - 1,58 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 0,88 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 460,7

Ejemplo 21

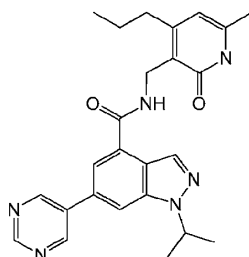
6-(6-amino-3-piridinil)-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 75 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinamina (75 mg, 0,337 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido blanco (60 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,55 (s, 1 H) 8,61 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,90 (dd, *J*=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 6,55 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 6,10 - 6,17 (m, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 5,13 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,42 (s. ancho, 1 H) 4,41 (s. ancho, 1 H) 2,52-2,56 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 1,51 - 1,57 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 0,88 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 459,2

Ejemplo 22

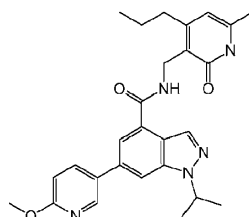
1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(5-pirimidinil)-1H-indazol-4-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 75 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y ácido 5-pirimidinilborónico (42 mg, 0,337 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido blanco (77 mg, 75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,55 (s, 1 H) 9,35 (s, 2 H) 9,21 - 9,26 (m, 1 H) 8,63 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,99 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,18 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,44 (s, 1 H) 4,42 (s, 1 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 - 1,56 (m, 4 H) 1,48 - 1,52 (m, 4 H) 0,88 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 445,2

Ejemplo 23

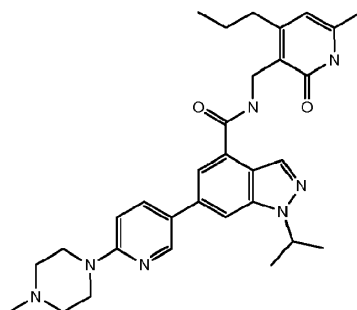
1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 75 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y ácido [6-(metiloxi)-3-piridinil]borónico (52 mg, 0,337 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido blanco (72 mg, 67%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,55 (s. ancho, 1 H) 8,68 (s. ancho, 1 H) 8,62 (s. ancho, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,21 (s. ancho, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 6,97 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,09 - 5,21 (m, 1 H) 4,37 - 4,48 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 2,54 (s. ancho, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,55 (m, 2H) 1,51 (s. ancho, 3 H) 1,50 (s. ancho, 3 H) 0,88 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 474,0

Ejemplo 24

1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



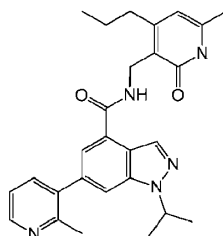
25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,202 mmol) y 1-metil [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (92 mg, 0,303 mmol). El producto final se recogió en forma de un sólido marrón claro (54 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s. ancho, 1 H) 8,65 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,61 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,04 - 8,08 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 6,96 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,14 (quin, *J*=6,57 Hz, 1H) 4,42 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 3,53-3,59

30

(m, 4 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,40 - 2,45 (m, 4 H) 2,23 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,51 - 1,58 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). LC-MS (ES) $m/z = 542,2$ $[M+H]^+$

Ejemplo 25

1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida



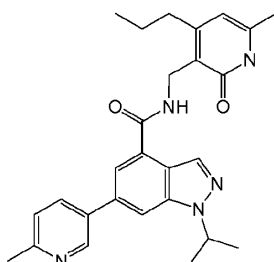
5

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y ácido (2-metil-3-piridinil)borónico (46 mg, 0,337 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (68 mg, 66%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,44 (s. ancho, 1 H) 8,57 (s. ancho, 1H) 8,50 (dd, $J=4,93, 1,64$ Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,73 (dd, $J=7,71, 1,64$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 7,34 (dd, $J=7,33, 4,80$ Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 5,10 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,50 - 1,58 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). LC-MS (ES) $m/z = 458,3$ $[M+H]^+$

10

Ejemplo 26

1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida



15

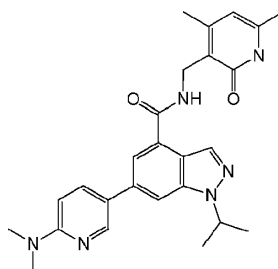
El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,225 mmol) y ácido (6-metil-3-piridinil)borónico (46 mg, 0,337 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (99 mg, 94%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,47 (s. ancho, 1 H) 8,96 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,67 (s. ancho, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,17 (dd, $J=8,08, 2,53$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,39 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,18 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 4,43 (s. ancho, 1 H) 4,42 (s. ancho, 1 H) 2,52 - 2,58 (m, 5 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 - 1,58 (m, 2 H) 1,52 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). LC-MS (ES) $m/z = 458,3$ $[M+H]^+$

20

Ejemplo 27

6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida

25



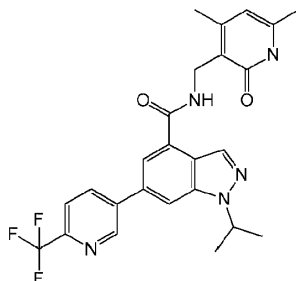
30

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (110 mg, 0,264 mmol) y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridinil]borónico (66 mg, 0,395 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (33 mg, 27%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 8,60 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,02 - 8,06 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 6,77 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,13 (dt, $J=13,14, 6,57$ Hz, 1 H) 4,39 (s,

ancho, 1 H) 4,38 (s. ancho, 1 H) 3,09 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) LC-MS (ES) m/z = 459,2 [M+H]⁺

Ejemplo 28

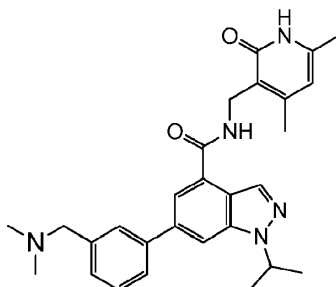
5 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (110 mg, 0,264 mmol) y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridinil]borónico (75 mg, 0,395 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido (75 mg, 57%).
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,66 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,58 (dd, *J*=8,08, 2,02 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,07 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,98 - 8,01 (m, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 5,20 (dt, *J*=13,14, 6,57 Hz, 1 H) 4,41 (s. ancho, 1 H) 4,40 (s. ancho, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H).
 LC-MS (ES) m/z = 484,1 [M+H]⁺

Ejemplo 29

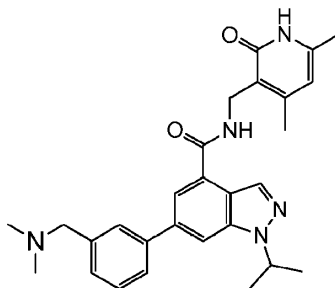
15 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 12 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-metil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,240 mmol) y dimetil{[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil}amina (93 mg, 0,312 mmol). El producto obtenido de la purificación mediante HPLC se trató con una disolución saturada de NaHCO₃, se filtró el sólido que precipitó, y se secó al aire durante 15 min. El producto se trituró después primero a partir de EtOAc (que contenía EtOH) y después hexanos. El sólido se concentró después a partir de MeOH, y se trituró con éter, y después se secó en un horno de vacío durante la noche. El producto se recogió en forma de un sólido blanco (56 mg, 56%).
 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 8,66 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H) 7,46 (t, *J*=7,96 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,19 (quin, *J*=6,63 Hz, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 3,49 (s, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,19 (s, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H); LC-MS (ES) m/z = 472,2 [M+H]⁺

Ejemplo 30

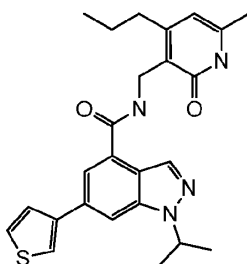
6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 12 a partir de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-metil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,240 mmol) y dimetil[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-3-il)fenil]metil]amina (93 mg, 0,312 mmol). El producto obtenido de la purificación mediante HPLC se trató con una disolución saturada de NaHCO₃, se filtró el sólido que precipitó, y se secó al aire durante 15 min. El producto se trituró después primero a partir de EtOAc y después hexanos. El sólido se lavó con acetonitrilo, se filtró, y después se secó en un horno de vacío durante la noche. El producto se recogió en forma de un sólido blanco (80 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s, ancho, 1 H) 8,65 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,87 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,12 - 5,21 (m, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 3,44 (s, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,17 (s, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H). LC-MS (ES) *m/z* = 472,2 [M+H]⁺ 472,2

15 Ejemplo 31

N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

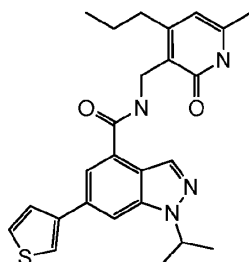


- 20 A una disolución agitada de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida (0,2 g, 0,44 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,113 g, 0,53 mmol) seguido de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,06 g, 0,08 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió carbonato sódico (0,119 g, 0,940 mmol) disuelto en agua (2 mL) y el contenido se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con una disolución de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (75 mg, 38 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,883 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,491-1,550 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 2,501 (s, 2H), 4,419 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 5,130 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,912 (s, 1H), 7,691 (s, 1H), 7,766 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,930 (s, 1H), 8,041 (s, 1H), 8,171 (s, 1H), 8,353 (s, 1H), 8,563 (s, 1H), 11,530 (s, 1H). LCMS (ES+) *m/z*: 449,09.

30

Ejemplo 32

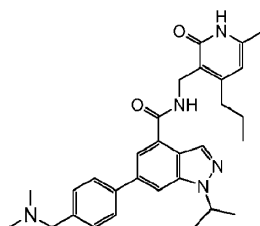
1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida (0,2 g, 0,44 mmol) y 2-(furano-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,1 g, 0,51 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 31. El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino (55 mg, 25,7 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,896 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,483-1,576 (m, 8H), 2,138 (s, 3H), 2,533 (s, 2H), 4,408 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 5,076-5,140 (m, 1H), 5,915 (s, 1H), 6,656 (s, 1H), 7,105 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,814 (s, 1H), 7,909 (s, 1H), 8,092 (s, 1H), 8,340 (s, 1H), 8,573 (s, 1H), 11,540 (s, 1H). LCMS (ES+) m/z: 433,1

Ejemplo 33

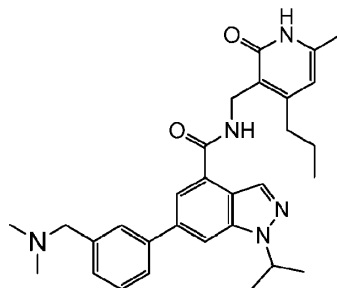
sal de hidrocloreto de 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



15 En un tubo de presión de vidrio se añadió 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (200 mg, 0,449 mmol), hidrocloreto de éster pinacolínico de ácido 4-(N,N-dimetilaminometil)fenilborónico (170 mg, 0,571 mmol), fosfato potásico (300 mg, 1,413 mmol), dioxano (12 mL) y agua (3 mL). La suspensión se agitó y se purgó con N₂, y después se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (50 mg, 0,061 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 110 °C durante 4 hr. La mezcla de reacción negra oscura se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 al 70%, 20% (5% de NH₄OH en MeOH) / CH₂Cl₂) en CH₂Cl₂). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido negro-marrón muy oscuro. El sólido se resuspendió en CH₂Cl₂ y se trató con Silicycle Si-Thiol (2 g, 1,46 mMol/g). Después de agitar durante 30 minutos en un rotavapor (sin vacío), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con CH₂Cl₂, y se evaporó hasta sequedad. El sólido de color amarillo claro se resuspendió en un volumen pequeño de MeOH y se trató con HCl 6 N (200 µL) y se volvió a evaporar hasta sequedad. El residuo se disolvió en un volumen pequeño de MeOH, se precipitó con Et₂O, se trituró, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el producto, la sal de hidrocloreto de 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida, en forma de un sólido marrón claro (205 mg, 85 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,60 (s, ancho, 1 H), 10,81 (s, ancho, 1 H), 8,69 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 5,18 (dt, J = 6,7, 13,2 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 4,34 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 2,72 (d, J = 5,1 Hz, 6 H), 2,58 - 2,52 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,59 - 1,52 (m, 2 H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); LC-MS(ES)⁺ m/e 500,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

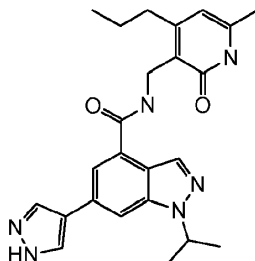
sal de hidrocloreto de 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



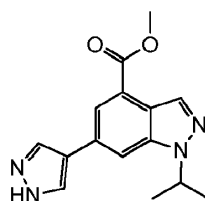
- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 33 mediante el uso de 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (200 mg, 0,449 mmol), hidrocloreto del éster pinacolínico de ácido 3-(N,N dimetilaminometil)fenilborónico (170 mg, 0,571 mmol), fosfato potásico (300 mg, 1,413 mmol), dioxano (12 mL), agua (3 mL), y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (50 mg, 0,061 mmol). El producto se obtuvo en forma de un sólido marrón claro (204 mg, 85 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,67 (s, ancho, 1 H), 10,97 (s, ancho, 1 H), 8,68 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,00-7,94 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,53 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,18 (dt, J = 6,6, 13,3 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,38 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,74 (d, J = 4,8 Hz, 6 H), 2,61 - 2,52 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,59 - 1,52 (m, 2 H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); LC-MS(ES)⁺ m/e 500,2 [M+H]⁺.
- 10

Ejemplo 35

- 15 N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida

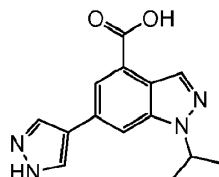


a) 1-Isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



- 20 A una disolución agitada de 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo, 1 (0,8 g, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,576 g, 2,97 mmol) y NaHCO₃ (0,567 g, 6,75 mmol) disuelto en agua (8 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón durante 30 min. A la mezcla resultante se le añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,110 g, 0,135 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 800 mg del producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5% de MeOH/DCM) hasta el compuesto del título en forma de un líquido pálido (375 mg, 47%). LCMS (ES⁻) m/z = 283,11.
- 25

b) ácido 1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxílico



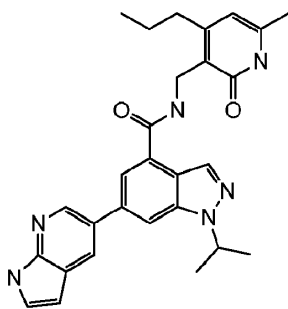
5 A una disolución agitada de 1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (750 mg, 2,64 mmol) en THF:H₂O (30 mL) se le añadió LiOH·H₂O (330 mg, 7,85 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 80 °C durante 8 h. El THF se eliminó mediante destilación a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con un 10% de HCl (hasta pH ~5) a 0 °C. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título, ácido 1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxílico, en forma de un sólido blanquecino (540 mg, 76%). LCMS (ES+) m/z = 271,09.

c) N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida

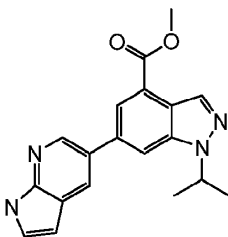
10 A una disolución agitada de N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida (550 mg, 2,037 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió EDC·HCl (466 mg, 2,44 mmol), HOBT (374 mg, 2,44 mmol) y DIPEA (1,8 mL, 10,18 mmol), y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla resultante se le añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (338 mg, 2,037 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar 200 mg del producto bruto. El producto bruto se diluyó con DCM (5 mL), se filtró, y se secó para proporcionar N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida en forma de un sólido blanquecino (80 mg, 10%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,907-0,871 (t, 3H, J = 14,4 Hz), 1,55-1,48 (m, 8H), 2,134 (s, 3H), 2,555 (s, 2H), 4,417-4,406 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,059 (m, 1H), 5,913 (s, 1H), 7,830 (s, 1H), 8,047 (s, 1H), 8,080 (s, 1H), 8,306 (s, 2H), 8,462 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 13 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z = 433,17.

Ejemplo 36

20 N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida

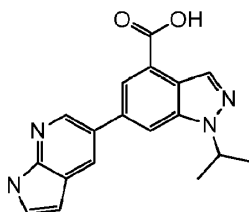


a) 1-Isopropil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



25 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 35 (etapa a) a partir de 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (1 g, 3,36 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,98 g, 4,04 mmol), en el que la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino (600 mg, 53%). LCMS (ES-) m/z: 333,08.

b) ácido 1-isopropil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 35 (etapa b) a partir de 1-isopropil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo 1 (0,6 g, 1,79 mmol) y LiOH·H₂O (0,22 g, 5,37 mmol), en el que la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h. El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino

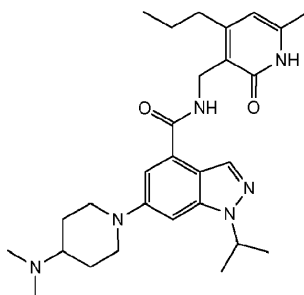
(0,5 g, 87,7%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 1,530 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 5,199-5,265 (m, 1H), 6,552 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,550 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,328 (s, 1H), 8,383 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,401 (s, 1H), 8,671 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 11,77 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z : 321,24.

5 c) N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida

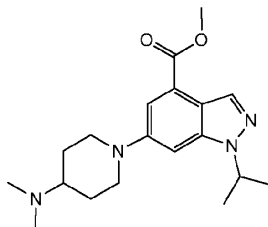
10 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 35 (etapa c) a partir de ácido 1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxílico y 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona (0,28 g, 1,56 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto en forma de un sólido blanquecino (200 mg, 26 %). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 0,886 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,513 (d, J = 6,4 Hz, 8H), 2,131 (s, 3H), 2,552 (s, 2H), 4,431 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,153-5,216 (m, 1H), 5,911 (s, 1H), 6,535 (d, J = 2Hz, 2H), 7,535 (s, 1H), 7,930 (s, 1H), 8,174 (s, 1H), 8,40 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,656 (s, 1H), 8,730 (s, 1H), 11,526 (s ancho, 1H), 11,756 (s ancho, 1H); LC-MS (ES+) m/z : 483,19.

Ejemplo 37

15 6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida



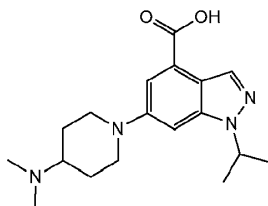
a) 6-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



20 A un tubo de microondas de 10 mL se le añadió 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (200 mg, 0,673 mmol), N,N-dimetil-4-piperidinamina (95 mg, 0,740 mmol), tolueno (3 mL), y carbonato de cesio (329 mg, 1,010 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min haciendo burbujear N_2 . Se añadió BINAP (62,9 mg, 0,101 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30,8 mg, 0,034 mmol). El tubo se selló y la mezcla se calentó a 115 °C con agitación durante 15 h. La mezcla se diluyó con metanol (5 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa para proporcionar 58 mg del producto en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 (d, J = 8,0 Hz, 6 H), 1,54 - 1,61 (m, 2 H), 1,87 - 1,96 (m, 2 H), 2,31 (m, 6H), 2,80-2,83 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,98-5,04 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,17 (s, 1H). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 345,2$

25

b) ácido 6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxílico



30 A una disolución de 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indol-4-carboxilato de metilo (520 mg, 1,676 mmol) en metanol (8 mL) y tetrahidrofurano (3,00 mL) se le añadió hidróxido sódico (2,79 mL, 8,38 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró para eliminar los disolventes orgánicos y se diluyó con agua (5 mL). La disolución acuosa se acidificó hasta ~pH 3 mediante el uso de HCl 1 N y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para proporcionar 480 mg del producto en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ

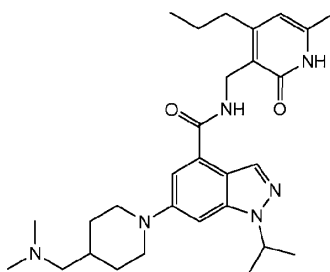
ppm 1,45- 1,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,75 - 1,78 (m, 2 H), 2,10-2,12 (m, 2H), 2,80-2,89 (m, 8H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 2H), 4,97-5,04 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,18 (s, 1H); LCMS (M+H)⁺=296,3

c) 6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida

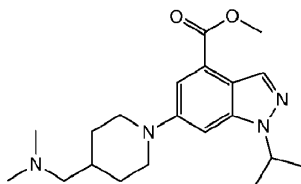
- 5 A una disolución de ácido 6-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (34 mg, 0,103 mmol) en DMSO (1 mL) se le añadió 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (29,0 mg, 0,134 mmol), N-metilmorfolina (0,045 mL, 0,412 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (28,0 mg, 0,206 mmol) y EDC (39,5 mg, 0,206 mmol), y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (34 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,77 - 0,96 (m, 3 H), 1,43 (d, $J = 6,57$ Hz, 6 H), 1,46 - 1,66 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,31 (s, 6H), 2,33 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,65 - 2,84 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 4,38 (m, 2 H), 4,85 - 5,04 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,25 (s. ancho, 1 H), 8,44 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H); LCMS: (M+H)⁺ = 493,2

Ejemplo 38

- 15 6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida

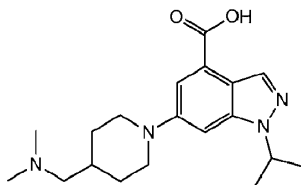


a) 6-(4-((Dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



- 20 A un tubo de microondas de 10 mL se le añadió 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (250 mg, 0,841 mmol), N,N-dimetil-1-(4-piperidinil)metanamina (132 mg, 0,925 mmol), tolueno (3 mL), y carbonato de cesio (411 mg, 1,262 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min haciendo burbujear N₂. Se añadió BINAP (79 mg, 0,126 mmol) y Pd₂(dba)₃ (38,5 mg, 0,042 mmol). El tubo se selló y la mezcla se calentó a 115 °C con agitación durante 15 h. La mezcla se diluyó con metanol (5 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa para proporcionar 35 mg de producto en forma de un sólido blanquecino. LCMS MH⁺ = 359,3

b) ácido 6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxílico



- 30 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito para el ejemplo 37 (etapa b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26-1,29 (m, 2 H), 1,43-1,45 (m, 6 H), 2,27-2,30 (m, 8 H), 2,76-2,78 (m, 2 H), 3,77-3,81 (m, 2 H), 3,97-4,00 (m, 2 H), 4,97-5,03 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H); LCMS: (M+H)⁺ = 345,2

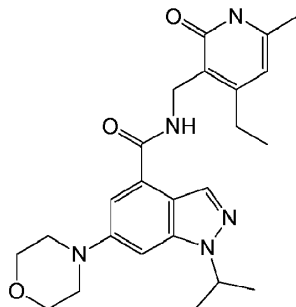
c) 6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó mediante el uso del procedimiento descrito para el ejemplo 37 (etapa c) a partir de ácido 6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxílico y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89 (t, $J = 7,33$ Hz, 3 H), 1,14 - 1,32 (m, 2 H), 1,42 (m, 6 H),

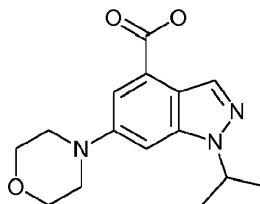
1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,57 - 1,68 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 3 H), 2,03 - 2,21 (m 12 H), 2,63 - 2,79 (m, 2 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,81 (m, 2 H), 4,37 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H), 4,94 (quin, $J = 6,63$ Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,32 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,44 (t, $J = 5,05$ Hz, 2 H) 11,24 - 11,80 (m, 1 H); LCMS: $(M+H)^+ = 507,1$

Ejemplo 39

5 N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-morfolino-1H-indazol-4-carboxamida



a) ácido 1-isopropil-6-morfolino-1H-indazol-4-carboxílico

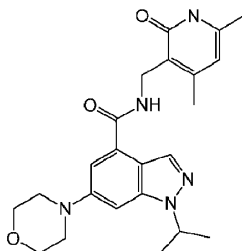


10 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (250 mg, 0,84 mmol), terc-butóxido sódico (178 mg, 1,85 mmol), precatalizador Pd-XPhos (aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]Pd(II); Me-*t*-butiléter) (34,8 mg, 0,042 mmol) y morfolina (81 mg, 0,93 mmol) en dioxano (4 mL). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente se selló y la mezcla se calentó a 98 °C durante 20 horas. El contenido se diluyó con agua y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH~3-4. El contenido se extrajo con EtOAc y DCM/isopropanol (8:2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente de hexanos/EtOAc 0 al 100% de EtOAc). Las fracciones se evaporaron y el sólido se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (115 mg, 46%). LC-MS (ES) $m/z = 290,2$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,13 (s. ancho, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,56 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,29 (m, 1 H) 5,00 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 3,77 - 3,81 (m, 4 H) 3,22 - 3,26 (m, 4 H) 1,46 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H)

25 b) En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1H-indazol-4-carboxílico (55 mg, 0,19 mmol) y 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-2(1H)-piridinona.HCl (57,8 mg, 0,29 mmol) en DMSO (2 mL). Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (44 mg, 0,32 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió N-metilmorfolina (0,088 ml, 0,8 mmol) y EDC (62 mg, 0,32 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (15% al 80% de CH₃CN en agua con 0,1% de TFA), lo que proporcionó la sal de TFA. Se evaporó el CH₃CN, se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico, y se filtró el sólido que precipitó. Se añadió EtOAc junto con hexanos, y el contenido se sometió a sonicación. El sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (47,5 mg, 56%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,46 (s. ancho, 1 H) 8,48 (s. ancho, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 4,95 (dt, $J=13,14, 6,57$ Hz, 1 H) 4,38 (s. ancho, 1 H) 4,37 (s. ancho, 1 H) 3,74 - 3,81 (m, 4 H) 3,20 - 3,25 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,09 (t, $J=7,45$ Hz, 3 H); LC-MS (ES) $m/z = 437,9$

Ejemplo 40

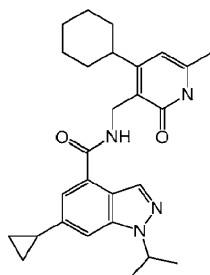
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-morfolino-1H-indazol-4-carboxamida



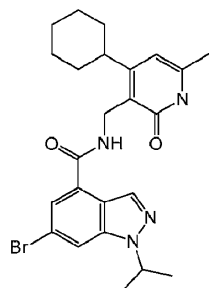
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 39 a partir de ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinil)-1H-indazol-4-carboxílico (55 mg, 0,19 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona.HCl (53,8 mg, 0,29 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino (48 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,44 (s, ancho, 1 H) 8,49 (s, ancho, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,35 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,95 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,36 (s, ancho, 1 H) 4,34 (s, ancho, 1 H) 3,75 - 3,80 (m, 4 H) 3,21 - 3,25 (m, 4 H) 2,20 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H); LC-MS (ES) *m/z* = 423,9

10 Ejemplo 41

N-((4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida



a) 6-bromo-N-((4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida



15 Se agitó ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (237 mg, 0,84 mmol), 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1H)-piridinona-TFA (378 mg, 1,13 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (171 mg, 1,26 mmol) en 10 mL de DMSO durante 10 min bajo nitrógeno. Se añadió N-metilmorfolina (0,37 ml, 3,35 mmol) junto con EDC (241 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron 0,2 eq adicionales de piridinona, HOAt, NMM y EDC y el contenido se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió después en agua helada. Se añadió una disolución del 10% de K₂CO₃ en agua para proporcionar una disolución con un pH ~ 8-9. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y después se dejó reposar a TA durante 30 min. El sólido precipitado se filtró y se secó al aire. El sólido recogido se trató con EtOAc (insoluble) y hexanos, y después se concentró a vacío. Al sólido aislado se le añadió después DMF seguido de calentamiento y sonicación. Se añadió agua, y precipitó un sólido beige. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó al aire, y se secó en un horno de vacío durante 2 horas. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido (308 mg, 74%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 8,63 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,68 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 5,05 (dt, *J*=13,14, 6,57 Hz, 1 H) 4,43 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,84 (t, *J*=11,24 Hz, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 1,70 (d, *J*=13,39 Hz, 2 H) 1,60 (d, *J*=12,13 Hz, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,42 (s, ancho, 1 H) 1,17 - 1,39 (m, 4 H); LCMS:485,2/487,2 (patrón de Br).

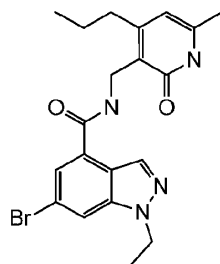
30

b) N-((4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida

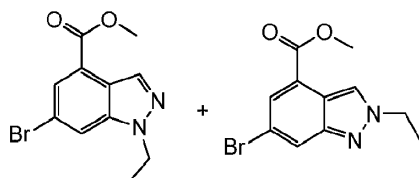
En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (98 mg, 0,2 mmol), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (50,9 mg, 0,3 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,24 mg, 0,011 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (50,9 mg, 0,61 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min, después a 120 °C durante 15 min y después a 130 °C durante 15 min. Después de enfriar, se añadió agua, y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió DCM/MeOH (1:1), el contenido se preabsorbió en gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (15% al 80% de CH₃CN en agua con un 0,1% de TFA), lo que proporcionó la sal de TFA. Se evaporó el CH₃CN, se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico a la capa acuosa y se concentró adicionalmente. Después de reposar durante 2 semanas, el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro (17 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,48 (s. ancho, 1 H) 8,46 (s. ancho, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 4,93 - 5,04 (m, 1 H) 4,45 (s. ancho, 1 H) 4,43 (s. ancho, 1 H) 2,84 (t, J=11,49 Hz, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 1,60 (s. ancho, 5 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,16-1,42 (m, 5 H) 0,96 - 1,02 (m, 2 H) 0,80 - 0,85 (m, 2 H). LC-MS (ES) m/z = 447

Ejemplo 42

(6-metil-2-oxo-4-propil-1, 2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico



a) éster metílico de ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico y 6-bromo-2-etil-2H-indazol-4-carboxilato de metilo



A una suspensión agitada de éster metílico de ácido 6-bromo-1H-indazol-4-carboxílico (2,5 g, 9,8 mmol) y K₂CO₃ (2 g, 14,7 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió 1-bromoetano (1,28 g, 11,76 mmol) a TA. El contenido se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x30 mL), disolución de salmuera (2x30 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se filtraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0 al 30% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título éster metílico de ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico (700 mg, 25%) y el isómero indeseado éster metílico de ácido 6-bromo-2-etil-2H-indazol-4-carboxílico (500 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (isómero de 1-etilo) : δ 1,41-1,37 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,51-4,49 (m, 2H), 7,85-7,84 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,41-8,39 (d, J= 10 Hz, 1H). LCMS (ES+): m/z=283 [M+1], 285,02 [M+2].

b) (6-metil-2-oxo-4-propil-1, 2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico

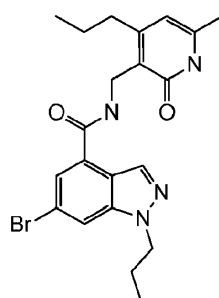
Etapa 1: A una disolución agitada de éster metílico de ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico (700 mg, 2,47 mmol) en THF (35 mL) se le añadió una disolución de LiOH·H₂O (312 mg, 7,42 mmol) en agua (15 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (30 mL) y se lavó con EtOAc (2x25 mL). La capa acuosa se acidificó (pH ~ 5) con HCl 1 N. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (450 mg, 68 %).

Etapa 2: A una suspensión agitada de ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico, 4 (450 mg, 1,67 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió EDC.HCl (384 mg, 2,00 mmol), HOBt.H₂O (306 mg, 2,00 mmol) y después se agitó durante 15 min a TA. A la mezcla resultante se le añadió DIPEA (1,2 mL, 5,59 mmol) seguido de 3-aminometil-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-ona (301 mg, 1,67 mmol) y el contenido se agitó durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (2x50 mL), disolución ac. de ácido cítrico del 10% (2x50 mL), disolución ac.

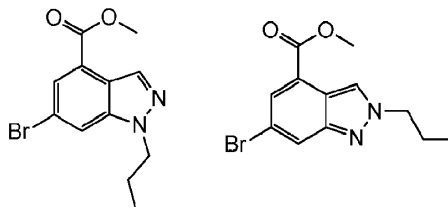
saturada de NaHCO_3 (2x30 mL) y salmuera (2x50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico (2 x 50 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (230 mg, 32 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,83-0,79 δ (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,49 (s, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 11,51 (s ancho, 1H). LCMS (ES+): m/z = 431.15.

Ejemplo 43

6-bromo-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-propil-1H-indazol-4-carboxamida

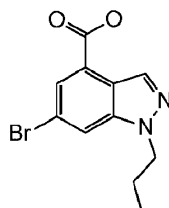


a) Éster metílico de ácido 6-bromo-1-propil-1H-indazol-4-carboxílico



Los compuestos del título se prepararon de la misma manera descrita para el ejemplo 42 (etapa a) a partir de éster metílico de ácido 6-bromo-1H-indazol-4-carboxílico (3,0 g, 11,66 mmol) y bromuro de 1-propilo (1,59 g, 12,94 mmol), en el que el contenido se calentó a 40 °C durante 30 min. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título éster metílico de ácido 6-bromo-1-propil-1H-indazol-4-carboxílico (700 mg, 20 %) y el isómero indeseado éster metílico de ácido 6-bromo-2-propil-2H-indazol-4-carboxílico (700 mg, 20 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): (isómero N1-propilo): δ 0,83-0,80 δ (t, $J=7,6$, 3H), 1,84-1,81 (t, $J=14,4$ Hz, 2H), 3,95-3,94 (d, $J=5,2$ Hz 3H), 4,45-4,43 (t, 2H), 7,84 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=14$ Hz, 2H). LCMS (ES+): m/z = 297.06.

b) ácido 6-bromo-1-propil-1H-indazol-4-carboxílico



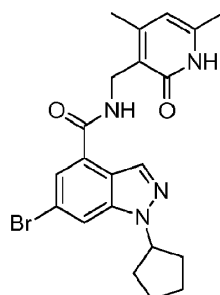
El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 42 (etapa b, parte 1) a partir de ácido 6-bromo-1-propil-1H-indazol-4-carboxílico, 7 (700 mg, 2,35 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (290 mg, 7,07 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino (600 mg, 90 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,83-0,80 δ (t 3H), 1,86-1,81 (m, 2H), 4,44-4,40 (t, 2H), 7,81 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=4,4$ Hz, 2H). LCMS (ES-): m/z = 281,14 [M-2H].

c) 6-bromo-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-propil-1H-indazol-4-carboxamida

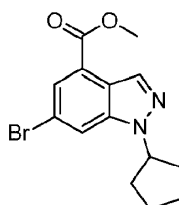
El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 42 (etapa b, parte 2) a partir de ácido 6-bromo-1-propil-1H-indazol-4-carboxílico (300 mg, 1,06 mmol) y 3-aminometil-6-metil-4-propil-1H-piridin-2-ona (190 mg, 1,06 mmol). El producto bruto se trituró con éter dietílico (10 mL) y n-pentano (10 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg, 42,5 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,88 (t, 3H), 0,90 (t, 3H), 1,48-1,46 (t, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,50-2,32 (t, 2H), 4,40-4,35 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 11,52 (s, 1H). LCMS (ES+): m/z = 445.17.

Ejemplo 44

6-bromo-1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida



a) 6-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



5

6-Bromo-1H-indazol-4-carboxilato de metilo enfriado con hielo (2 g, 7,84 mmol) en 30 mL de DMF se trató con NaH (60%, 345 mg, 8,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr a 0 °C. Después se añadió yodociclopentano (2,31 g, 11,8 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se añadieron hexanos al aceite marrón y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc, gradiente 0 al 25%). El producto menos polar se evaporó para proporcionar un aceite naranja, y se secó a alto vacío durante la noche. Se confirmó que el producto fue el 1-isómero alquilado como indicó la 2D H-RMN, y se recogió en forma de 807 mg (32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 7,81 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 5,26 (quin, J=7,07 Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 2,08 - 2,17 (m, 2 H) 1,93 - 2,01 (m, 2 H) 1,82 - 1,92 (m, 2 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H); LCMS (ES+): m/z= 323,3/325,3

10

15

b) 6-bromo-1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida

Etapa 1: Se suspendió 6-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,64 mmol) en metanol (8 mL) y tetrahidrofurano (THF) (16 mL), seguido de la adición de hidróxido sódico 3 N (3,09 mL, 9,28 mmol). La disolución se calentó a 55 °C con agitación durante la noche (16 h). Los disolventes orgánicos se eliminaron a vacío y el residuo se diluyó con agua (20 mL) y se agitó en un baño de hielo. A la disolución acuosa enfriada se le añadió HCl 1 N, gota a gota, hasta que paró la precipitación. La suspensión se agitó en el baño de hielo durante 20 min y después se filtró. La torta sólida se lavó con agua, se secó, y se usó directamente en la etapa 2.

20

25

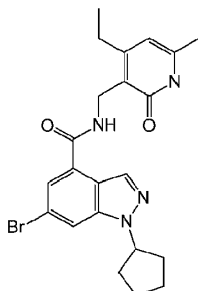
30

Etapa 2: Se suspendió ácido 6-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-4-carboxílico (1,44 g, 4,61 mmol), hidrocloreto de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (1,138 g, 6,03 mmol), hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,335 g, 6,96 mmol), y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol hidrato (1,073 g, 6,96 mmol) en DMSO (8,00 mL), seguido de N-metilmorfolina (2,82 g, 27,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar una suspensión espesa. La suspensión espesa se diluyó con DMSO (10 mL) y se añadió gota a gota a una disolución acuosa enfriada con hielo de Na₂CO₃ 1 N (50 ml) y agua (200 mL), y se agitó rápidamente durante 30 min. El precipitado se recogió mediante filtración de vacío y se lavó con agua. La torta se secó en el horno de vacío a 60 °C durante la noche (16 h). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco-amarillo pálido (2,05 g, 98 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, ancho, 1H), 8,64 (s, ancho, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (d, J= 1,52 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,22 (quin, J= 7,01 Hz, 1H), 4,34 (d, J= 4,55 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,06 - 2,11 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 1,61 - 1,75 (m, 2H). LC-MS(ES) [M+H]⁺ 443,0.

35

Ejemplo 45

6-bromo-1-ciclopentil-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida



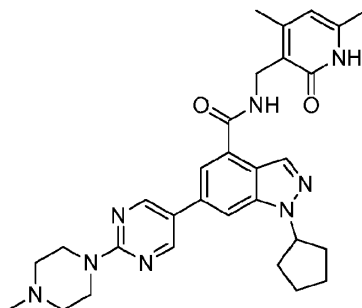
5 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó ácido 6-bromo-1-ciclopentil-1H-indazol-4-carboxílico (370 mg, 1,2 mmol) y 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-2(1H)-piridinona.HCl (340 mg, 1,68 mmol) en DMSO (3 mL). Se añadió 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (277 mg, 2,04 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió N-metilmorfolina (0,55 ml, 5 mmol) y EDC (390 mg, 2 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en 10 mL de agua helada y precipitó un sólido.

10 Se añadió K_2CO_3 al 10% para ajustar el pH~8-9. La mezcla se agitó durante 4 horas y después se dejó reposar durante otras 2 horas. El sólido se filtró y se secó al aire. Después se añadió DMF junto con agua. El sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro (515 mg, 91%). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,63 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,70 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 5,23 (t, $J=7,07$ Hz, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 4,35 (s, 1 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,07 - 2,13 (m, 2 H) 1,93 - 2,01 (m, 2 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 1,65 - 1,73 (m, 2 H) 1,10 (t, $J=7,58$ Hz, 3 H); LC-MS (ES) m/z = 456,9/459,1

15

Ejemplo 46

1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida



20 A un vial de microondas de 2 mL se le añadió 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (150 mg, 0,338 mmol), 2-(4-metil-1-piperazinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (134 mg, 0,440 mmol), Na_2CO_3 (108 mg, 1,015 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (27,6 mg, 0,034 mmol), 1,2-dimetoxietano (1269 μ l) y agua (423 μ l). El contenido se irradió en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La disolución de reacción se filtró a través de un dispositivo de filtración sin jeringa de teflón

25 Whatman de 0,45 μ l y se diluyó con DMSO (6 mL). La disolución en DMSO se purificó mediante cromatografía HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini-NX, columna de 30x100 5 μ , 5-30% de acetonitrilo/agua 0,01% de ácido fórmico, gradiente de 8 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron hasta sequedad mediante el uso de un instrumento Genovac HT-4 a 40 °C. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color crema pálido (28 mg, 14,83 % de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,62 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (t, $J = 5,56$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,03 (quin, $J = 7,14$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 5,81$ Hz, 2H), 3,97 (s. ancho, 4H), 2,64 (s. ancho, 4H), 2,44 (s, 6H), 2,12 - 2,25 (m, 7H), 1,89 - 2,07 (m, 2H), 1,67 - 1,85 (m, 2H). LCMS(ES) $[M+H]^+$ 541,5.

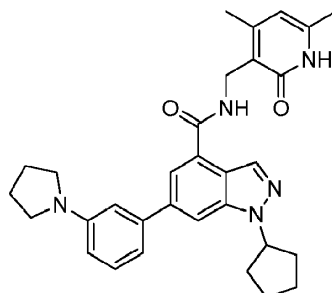
30

Los ejemplos 47-52 se prepararon de una manera similar a la descrita anteriormente mediante el uso de 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida y el reactivo de ácido borónico adecuado.

35

Ejemplo 47

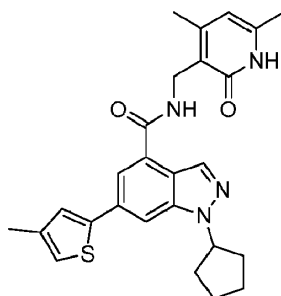
1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida



5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,77, 8,08 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,27 (quin, J = 7,26 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,36 - 3,44 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 8H), 2,07 (dt, J = 3,38, 6,63 Hz, 3H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,74 - 1,88 (m, 2H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,1.

Ejemplo 48

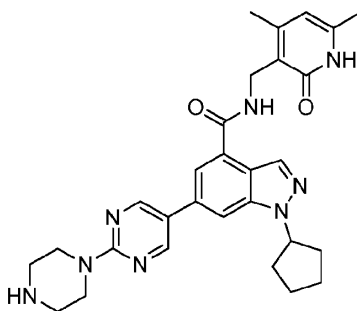
1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-metiltiofen-2-il)-1H-indazol-4-carboxamida



10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, 1H), 8,64 (t, J = 4,93 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 1,26 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,38 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 5H), 1,95 - 2,06 (m, J = 6,32 Hz, 2H), 1,82 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,77 (m, J = 4,55 Hz, 2H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,1.

15 Ejemplo 49

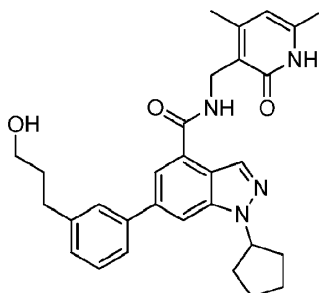
1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida



20 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,97 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,99 (s. ancho, 1H), 5,31 (qd, J = 6,69, 6,86 Hz, 1H), 4,72 (s. ancho, 2H), 4,21 (s. ancho, 4H), 3,38 (s. ancho, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,20 - 2,32 (m, 2H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,03 (d, J = 18,19 Hz, 2H), 1,73 - 1,90 (m, 2H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527,2.

Ejemplo 50

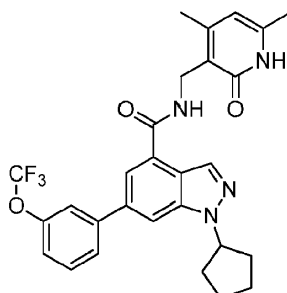
1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-(3-hidroxiopropil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida



5 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,28 (quin, J = 7,26 Hz, 1H), 4,57 - 4,62 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 - 2,26 (m, 2H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 1,87 - 2,07 (m, 4H), 1,74 - 1,87 (m, 2H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,5.

Ejemplo 51

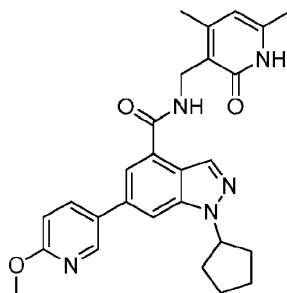
1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida



10 ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,34 (dt, J = 1,17, 8,27 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,26 - 5,35 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s. ancho, 2H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 1,94 - 2,07 (m, 2H), 1,81 (d, J = 4,55 Hz, 2H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525,2.

Ejemplo 52

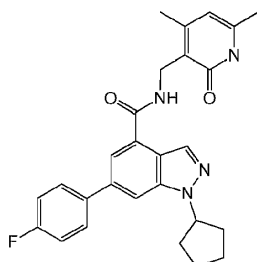
15 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida



20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,61 (t, J = 4,93 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 2,65, 8,72 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,32 (quin, J = 7,14 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 4,80 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 5H), 1,99 (s, 2H), 1,84 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,78 (m, 2H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,4.

Ejemplo 53

1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-carboxamida



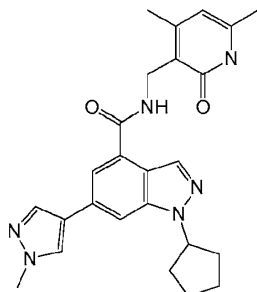
5 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,23 mmol) y ácido (4-fluorofenil)borónico (47,3 mg, 0,34 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,2 mg, 0,011 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (56,8 mg, 0,68 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. Después de enfriar se añadió agua, y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió DCM/MeOH (1:1), el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se suspendió en EtOAc junto con cierta cantidad de hexanos. La mezcla se sometió a sonicación, y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido gris claro (78 mg, 75%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,64 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,35 (t, *J*=8,97 Hz, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 5,34 (quin, *J*=7,14 Hz, 1 H) 4,40 (s. ancho, 1 H) 4,38 (s. ancho, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,11 - 2,18 (m, 5 H) 1,98 - 2,06 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 2 H) 1,66 - 1,75 (m, 2 H). LC-MS (ES) *m/z* = 459,1

15

Ejemplo 54

1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida

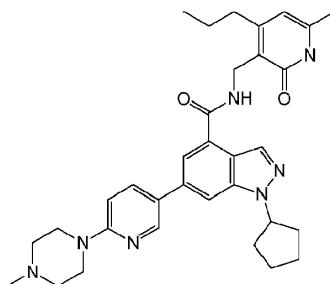


20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,226 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (70 mg, 0,338 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (82 mg, 81%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s. ancho, 1 H) 8,48 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,04 (s, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 5,22 (quin, *J*=7,14 Hz, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 3,87 - 3,92 (m, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,14 - 2,19 (m, 1 H) 2,13 (s, 4 H) 1,96 - 2,05 (m, 2 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H). LC-MS (ES) *m/z* = 445,2 [M+H]⁺

25

Ejemplo 55

1-ciclopentil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

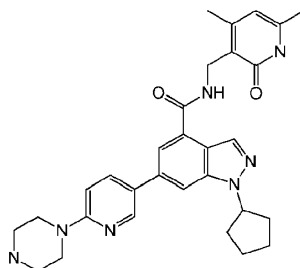


30

En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,21 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (96 mg, 0,32 mmol) en DME/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,7 mg, 0,01 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (53,5 mg, 0,64 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, se añadió DCM/MeOH (1:1), y el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (15% al 80% de CH₃CN en agua con un 0,1% de TFA), lo que proporcionó la sal de TFA. Se evaporó el CH₃CN y se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico. El sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (87 mg, 71%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,45 (s. ancho, 1 H) 8,68 (s. ancho, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,30 Hz, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,13 (dd, *J*=5,31, 1,26 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,38 (quin, *J*=7,07 Hz, 1 H) 4,43 (s. ancho, 1 H) 4,42 (s. ancho, 1 H) 3,55 - 3,63 (m, 4 H) 2,53 - 2,56 (m, 2 H) 2,41 - 2,46 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,12 - 2,20 (m, 5 H) 1,97 - 2,06 (m, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,48 - 1,57 (m, 2 H) 0,89 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H); LC-MS (ES) *m/z* = 568,3

Ejemplo 56

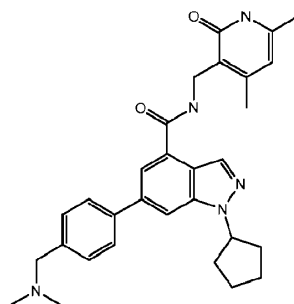
1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (200 mg, 0,451 mmol) y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (196 mg, 0,677 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (92 mg, 37%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s. ancho, 1 H) 8,64 - 8,67 (m, 1 H) 8,60 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 2 H) 7,84 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 6,89 - 6,99 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,27 - 5,35 (m, 1 H) 4,39 (s. ancho, 1 H) 4,38 (s. ancho, 1 H) 3,41 - 3,56 (m, 4 H) 2,69 - 2,91 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 2,07 - 2,20 (m, 6 H) 1,97 - 2,06 (m, 2 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,65 - 1,74 (m, 2 H). LC-MS (ES) *m/z* = 526,3 [M+H]⁺

Ejemplo 57

1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida

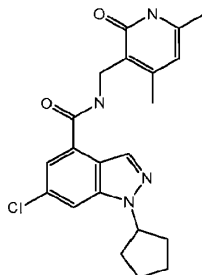


A un tubo sellado se le añadió 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (0,10 g, 0,226 mmol), N,N-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanamina (0,081 g, 0,271 mmol), y fosfato potásico (tribásico) (0,192 g, 0,902 mmol) seguido de 1,4-dioxano (2,0 mL) y agua (0,5 mL). La suspensión se agitó con desgasificación bajo N₂ durante 10 min, seguido de la adición de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,018 g, 0,023 mmol). El recipiente de reacción se selló y se agitó con calentamiento a 100 °C (bloque calefactor) durante 2 h. El contenido se dejó agitando con enfriamiento a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc seguido de la adición de gel de sílice. La mezcla se concentró a vacío y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cargada en seco, eluyente: gradiente del 8-95% de cloroformo (que contenía un 10% de amoníaco 2 M en metanol) y DCM). El producto recogido se concentró a partir de DCM/MTBE y después se secó en un horno de vacío durante 16 h. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanquecino (45 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 2,09 - 2,19 (m, 11 H), 2,21 (s, 3 H), 3,44 (s, 2H), 4,39 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H), 5,34 (quin, *J*=7,14 Hz, 1 H),

5,88 (s, 1 H), 7,41 (m, $J=8,34$ Hz, 2 H), 7,81 (m, $J=8,08$ Hz, 2 H), 7,87 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,65 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H), 11,53 (s, 1 H); LC-MS (ES) $m/z = 498,3 [M+H]^+$

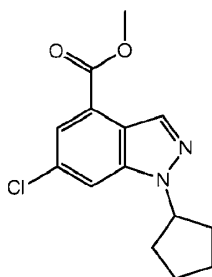
Ejemplo 58

6-cloro-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



5

a) 6-Cloro-1-ciclopentil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo



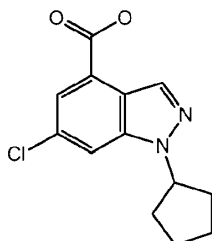
10

15

20

Se suspendió 6-cloro-1-ciclopentil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (2,1 g, 9,97 mmol) en DMF (40 mL), se colocó en un baño de hielo, y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió hidruro sódico (0,997 g, 24,93 mmol) lentamente a lo largo de 5 min (generación de gas) y se agitó durante 15 min. Se añadió bromociclopentano (3,21 mL, 29,9 mmol) de una vez por medio de una jeringa, y la mezcla se dejó agitando con calentamiento a TA. Después de 15 min de agitación a TA, el contenido se agitó con calentamiento a 45 °C durante 16 h. El contenido se enfrió a TA, y después se añadió 0,5 g de carbonato sódico y 1 mL de yodometano. El contenido se agitó a TA durante 3 h, tras cuyo tiempo la mezcla se vertió en 400 mL de hielo/agua con agitación. Después de 5 min de agitación, el contenido se extrajo con éter (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente del 3-25% de EtOAc en hexanos). Se determinó que el primer producto que salió de la columna fue el isómero N1-sustituido deseado, y se recogió después de secarlo (bomba de vacío, 1 h) en forma de un sólido naranja (1,11 g, 39%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,82 - 1,93 (m, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,09 - 2,19 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 5,27 (t, $J=7,07$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=1,77$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H); LC-MS (ES) $m/z = 278,7 [M+H]^+$

b) ácido 6-cloro-1-ciclopentil-1*H*-indazol-4-carboxílico



25

El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 1 (etapa 2) a partir de 6-cloro-1-ciclopentil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (1,11 g, 3,98 mmol), en el que el tiempo de agitación de la reacción fue 12 h. El producto se recogió como 0,99 g (85%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 1,93 - 2,05 (m, 2 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 5,25 (quin, $J=7,07$ Hz, 1H) 7,69 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 11,88 - 15,25 (m, 1 H); LC-MS (ES) $m/z = 264,9 [M+H]^+$

c) 6-cloro-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

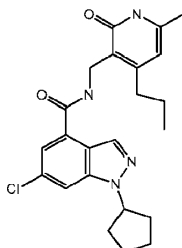
30

El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 3 (etapa c) a partir de ácido 6-cloro-1-ciclopentil-1*H*-indazol-4-carboxílico (0,12 g, 0,453 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (0,128 g, 0,680 mmol), en el que el tiempo de agitación fue 12 h. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de

silice (eluyente: gradiente del 5-85% de cloroformo (que contenía un 10% de amoniaco 2 M en metanol) y diclorometano). El producto aislado se concentró a partir de MTBE para proporcionar un sólido blanquecino que se secó en un horno de alto vacío durante 6 h. El producto final se recogió como 0,165 g (89%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,62 - 1,74 (m, 2 H) 1,81 - 1,91 (m, 2 H) 1,91 - 2,02 (m, 2 H) 2,06 - 2,17 (m, 5 H) 2,20 (s, 3 H) 4,34 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 5,16 - 5,28 (m, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 7,60 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,61 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 11,54 (s, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 398,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 59

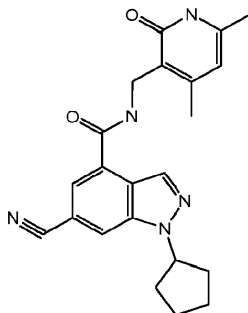
6-cloro-1-ciclopentil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 3 (etapa c) a partir de ácido 6-cloro-1-ciclopentil-1*H*-indazol-4-carboxílico (0,12 g, 0,453 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona (0,128 g, 0,680 mmol). El producto final se recogió como 0,170 g (86%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H), 1,45 - 1,57 (m, 2 H), 1,61 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,05 - 2,19 (m, 5 H), 4,36 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H), 5,21 (t, $J=7,07$ Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,59 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,62 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 426,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

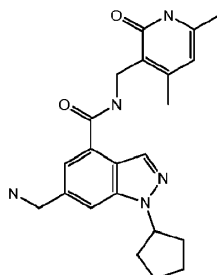
Ejemplo 60

6-ciano-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



A un vial de microondas de 20 mL que contenía una mezcla de 6-bromo-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,25 g, 0,564 mmol), cianuro de zinc (0,066 g, 0,564 mmol), zinc (7,37 mg, 0,113 mmol), y dppf (0,063 g, 0,113 mmol) se le añadió *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (5,0 mL). La suspensión se agitó con desgasificación bajo nitrógeno durante 5 min. A continuación se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,046 g, 0,056 mmol). El contenido de la reacción se selló y se agitó con calentamiento a 135 °C (bloque calefactor) durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con 80 mL de agua, y se ajustó a pH~8 con NaHCO_3 sat. El contenido se agitó durante 30 min, se filtró, y la torta de filtración se lavó con agua. El sólido recogido se secó a alto vacío durante 4 h. El producto bruto se disolvió en DCM/MeOH, seguido de la adición de gel de sílice, y se concentró a vacío hasta sequedad. El contenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cargado en seco; eluyente: gradiente del 2-65% de metanol al 10% en diclorometano y diclorometano). El producto se concentró a partir de MTBE y se secó en un horno de alto vacío durante 6 h a 45 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de 0,190 g (85 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 1,83- 1,93 (m, 2 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 2,10 - 2,19 (m, 5 H) 2,21 (s, 3 H) 4,35 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 5,31 (t, $J=7,07$ Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,91 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,66 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 11,54 (s, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 390,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

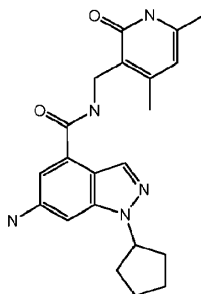
Ejemplo 61

6-(aminometil)-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

5 Se suspendió 6-ciano-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,10 g, 0,257 mmol) en ácido acético (8 mL). El contenido se colocó con calentamiento a 40 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (344,7 kPa; reactor H-Cube) a un caudal de 1 mL/min con recirculación 2 h. Después, el contenido se diluyó con MeOH, se concentró a vacío, y se secó a alto vacío durante 18 h. El producto bruto se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente del 10-100% de cloroformo (que contenía un 10% de amoniaco 2 M en metanol) y diclorometano. El producto se concentró a partir de MTBE y se secó en un

10 horno de vacío a 45 °C durante 4 h. El compuesto del título se recogió en forma de 68 mg (66 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 1,82 - 1,93 (m, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 2,06 - 2,17 (m, 6 H), 2,21 (s, 3 H), 3,85 (s, 2 H), 4,35 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,14 (t, J=7,07 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,32 (t, J=5,05 Hz, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 394,0 [M+H]⁺

Ejemplo 62

15 6-amino-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

A un vial de microondas de 20 mL que contenía una mezcla de 6-bromo-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,25 g, 0,564 mmol), benzofenona imina (0,142 mL, 0,846 mmol) y Cs₂CO₃ (0,735 g, 2,256 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (5 mL), y la suspensión se agitó con desgasificación bajo N₂ durante 5 min. A continuación se añadió Xantphos (0,098 g, 0,169 mmol), se desgasificó durante 5 min, y después se añadió Pd₂(dba)₃ (0,077 g, 0,085 mmol) y se desgasificó durante 1 min. El vial de reacción se selló y la mezcla se calentó a 100 °C (bloque calefactor) con agitación durante 2 h. El contenido se enfrió a TA, se diluyó con agua (80 mL), y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de Celite, y se concentraron a vacío. El sólido bruto se disolvió en THF (5 mL) y se trató con HCl (0,564 mL, 1,692 mmol). Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se secó a alto vacío, y después se disolvió en MeOH/DCM seguido de la adición de gel de sílice. El contenido se concentró hasta sequedad y se secó a alto vacío durante 1 h. Los contenidos se purificaron por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco, eluyente: gradiente del 3-95% de cloroformo (que contenía un 10% de amoniaco 2 M en metanol) y DCM). El sólido recogido se trituró a partir de acetonitrilo caliente, y después se colocó en un congelador durante 15 min. El contenido se filtró en frío y se lavó con más acetonitrilo. El compuesto del título se recogió en forma de 90 mg (41 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,78 - 1,89 (m, 2 H), 1,91 - 2,00 (m, 2 H), 2,01 - 2,10 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,32 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 4,84 (t, J=7,07 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,88 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,14 (t, J=5,18 Hz, 1 H), 11,53 (s, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 379,2 [M+H]

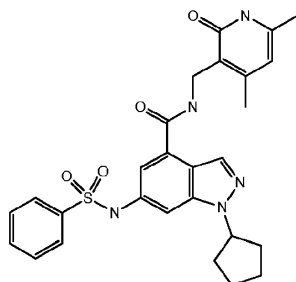
20

25

30

Ejemplo 63

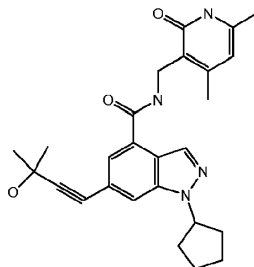
1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[(fenilsulfonil)amino]-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 5 Se suspendió 6-amino-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (30 mg, 0,079 mmol) en DCM (3 mL) seguido de piridina (0,032 mL, 0,395 mmol). El contenido se agitó enérgicamente y después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,011 mL, 0,087 mmol), y el contenido se agitó a TA durante 1 h. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío y se secó a alto vacío durante 1 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gradiente B: 15-70%. A: Agua + 0,1% de TFA. B: CH₃CN + 0,1% de TFA). El producto se neutralizó con agua y NaHCO₃ sat., y se extrajo con un 10% de THF/EtOAc (caliente) por duplicado.
- 10 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido se concentró a partir de DCM y se secó en un horno de vacío durante 4 h a 45 °C. El compuesto del título se recogió en forma de 30 mg (72 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,68 (td, J=5,49, 3,41 Hz, 2 H), 1,75 - 1,94 (m, 4 H), 1,99 - 2,10 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 4,30 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 4,89 - 5,04 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,22 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,48 - 7,63 (m, 3 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,36 (t, J=5,05 Hz, 1 H), 10,56 (s, 1 H), 11,55 (s, 1 H); LC-MS (ES) *m/z* = 519,2 [M+H]
- 15

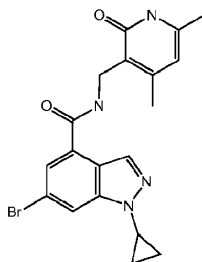
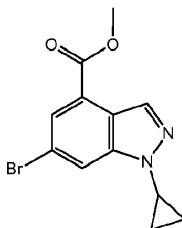
Ejemplo 64

1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 20 A un vial de microondas de 10 mL que contenía una mezcla de 6-bromo-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,12 g, 0,271 mmol), yoduro sódico (8,11 mg, 0,054 mmol) y zinc (3,54 mg, 0,054 mmol) se le añadió DMSO (2,5 mL), TEA (0,075 mL, 0,541 mmol), y DBU (0,082 mL, 0,541 mmol). La suspensión se agitó y se desgasificó con N₂ durante 5 min. A continuación se añadió en 2-metil-3-butin-2-ol (0,131 mL, 1,353 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,031 g, 0,027 mmol). El vial de reacción se selló y se agitó con calentamiento a 85 °C (bloque calefactor) durante 3 h. La mezcla se diluyó después en agua y un 20% de THF/EtOAc. El contenido se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de Celite, y se concentró a vacío. El residuo se secó con una bomba de alto vacío durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente del 5-80% de cloroformo (que contenía un 10% de amoniaco 2 M en metanol) en DCM). El producto recogido se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gradiente B: 15-75 %; A: Agua + 0,1% de TFA. B: CH₃CN + 0,1% de TFA). El producto se suspendió en un 10% de MeOH/CHCl₃. A continuación se añadieron 0,5 g de resina de carbonato Silicycle y se agitó durante 15 min. Después de reposar durante 10 min, el contenido se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El producto se concentró adicionalmente a partir de DCM y MTBE y después se secó en un horno de alto vacío a 45 °C durante la noche. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (38 mg, 30%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 - 1,52 (m, 6 H), 1,64 - 1,73 (m, 2 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 5 H), 2,18 - 2,23 (m, 3 H), 4,28 - 4,38 (m, 2 H), 5,25 (quin, J=7,07 Hz, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 5,84-5,91 (m, 1 H), 7,54 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,60 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 11,51 (s. ancho, 1 H); LC-MS (ES) *m/z* = 446,9 [M+H]
- 30
- 35

Ejemplo 65

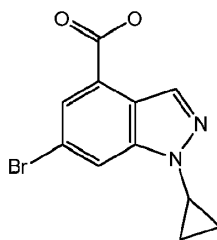
6-bromo-1-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamidaa) 6-Bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo

5

Se disolvió 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,92 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (14 mL) y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió ácido ciclopropilborónico (0,674 g, 7,84 mmol) y carbonato sódico (0,831 g, 7,84 mmol). La reacción se agitó a TA (suspensión). Se suspendió acetato de cobre (II) (0,712 g, 3,92 mmol) y 2,2'-bipiridina (0,612 g, 3,92 mmol) en DCE (24 mL) con calentamiento, y la suspensión caliente se añadió a la mezcla de reacción. El contenido se agitó con calentamiento a 70 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl sat. y hielo. A continuación, se añadió DCM y se agitó durante 10 min. El contenido se filtró a través de Celite, se lavó con agua y DCM. Las capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente del 3-25% de acetato de etilo en hexanos), en la que se observó que el producto menos polar fue el compuesto del título, y se recogió en forma de un sólido amarillo (0,54 g, 46%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 4 H), 3,81 - 3,90 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 7,86 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=1,01 Hz, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 295,1 [M+H]

10

15

b) 6-bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol-4-carboxilato ácido 6-bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol-4-carboxílico

20

Se disolvió 6-bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (0,54 g, 1,830 mmol) en metanol (16 mL) y THF (4 mL) con agitación a TA. Se añadió una disolución de NaOH 3 N (1,830 mL, 5,49 mmol) y el contenido se agitó a TA durante 2 días. Los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se diluyó con agua y se acidificó lentamente a pH 3-4 con HCl 1 M, en el que se observó que precipitó un sólido. El contenido se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío hasta un sólido que se secó a vacío durante 1 h. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (0,48 g, 91%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 - 1,17 (m, 4 H), 3,80 - 3,89 (m, 1 H), 7,84 (d, J=1,77 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 13,60 (s. ancho, 1H); LC-MS (ES) m/z = 281,1 [M+H].

25

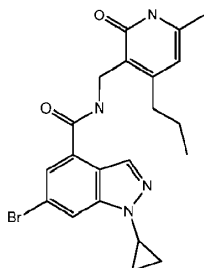
c) 6-bromo-1-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

30

El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 3 (etapa c) a partir de ácido 6-bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol-4-carboxílico (0,22 g, 0,783 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona (0,221 g, 1,174 mmol), en el que el tiempo de agitación de la reacción fue 12 h. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (0,27 g, 81%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 - 1,17 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 4,33 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 7,76 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,30 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 8,64 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 414,8 [M+H].

35

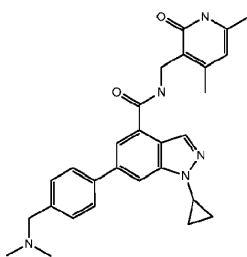
Ejemplo 66

6-bromo-1-ciclopropil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 3 (etapa c) a partir de ácido 6-bromo-1-ciclopropil-1*H*-indazol-4-carboxílico (0,22 g, 0,783 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1*H*)-piridinona (0,236 g, 1,089 mmol), en el que el tiempo de agitación de la reacción fue 12 h. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (0,36 g, 91%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 1,06 - 1,16 (m, 4 H), 1,50 (sxt, J=7,53 Hz, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 4,36 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 7,74 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,64 (t, J=4,80 Hz, 1 H), 11,54 (s. ancho, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 443,0 [M+H].

10

Ejemplo 67

1-ciclopropil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

15 A un vial de microondas de 20 mL que contenía una mezcla de 6-bromo-1-ciclopropil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,070 g, 0,169 mmol), *N,N*-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanamina (0,060 g, 0,202 mmol), y fosfato potásico (tribásico) (0,107 g, 0,506 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (2,0 mL) y agua (0,5 mL). La suspensión se agitó con desgasificación bajo N₂ durante 10 min. (emulsión), y después se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,021 g, 0,025 mmol). El contenido se selló y se calentó a 100 °C (bloque calefactor) durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Se añadió gel de sílice, y la mezcla se concentró a vacío hasta sequedad. Los contenidos se purificaron por cromatografía en gel de sílice (cargado en seco, eluyente: gradiente del 8-95% de cloroformo (que contenía un 10% de amoníaco 2 M en metanol) y DCM). El producto recogido se concentró a partir de MTBE y se secó en un horno de vacío durante 2 h. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (67 mg, 81%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 - 1,20 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,15 - 2,24 (m, 9 H), 3,44 (s, 2 H), 3,87 (t, J=5,31 Hz, 1 H), 4,38 (d, J=4,80 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 7,42 (m, J=8,34 Hz, 2 H), 7,80 (m, J=8,08 Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,67 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 11,53 (s, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 470,3 [M+H].

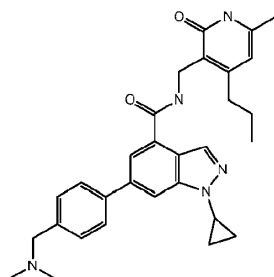
20

25

Ejemplo 68

1-ciclopropil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

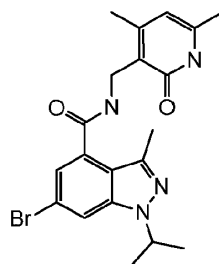
30



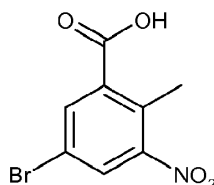
5 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 67 a partir de 6-bromo-1-ciclopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (0,075 g, 0,169 mmol) y N,N-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanamina (0,060 g, 0,203 mmol). El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (59 mg, 69%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 1,12 - 1,21 (m, 4 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,18 (s, 6 H), 3,45 (s, 2 H), 3,88 (quin, J=5,37 Hz, 1 H), 4,41 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 7,43 (m, J=8,34 Hz, 2 H), 7,80 (m, J=8,08 Hz, 2 H), 7,89 (d, J=1,26 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,68 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H); LC-MS (ES) m/z = 498,4 [M+H].

Ejemplo 69

6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida

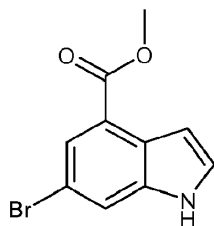


a) Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitro-benzoico



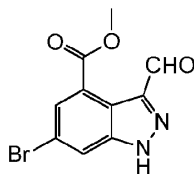
15 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (300 g, 1647 mmol) en H₂SO₄ conc. (1,5 L) se le añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imadazolidindiona (258 g, 906 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua helada (4 L), y precipitó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua (1,2 L), éter de petróleo (1 L) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (411 g, 96 %), que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) : δ 2,446 (s, 3H), 8,136 (s, 1H), 8,294 (s, 1H). LCMS (ES-) m/z = 257,93 (M-H)-

b) 6-Bromo-1H-indol-4-carboxilato de metilo



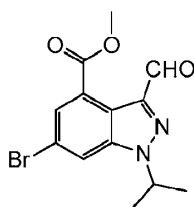
20 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitro-benzoico (140 g, 538,4 mmol) en DMF (550 ml) se le añadió DMF-DMA (599 mL, 4846 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró después a vacío. El contenido residual (176 g, 536,5 mmol) se disolvió en ácido acético (696 mL) y se añadió a una suspensión de hierro (329,2 g, 5902 mmol) en ácido acético (1,4 L) a 50 °C. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80-90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró después a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se vertió en agua helada (1 L) y se extrajo con éter dietílico (3 X 700 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) y proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (80 g, 59%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,980 (s, 3H), 7,168 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,334 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,734 (s, 1H), 8,017 (s, 1H), 8,384 (s ancho, 1H); LCMS (ES-) m/z = 251,9 (M-H).

c) 6-Bromo-3-formil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



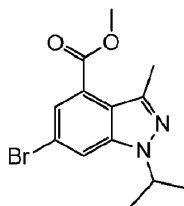
5 A una disolución agitada de nitrito sódico (68,4 g, 991,3 mmol) en agua (1425 mL) se le añadió 6-bromo-1H-indol-4-carboxilato de metilo (20,64 g, 81,25 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 15 min a TA. A la mezcla se le añadió HCl 6 N (159,6 mL) lentamente gota a gota a lo largo de un periodo de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se extrajo con un 10% de THF en acetato de etilo (5 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró hasta 1/3 del volumen y se enfrió en un congelador durante 4 h. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo frío y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13,7 g, 59,6%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,905 (s, 3H), 7,754 (s, 1H), 8,183 (s, 1H), 10,274 (s, 1H), 14,563 (s ancho, 1H). LCMS (ES+): 281,06 ión [M-H] presente.

d) 6-Bromo-3-formil-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



15 A una disolución agitada de 6-bromo-3-formil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo 1 (11,5 g, 40,63 mmol) en DMF (230 mL) se le añadió K₂CO₃ (14,08 g, 102,02 mmol) a TA bajo argón, y se agitó durante 10 min. Después se añadió 2-yodopropano (7,24 g, 42,58 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo bruto (12,4 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-10% de acetato de etilo: éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (5,55 g, 42 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,659 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 4,017 (s, 3H), 4,862-4,960 (m, 1H), 7,807 (s, 1H), 7,854 (s, 1H), 10,375 (s, 1H). HPLC: 98,66%.

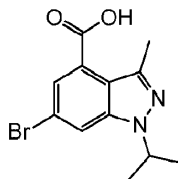
e) 6-Bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



25 A una disolución agitada de 6-bromo-3-formil-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (4,5 g, 13,84 mmol) en DMF (31,5 mL) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,342 g, 1,8 mmol), *p*-toluenosulfonyl hidrazida (3,35 g, 18,0 mmol) seguido de sulfolano (31,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro sódico (3,489 g, 55,0 mmol) por partes a lo largo de un periodo de 25 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 2 h y después a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo bruto (4,4 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-5% de acetato de etilo: éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,95 g, 68 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,559 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,674 (s, 3H), 3,976 (s, 3H), 4,667-4,767 (m, 1H), 7,715 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,761 (d, J=1,6 Hz, 1H).-LCMS (ES+): 98,63 %, 313,06 ión [M+H] presente.

35

f) ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxílico



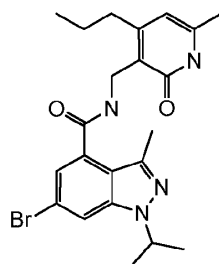
5 A una disolución agitada de 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (7,5 g, 24,11 mmol) en etanol (400 mL) se le añadió hidróxido sódico (1,45 g, 36,17 mmol) en agua (60 mL), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (150 mL), y se acidificó con HCl 2 N hasta pH~2. El ácido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter (200 mL), y se secó para proporcionar ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (6,85 g, 95,6%). LCMS (ES-): 294,9 [M-H].

g) 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida

10 A una disolución agitada de ácido 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxílico, 1 (6,5 g, 21,88 mmol) en DCM (250 mL) se le añadió EDC·HCl (5,01 g, 26,23 mmol), HOBt (3,545 g, 26,20 mmol) seguido de diisopropil etil amina (14,11 g, 109,37 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla resultante, se le añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (3,32 g, 21,84 mmol) seguido de DMAP (cantidad catalítica), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 mL) y se lavó con una disolución de HCl 1 N (250 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (250 mL) y disolución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico (100 mL), se filtró, y se secó para proporcionar 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida en forma de un sólido blanquecino (5,5 g, 58 %).
 15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,412 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,112 (s, 3H), 2,215 (s, 3H), 2,383 (s, 3H), 4,319 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,907 - 4,972 (m, 1H), 5,864 (s, 1H), 7,129 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,011 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,473 (t, J = 5 Hz, 1H), 11,479 (s ancho, 1H). LCMS (ES+): 431,02 [M+H].
 20

Ejemplo 70

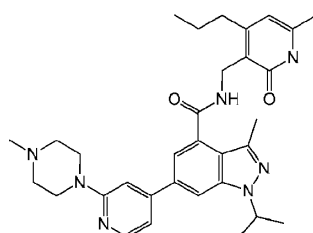
6-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 3 (etapa c) a partir de ácido 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (0,24 g, 0,808 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (0,219 g, 1,010 mmol). El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (0,35 g, 92%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,41 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 1,49 - 1,60 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,53 (s, 1 H) 4,33 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 4,88 - 5,00 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,12 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,48 (t, J=4,93 Hz, 1 H) 11,50 (s, 1H); LCMS (ES+): 459,1 [M+H].
 30

Ejemplo 71

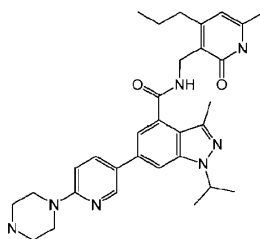
1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (85 mg, 0,19 mmol), 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (72,9 mg, 0,24 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (7,6 mg, 0,0093 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (46,6 mg, 0,55 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, se añadió DCM y el contenido se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se suspendió en EtOAc junto con cierta cantidad de hexanos. El contenido se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió acetonitrilo, el sólido se trituró, y se filtró de nuevo. El sólido recogido se suspendió después en DMF junto con agua, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido que precipitó se filtró, se lavó con DCM, y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido gris claro (34 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,50 (s, 1 H) 8,45 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H) 8,06 - 8,09 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,08 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,11 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,39 (s. ancho, 1 H) 4,38 (s. ancho, 1 H) 3,55 - 3,62 (m, 4 H) 2,53 - 2,57 (m, 2 H) 2,41 - 2,46 (m, 7 H) 2,24 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,53 - 1,61 (m, 2 H) 1,47 (s, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 0,93 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H); LC-MS (ES) *m/z* = 459,2

Ejemplo 72

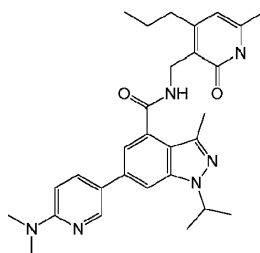
3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 a partir de 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (65 mg, 0,141 mmol) y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (61 mg, 0,212 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (54 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s. ancho, 1 H) 8,49 - 8,63 (m, 2 H) 8,43 (s. ancho, 1 H) 7,97 (dd, *J*=8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 6,87 - 6,96 (m, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,03 (dt, *J*=13,07, 6,47 Hz, 1 H) 4,38 (d, *J*=4,55 Hz, 2 H) 3,40 - 3,61 (m, 5 H) 2,77 - 2,82 (m, 3 H) 2,53 - 2,57 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,53 - 1,60 (m, 2 H) 1,46 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H) 0,93 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H); LC-MS (ES) *m/z* = 542,2 [M+H]⁺

Ejemplo 73

6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida

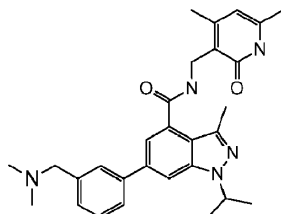


A una disolución agitada de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida (300 mg, 0,696 mmol) en DMF (30 mL) se le añadió ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-il-borónico, 1 (127 mg, 0,765 mmol) seguido de carbonato sódico (184,4 mg, 1,74 mmol) disuelto en agua (3 mL), y se desgasificó con argón durante 1 h. Después se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (48,8 mg, 0,069 mmol) y se desgasificó de nuevo con argón durante 15 min y se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4x90 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron y se lavaron con agua fría (2x50 mL), disolución de salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto (450 mg). El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5% de MeOH: DCM) para proporcionar 100 mg del producto deseado, que se trituró con hexano y el sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (100 mg, 30%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 1,559 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 2,102 (s, 3H), 2,403 (s, 3H), 2,539 (s, 3H), 3,125 (s, 6H), 4,616 (s, 2H), 4,754 - 4,820 (m, 1H), 5,893 (s, 1H), 6,557 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,313 (s,1H), 7,401 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,448 (s,1H), 7,707 (d, *J* = 8,8 Hz,

1H), 8,438 (s, 1H), 11,502 (s ancho, 1H). ¹H RMN (D₂O Ex en DMSO, 400 MHz) : δ 1,559 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,115 (s,3H), 2,408 (s, 3H), 2,538 (s, 3H), 3,124 (s, 6H), 4,616 (s, 2H), 4,754 - 4,820 (m, 1H), 5,899 (s, 1H), 6,557 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,318 (s,1H), 7,450 (s,1H), 7,718 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,438 (s, 1H). LCMS (ES+): 473,19.

Ejemplo 74

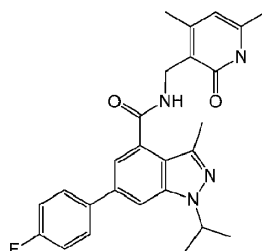
- 5 6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida (500 mg, 1,14 mmol) y N,N-dimetil(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (300 mg, 1,14 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 73, en el que el contenido se calentó a 120 °C durante 2 h. El producto se recogió en forma de un sólido rojo pálido (120 mg, 21%). ¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,568 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,41 (s, 8H), 2,55 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,614 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,899-4,834 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,326-7,308 (m, 1H), 7,408-7,368 (m, 3H), 7,558 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,639 (s, 1H), 7,699 (s, 1H), 11,193 (s ancho,1H). LCMS (ES+) m/z: 486,31.

15 Ejemplo 75

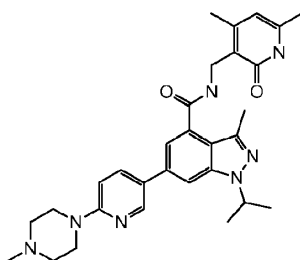
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida



- 20 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (90 mg, 0,21 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (43,8 mg, 0,31 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,11 mg, 0,006 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (52,6 mg, 0,63 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se evaporó, se añadió DCM/MeOH (1:1), el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se suspendió en EtOAc junto con cierta cantidad de hexanos. La mezcla se sometió a sonicación, y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (73 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,50 (s, 1 H) 8,46 (t, J=5,05 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,83 - 7,88 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 3 H) 5,88 (s, 1 H) 5,06 (quin, J=6,63 Hz, 1 H) 4,38 (s, 1 H) 4,36 (s, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H). LC-MS (ES) m/z = 446,9

30 Ejemplo 76

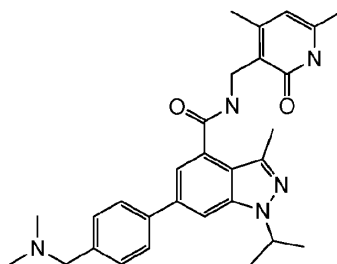
N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida



A una disolución agitada de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida (0,3 g, 0,69 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0,25 g, 0,82 mmol) seguido de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,097 g, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó 5 min. Se añadió carbonato sódico (0,184 g, 1,73 mmol) disuelto en agua (2 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante 4 h. El contenido se diluyó después con disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5% de MeOH/DCM). El producto deseado se aisló en forma de un sólido blanquecino con pequeñas cantidades de impurezas. El compuesto impuro se lavó varias veces con agua fría y se trituró con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (80 mg, 22%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1,447 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,112 (s, 3H), 2,235 (s, 6H), 2,411 (s, 7H), 3,551 (s, 4H), 4,363 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,991-5,054 (m, 1H), 5,870 (s, 1H), 6,942 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,321 (s, 1H), 7,880 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,403 (s, 1H), 8,569 (s, 1H), 11,483 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z: 528,29.

Ejemplo 77

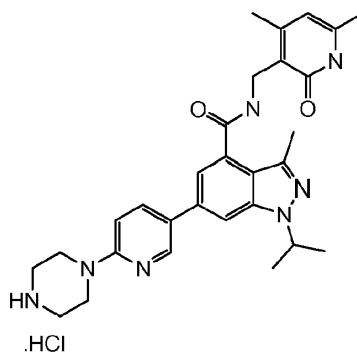
6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida (300 mg, 0,696 mmol) y dimetil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-amina (199 mg, 0,765 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 73. El producto final se recogió en forma de un sólido de color gris (80 mg, 26%). ¹HRMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,458 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,108 (s, 3H), 2,176 (s, 8H), 2,55 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,614 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,899-4,834 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,326-7,308 (m, 1H), 7,408-7,368 (m, 3H), 7,558 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,639 (s, 1H), 7,699 (s, 1H), 11,193 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z: 486,20 (M+H).

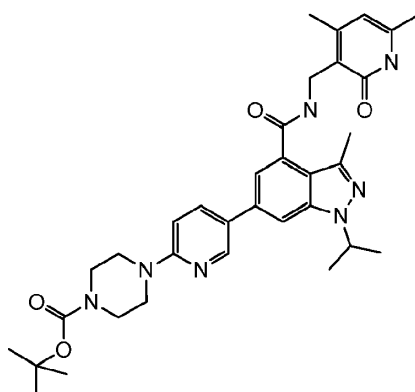
Ejemplo 78

hidrocloruro de N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida



30

a) 4-(5-(4-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil]carbamoil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-6-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



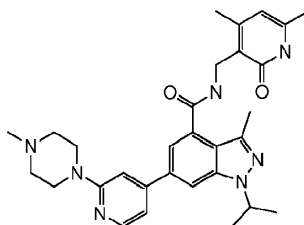
5 A una disolución agitada de 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida (400 mg, 0,928 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (397 mg, 1,02 mmol) seguido de carbonato sódico (246 mg, 2,32 mmol) disuelto en agua (4 mL), y se desgasificó con argón durante 30 min. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (65 mg, 0,092 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x150 mL). Las
10 capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto (650 mg). El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-10% de MeOH: DCM). El producto se trituró con éter dietílico (150 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (270 mg, 47%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,498 (s, 9H), 1,560 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,128 (s, 3H), 2,413 (s, 3H), 2,526 (s, 3H), 3,579 (s, 8H), 4,610 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,760-4,824 (m, 1H), 5,907 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,311-7,346 (m, 2H), 7,454 (s, 1H), 7,735 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,463 (s, 1H), 10,991 (s ancho, 1H). LCMS (ES⁺): 614,25.

b) hidrocloreuro de N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

20 A una disolución agitada de 4-(5-(4-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil]carbamoil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-6-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,407 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y después se co-distiló con tolueno (50 mL). El residuo se secó a presión reducida para conseguir la sal bruta de HCl (195 mg). El residuo se trituró con éter dietílico (100 mL), DCM (100 mL) y n-hexano (100 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (135 mg, 60%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,454 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,119 (s, 3H), 2,244 (s, 3H), 2,412 (s, 3H), 3,222 (s, 4H), 3,839 (s, 4H), 4,369 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 5,005-5,071 (m, 1H), 5,888 (s, 1H), 7,125 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,348 (s, 1H), 7,942 (s, 1H), 8,158 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,429 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,613 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,145 (s, 2H), 11,519 (s ancho, 1H). LCMS (ES⁺): 514,24 [M+H].

Ejemplo 79

30 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-carboxamida

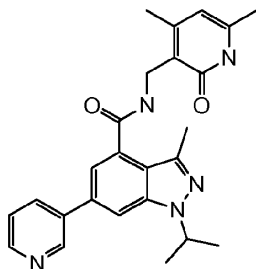


35 Una disolución agitada de 6-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida, 3 (200 mg, 0,464 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (154 mg, 0,510 mmol) y Na₂CO₃ (123 mg, 1,160 mmol) en una mezcla de agua (3 mL) y DMF (15 mL) se desgasificó con gas argón durante 30 min. Después se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (16,28 mg, 0,023 mmol) y se calentó a 120 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y el lecho de Celite se lavó con agua helada (2x100 mL). El filtrado se extrajo con EtOAc (20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar 150 mg de producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel

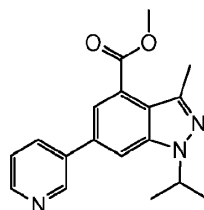
de sílice (eluyente: 5% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (85 mg, 32%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,889 (t, J = 14,4 Hz, 3H), 1,554-1,483 (m, 8H), 2,134 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,411 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 5,059 (m, 1H), 5,913 (s, 1H), 7,830 (s, 1H), 8,047 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,306 (s, 1H), 8,462 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 13 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z = 528,2.

5 Ejemplo 80

N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

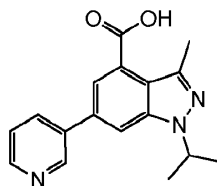


a) 3-metil-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



- 10 A una disolución agitada de 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,60 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se le añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,39 g, 1,92 mmol) seguido de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,26 g, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después se añadió bicarbonato sódico (0,4 g, 4,80 mmol) disuelto en agua (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h.
- 15 La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (2x25 mL), disolución de salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 100 % de acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (470 mg, 94%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,485 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,601 (s, 3H), 3,945 (s, 3H), 5,121-5,186 (m, 1H), 7,523-7,554 (m, 1H), 7,902 (s, 1H), 8,232 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,316 (s, 1H),
- 20 8,625 (d, J = 4Hz, 1H), 9,045 (s, 1H).

b) ácido 1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxílico



- 25 A una disolución agitada de 1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo, 1 (0,5 g, 1,618 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (30 mL) se le añadió LiOH·H₂O (0,2 g, 4,85 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo a 80 °C durante 8 h. El THF se eliminó mediante destilación y la capa acuosa se ajustó a pH~5 con un 10% de HCl a 0 °C, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (0,51 g). LCMS (ES+) m/z: 296,7.

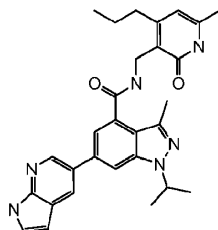
c) N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida

- 30 A una disolución agitada de ácido 1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxílico (0,5 g, 1,69 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió EDC·HCl (0,39 g, 2,03 mmol), HOBT (2,74 g, 2,03 mmol) seguido de DIPEA (1,47 mL, 8,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,257 g, 1,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con agua seguido de éter, y se secó. El compuesto sólido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10 % de MeOH en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (225 mg, 31%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1,461 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,109 (s, 3H), 2,240 (s, 3H), 2,438 (s, 3H), 4,372 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,042-5,107
- 35

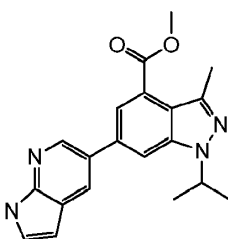
(m, 1H), 5,870 (s, 1H), 7,410 (s, 1H), 7,501-7,533 (m, 1H), 8,061 (s, 1H), 8,215 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,461 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,593 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,036 (s, 1H), 11,489 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z: 430,12

Ejemplo 81

5 N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida

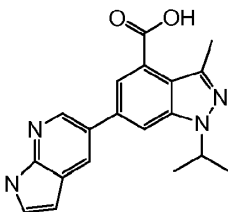


a) 1-Isopropil-3-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo, (0,7 g, 2,25 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,65 g, 2,70 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 80 (etapa a). El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino (600 mg, 82,5%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1,489 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,603 (s, 3H), 3,949 (s, 3H), 5,140-5,172 (m, 1H), 6,547 (s, 1H), 7,545 (s, 1H), 7,935 (s, 1H), 8,253 (s, 1H), 8,377 (s, 1H), 8,667 (s, 1H), 11,774 (s, 1H). LCMS (ES+) m/z: 349.

15 b) ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó a partir de 1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo, 1 (50 mg, 0,14 mmol) y LiOH·H₂O (20 mg, 0,43 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 80 (etapa b). El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino (60 mg) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS (ES+) m/z: 335,15.

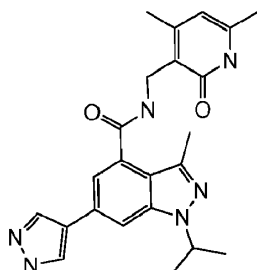
c) N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 80 (etapa c) a partir de ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxílico (50 mg, 0,149 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona (26 mg, 0,149 mmol), en el que el contenido se agitó a TA durante 5 h. El producto bruto se lavó con DCM, se filtró, y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. (48 mg, 64%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 0,930 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,468 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,544-1,601 (m, 2H), 2,123 (s, 3H), 2,452 (s, 3H), 2,501 (s, 2H), 4,394 (d, J = 4 Hz, 2H), 5,060-5,093 (m, 1H), 5,902 (s, 1H), 6,526 (s, 1H), 7,420 (s, 1H), 7,528 (s, 1H), 7,996 (s, 1H), 8,348 (s, 1H), 8,445 (s, 1H), 8,656 (s, 1H), 11,490 (s ancho, 1H), 11,735 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z: 497,49

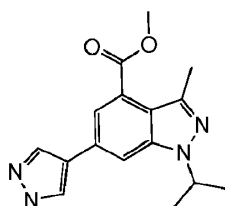
30

Ejemplo 82

N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida



a) 1-Isopropil-3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo

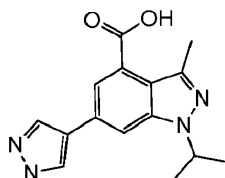


5

El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 80 (etapa a) a partir de 6-bromo-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,60 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,37 g, 1,92 mmol), en el que la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 3 h. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1,470 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,543 (s, 3H), 3,928 (s, 3H), 5,000 - 5,063 (m, 1H), 7,822 (s, 1H), 8,102 (d, J= 9,6 Hz, 2H), 8,374 (s, 1H), 13,030 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) m/z: 299,25.

10

b) ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,67 mmol) y LiOH·H₂O (0,084 g, 2,01 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 80 (etapa b). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (0,2 g). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1,467 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,568 (s,3H), 4,984-5,048 (m, 1H), 7,790 (s, 1H), 8,058 (s, 1H), 8,219 (s ancho, 2H), 13,05 (s ancho, 2H). LCMS (ES+) m/z: 285,10 [M+H].

15

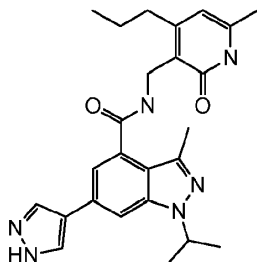
c) N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxílico y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,059 g, 0,387 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 80 (etapa c), en el que el contenido se agitó a TA durante 5 h. El producto se recogió como un sólido amarillo pálido (30 mg, 20%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,563 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,207 (s, 3H), 2,455 (s, 3H), 2,556 (s, 3H), 4,616 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,781 - 4,798 (m, 1H), 5,899 (s, 1H), 7,236 (s, 1H), 7,488 (s, 1H), 7,522 (s, 1H), 7,797 (d, J = 9,6 Hz, 2H). LCMS (ES+) m/z: 419,45.

25

Ejemplo 83

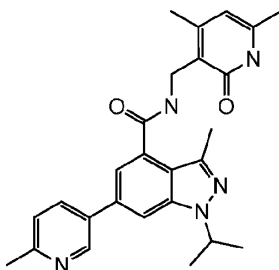
N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 80 (etapa c) a partir de ácido 1-isopropil-3-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-4-carboxílico (0,15 g, 0,52 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1*H*)-ona (0,09 g, 0,52 mmol), en el que el contenido se agitó a TA durante 5 h. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 2 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (60 mg, 25%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,938 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,447 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,540-1,597 (m, 2H), 2,122 (s, 3H), 2,380 (s, 3H), 2,548 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 4,369 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,920 - 4,987 (m, 1H), 5,899 (s, 1H), 7,330 (s, 1H), 7,869 (s, 1H), 8,021 (s, 1H), 8,293 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 11,483 (s ancho, 1H), 12,963 (s ancho, 1H). LCMS (ES+) *m/z*: 447,48.

Ejemplo 84

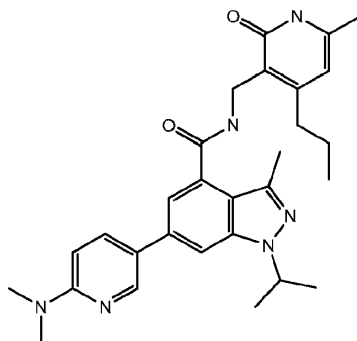
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 76 a partir de 6-bromo-*N*-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1*H*-indazol-4-carboxamida (300 mg, 0,696 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (183 mg, 0,835 mmol). El compuesto del título se recogió en forma de 75 mg (24 %); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,36-4,38 (m, 2H), 5,03-5,09 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,48 (s, 1H); LCMS (ES+) *m/z*: 444,21.

Ejemplo 85

6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

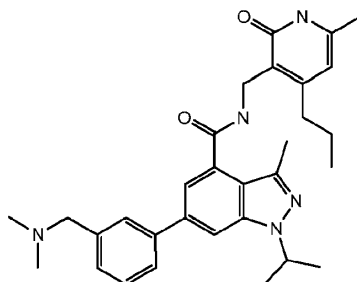


25 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 67 a partir de 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,079 g, 0,172 mmol) y ácido [6-(dimetilamino)-3-piridinil]borónico (0,034 g, 0,206 mmol). El producto se trituró a partir de EtOAc al que se añadió DCM, y se secó en un horno de alto vacío durante 4 h. El compuesto del título se recogió en forma de un

sólido blanco (49 mg, 56%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 1,45 (d, J=6,57 Hz, 6 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 3,08 (s, 6 H), 4,38 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 4,96 - 5,09 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,75 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=1,26 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,40 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 11,50 (s, 1 H); LCMS (ES+) m/z: 501,1.

5 Ejemplo 86

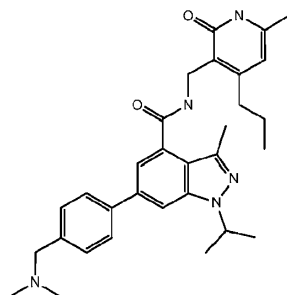
6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 67 a partir de 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,090 g, 0,196 mmol). El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Gradiente B: 10-60%. 8 min. A: Agua + 0,1% de TFA. B: CH₃CN + 0,1% de TFA). El producto aislado se trató después con 1,0 g de resina de Carbonato Silicycle, y se filtró a través de Celite lavando con un 10% de MeOH/DCM. El producto se recogió en forma de un sólido blanco (58 mg, 57 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,46 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 2,10 - 2,21 (m, 9 H) 2,44 (s, 3 H) 2,52 - 2,59 (m, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 4,38 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 5,02 - 5,14 (m, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,44 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,63 - 7,73 (m 2 H) 7,92 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 8,47 (t, J=4,93 Hz, 1 H) 11,50 (s, 1 H); LCMS (ES+) m/z: 514,3.

Ejemplo 87

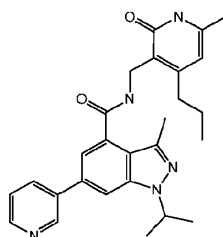
20 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 67 a partir de 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,090 g, 0,196 mmol) y *N,N*-dimetil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanamina (0,070 g, 0,235 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (72 mg, 70 %); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 1,45 (d, J=6,57 Hz, 6 H), 1,56 (sxt, J=7,53 Hz, 2 H), 2,07 - 2,23 (m, 9 H), 2,44 (s, 3H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 4,38 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,06 (quin J=6,63 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 3 H), 7,75 (d, J=8,08 Hz, 2 H), 7,93 (d, J=1,26 Hz, 1 H), 8,45 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H); LCMS (ES+) m/z: 514,5.

Ejemplo 88

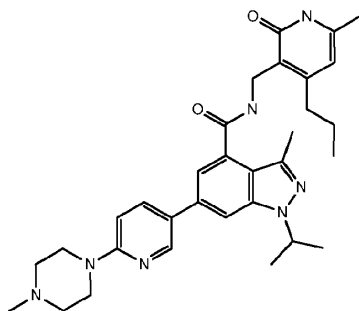
30 3-metil-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 67 a partir de 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (0,10 g, 0,218 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido blanco (0,097 g, 95%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 1,46 (d, J=6,57 Hz, 6 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,54 (dd, J=8,72, 6,95 Hz, 2 H), 4,38 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,08 (quin, J=6,57 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,40 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J=8,46, 5,18 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 8,21 (dt, J=8,27, 1,80 Hz, 1 H), 8,46 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J=4,67, 1,64 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=1,52 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H); LCMS (ES+) m/z: 457,2.

Ejemplo 89

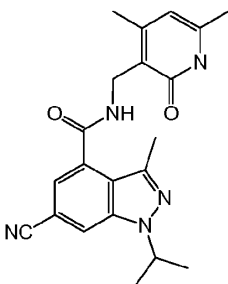
3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 67 a partir de 6-bromo-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (0,10 g, 0,218 mmol) y 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (0,086 g, 0,283 mmol). El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanco (0,105 g, 84%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 1,45 (d, J=6,57 Hz, 6 H), 1,50 - 1,63 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,38 - 2,45 (m, 7 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 3,51 - 3,60 (m, 4 H), 4,37 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 4,96 - 5,10 (m, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,94 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=1,26 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=1,26 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J=8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,40 (t, J=5,05 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=2,27 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H); LCMS (ES+) m/z: 556,1.

Ejemplo 90

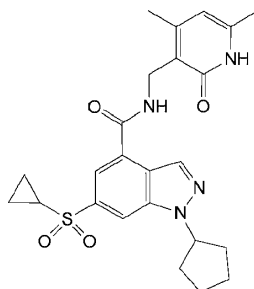
6-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (130 mg, 0,3 mmol), dicianozinc (40,7 mg, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (317 mg, 0,35 mmol), dppf (21,7 mg, 0,04 mmol) y zinc (4,9 mg, 0,08 mmol) en DMF (4 mL), y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. El recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó a 120 °C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se paró con agua, y el sólido gris oscuro que precipitó se filtró. Se añadió DCM/MeOH (1:1), el contenido se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). El producto recogido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (20% al 80% de CH₃CN en agua con un 0,1% de TFA), lo que proporcionó la sal de TFA. El CH₃CN se evaporó, y se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico a la capa acuosa. El sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70,3 mg, 60%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,39 (s, ancho, 1 H), 8,56 (t, J=4,80 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=1,01 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,04 (quin, J=6,57 Hz, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H); LC-MS (ES) m/z = 378,3 [M+H]⁺

Ejemplo 91

1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonyl)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida

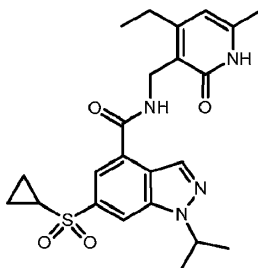


5 A un tubo de microondas de 10 mL se le añadió 6-bromo-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (70 mg, 0,158 mmol), ácido ciclopropanosulfínico (40,8 mg, 0,316 mmol), sulfóxido de dimetilo (3 mL), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina metil[2-(metilamino)etil]amina (55,7 mg, 0,632 mmol), y trifluorometanosulfonato de cobre(II) (57,1 mg, 0,158 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min haciendo burbujear nitrógeno. El tubo se selló y la mezcla se irradió a 120 °C (microondas) durante 3 h. La mezcla se filtró y la disolución en DMSO se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa para proporcionar 45 mg de producto. El producto se recogió como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 - 1,12 (m, 2 H), 1,15 - 1,31 (m, 2 H), 1,67 - 1,79 (m, 2 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 2,12 - 2,28 (m, 8 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 4,38 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 5,43 (quin, *J* = 7,01 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 8,01 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,83 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H); LCMS: (M+H)⁺ = 469,0

10

Ejemplo 92

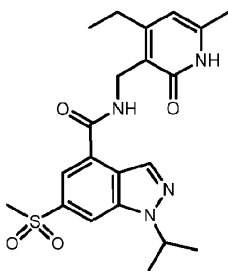
15 6-(ciclopropilsulfonyl)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (70 mg, 0,162 mmol) y la sal sódica de ácido ciclopropanosulfínico (41,9 mg, 0,325 mmol) de la misma manera descrita para el ejemplo 91. El producto se recogió en forma de un sólido blanquecino (52 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 - 1,16 (m, 5 H), 1,19 - 1,27 (m, 2 H), 1,50 (d, *J* = 6,57 Hz, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,58 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 4,41 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 5,26 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 8,01 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (m, 1 H), 11,58 (s, 1 H); LCMS: (M+H)⁺ = 457,0

Ejemplo 93

N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(metilsulfonyl)-1H-indazol-4-carboxamida

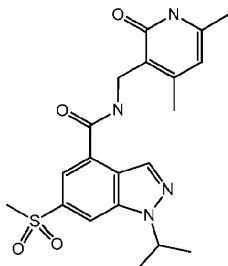


25 El compuesto del título se preparó a partir de 6-bromo-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (70 mg, 0,162 mmol) y la sal sódica del ácido metanosulfínico (33,5 mg, 0,325 mmol), de la misma manera descrita para el ejemplo 91. El producto se recogió en forma de un sólido blanco (21 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 - 1,17 (m, 3 H), 1,47 - 1,56 (m, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,58 (q, *J* = 7,58

Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 4,33 - 4,47 (m, 2 H), 5,17 - 5,30 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 8,01 (d, $J = 1,26$ Hz, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,78 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H); LCMS: $(M+H)^+ = 431,1$

Ejemplo 94

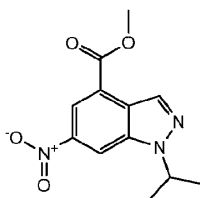
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(metilsulfonyl)-1*H*-indazol-4-carboxamida



5

A un vial de microondas de 10 mL que contenía una mezcla con agitación de L-valina (8,42 mg, 0,072 mmol), NaOH (0,024 mL, 0,072 mmol), y DMSO (1,6 mL) se le añadió metanosulfonato sódico (0,065 g, 0,539 mmol), yoduro de cobre(I) (6,85 mg, 0,036 mmol) y bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio (0,014 g, 0,072 mmol). Después de agitar durante 15 min, se añadió 6-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (0,15 g, 0,359 mmol). El vial de reacción se selló y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C (bloque calefactor) durante 18 h. El contenido se irradió después (microondas) a 130 °C durante 2 hr. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua y se agitó. El contenido se extrajo con un 30% de THF/EtOAc caliente (2x) (es necesario calentar para romper la emulsión). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 5-75% de cloroformo (que contenía un 10% de amoníaco 2 M en metanol) y diclorometano. El producto aislado se concentró a partir de DCM y MTBE y se secó a alto vacío. El compuesto del título se recogió en forma de 75 mg (49 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H) 2,13 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 4,38 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 5,22 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 8,02 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,77 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 11,56 (s, 1 H); LCMS: $(M+H)^+ = 417,1$.

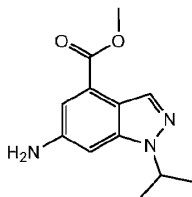
20 1-(1-Metiletil)-6-nitro-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo



Se añadió hidruro sódico (1,142 g, 45,2 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (DMF) (100 mL), que se enfrió en un baño de agua helada. Después se añadió una disolución en DMSO (20 mL) de 6-nitro-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (5 g, 22,61 mmol) gota a gota. Después de 15 minutos se añadió 2-bromopropano (4,25 mL, 45,2 mmol) gota a gota y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añadió yodometano (2,83 mL, 45,2 mmol) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido de calentamiento a 50 °C durante 3 horas. Se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 0% al 25% de EtOAc:Hex) para proporcionar el producto en forma de 1,39 g (23%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 8,61 - 8,63 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,73 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H); LCMS(ES) $[M+H]^+ 264,0$

30

6-Amino-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo

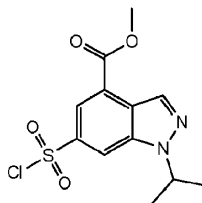


Se disolvió 1-(1-metiletil)-6-nitro-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (1,39 g, 5,28 mmol) en etanol (70 mL), y se hidrogenó mediante el uso de un instrumento H-Cube (modo de H₂ completo y 10% de Pd/C). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente del 0% al 40%; EtOAc:Hex). El producto se obtuvo en forma de 1,05 g (85%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm

35

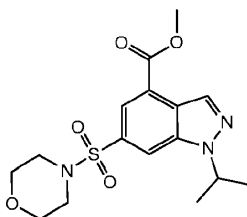
1,58 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H), 4,00 (s, 5 H), 4,70 (dt, $J=13,39, 6,69$ Hz, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,37 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H). LCMS(ES) $[M+H]^+$ 234,0

6-(Clorosulfonil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



- 5 Se disolvió 6-amino-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 2,143 mmol) en ácido clorhídrico conc. (5 mL) y se enfrió en un baño de agua helada. Después se añadió gota a gota una disolución de nitrito sódico (155 mg, 2,251 mmol) en 2 mL de agua, y el contenido se agitó durante 90 min. El contenido se añadió por partes a una disolución de aprox. 5 mL de SO_2 , cloruro de cobre(II) (303 mg, 2,251 mmol) y ácido acético (20 mL). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, y después se concentró a vacío. El residuo se suspendió en 100 mL de DCM, se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente del 0 al 10% de EtOAc:Hex). El producto se recogió como 510 mg (75%). 1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,68 (d, 6 H), 4,09 (s, 3 H), 5,01 (dt, $J=13,33, 6,60$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,51 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H). LCMS(ES) $[M+H]^+$ 317,0

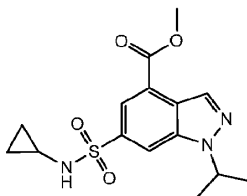
1-(1-Metiletil)-6-(4-morfolinilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



- 15 Se enfrió una disolución de morfolina (0,030 mL, 0,347 mmol), trietilamina (0,055 mL, 0,395 mmol) y diclorometano (DCM) (20 mL) en un baño de agua helada. Se añadió gota a gota una disolución en DCM (5 mL) de 6-(clorosulfonil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,316 mmol). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El contenido se lavó después con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a vacío. El producto se recogió como 90 mg (77%). 1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,67 (d, 6 H), 2,99 - 3,19 (m, 4 H), 3,75 - 3,86 (m, 4 H), 4,08 (s, 3 H), 4,98 (ddd, $J=13,26, 6,82, 6,69$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H); LCMS(ES) $[M+H]^+$ 368,0

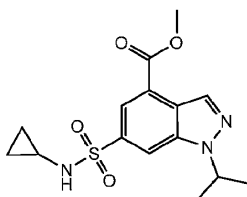
Los intermedios siguientes se prepararon mediante el uso de los procedimientos generales resumidos para el compuesto anterior a partir de 6-(clorosulfonil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo y la amina adecuada.

- 25 6-[(Ciclopropilamino)sulfonil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,57 - 0,76 (m, 4 H), 1,66 (d, $J=6,82$ Hz, 6 H), 2,22-2,39 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,89 - 5,17 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,36 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H); LCMS(ES) $[M+H]^+$ 324,4

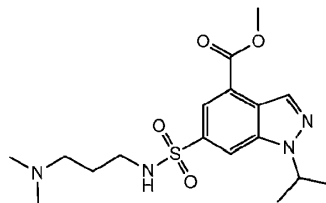
1-(1-Metiletil)-6-(1-pirrolidinilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxilato de metilo



30

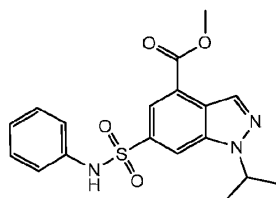
^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,62 - 1,74 (m, 6 H), 1,85 (ddd, $J=6,57, 3,66, 3,41$ Hz, 4 H), 3,37 (t, $J=6,69$ Hz, 4 H), 5,01 (spt, $J=6,65$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,3

6-([3-(Dimetilamino)propil]amino)sulfonil)-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo



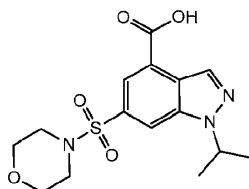
5 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,60 - 1,67 (m, 6 H), 1,74 (quin, $J=5,81$ Hz, 2 H), 2,37 (s, 6 H), 2,55 (t, $J=5,81$ Hz, 2 H), 3,07 - 3,16 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 4,98 (dt, $J=13,33, 6,60$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=1,77$ Hz, 2 H), 8,59 (s, 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,1

1-(1-Metiletil)-6-[(fenilamino)sulfonil]-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo



10 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,53 (d, 6 H), 4,01 (s, 3 H), 4,81 (dt, $J=13,33, 6,60$ Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,02 - 7,16 (m, 3 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,32 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,9

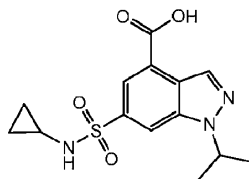
ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinilsulfonil)-1*H*-indazol-4-carboxílico



15 Se añadió hidróxido sódico (0,980 mL, 0,980 mmol) a una disolución de 1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinilsulfonil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (90 mg, 0,245 mmol) en etanol (30 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en agua (20 mL). El contenido se acidificó mediante la adición de ácido acético, y se extrajo con DCM (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto se recogió en forma de 90 mg. ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,63 - 1,78 (m, 6 H), 3,02 - 3,24 (m, 4 H), 3,67 - 3,88 (m, 4 H), 5,00 (dt, $J=13,20, 6,66$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,2

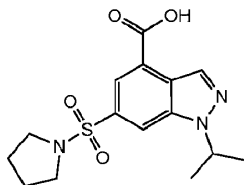
Los intermedios siguientes se prepararon mediante el uso del procedimiento general resumido para el compuesto anterior.

25 ácido 6-[(ciclopropilamino)sulfonil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxílico



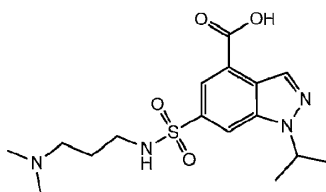
30 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,62 - 0,72 (m, 4 H), 1,67 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H), 2,27 - 2,44 (m, 1 H), 5,02 (spt, $J=6,61$ Hz, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,44 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,4

ácido 1-(1-metiletil)-6-(1-pirrolidinilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxílico



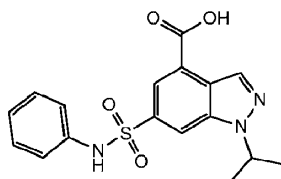
5 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,62 - 1,74 (m, 6 H), 1,85 (ddd, $J=6,57, 3,66, 3,41$ Hz, 4 H), 3,37 (t, $J=6,69$ Hz, 4 H), 5,01 (spt, $J=6,65$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,3

ácido 6-([3-(dimetilamino)propil]amino)sulfonil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico



10 ^1H RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 1,62 (qd, $J=7,07, 6,82$ Hz, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 2,82 (t, $J=6,82$ Hz, 2 H), 5,19 (dt, $J=13,14, 6,57$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,9

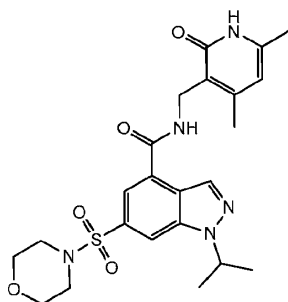
ácido 1-(1-metiletil)-6-([fenilamino]sulfonil)-1H-indazol-4-carboxílico



15 ^1H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1,52 (d, $J=6,82$ Hz, 6 H), 4,98 (ddd, $J=13,26, 6,82, 6,69$ Hz, 1 H), 7,00 - 7,16 (m, 3 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,25 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360,1

Ejemplo 95

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxamida



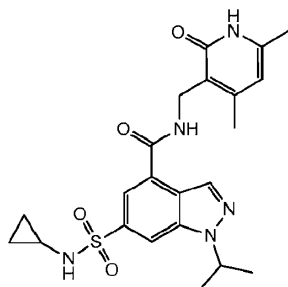
20 Se añadió ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxílico (90 mg, 0,255 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (62,5 mg, 0,331 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (69,3 mg, 0,509 mmol), EDC (98 mg, 0,509 mmol) y N-metilmorfolina (0,112 mL, 1,019 mmol) a sulfóxido de dimetilo (*DMSO*) (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añadieron 40 mL de agua y se agitó durante 10 minutos. El contenido se extrajo con DCM (5 x 30 mL), se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (eluyente: gradiente del 0% al 100% de Hex:EtOAc y después 0 al 10% de MeOH:EtOAc). El producto se recogió como 110 mg (88%). ^1H RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1,50 (d, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,89 - 3,05 (m, 4 H), 3,54 - 3,71 (m, 4 H), 4,38 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H), 5,27 (dt, $J=13,07, 6,47$ Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,80 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,88 (t, $J=5,05$ Hz, 1 H), 11,56 (s. ancho, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ +488,3

25

Los ejemplos 96-99 se prepararon mediante el uso de los procedimientos generales resumidos para el compuesto anterior.

Ejemplo 96

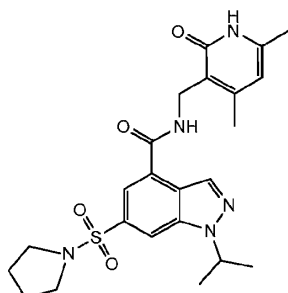
5 6-[(ciclopropilamino)sulfonil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



10 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,42 - 0,65 (m, 4 H), 1,61 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H), 2,19 (dt, $J=6,63$, 3,38 Hz, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,63 (d, $J=5,56$ Hz, 2 H), 4,95 (quin, $J=6,63$ Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,32 (s. ancho, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,25 (t, $J=5,18$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 11,46 (s. ancho, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458,1

Ejemplo 97

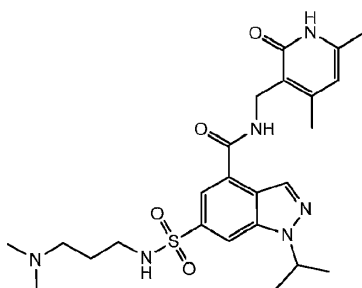
N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(1-pirrolidinilsulfonil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



15 ^1H RMN (400 MHz, *DMSO-d*) δ ppm 1,49 (d, 6 H), 1,58 - 1,71 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 3,18 - 3,29 (m, 4 H), 4,38 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H), 5,28 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 7,89 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,90 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H), 11,56 (s, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,4

Ejemplo 98

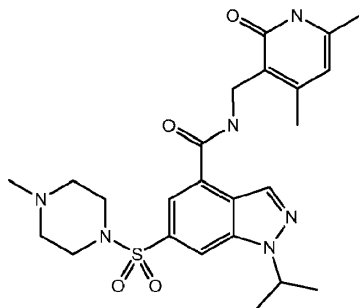
6-([3-(dimetilamino)propil]amino)sulfonil)-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



20 ^1H RMN (400 MHz, *DMSO-d*) δ ppm 1,37 - 1,54 (m, 8 H), 1,97 (s, 6 H), 2,05 - 2,17 (m, 5 H), 2,22 (s, 3 H), 2,78 (t, $J=6,95$ Hz, 2 H), 4,36 (d, $J=4,55$ Hz, 2 H), 5,16 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,53 (s, 0 H), 8,73 (s. ancho, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502,9

Ejemplo 99

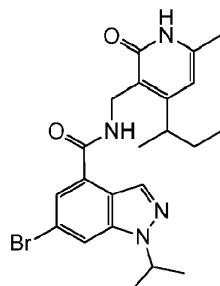
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl)-1H-indazol-4-carboxamida



- 5 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,62 (d, $J=6,82$ Hz, 6 H), 2,27 (d, $J=6,32$ Hz, 6 H), 2,43 (s, 3 H), 2,52 (s. ancho, 4 H), 3,14 (s. ancho, 4 H), 4,65 (d, $J=5,81$ Hz, 2 H), 4,93 (dq, $J=6,82, 6,65$ Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,06 - 8,16 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 12,02 (s. ancho, 1 H); LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,0.

Ejemplo 100

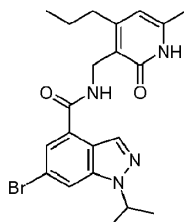
6-bromo-N-((4-(sec-butil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil 1H-indazol-4-carboxamida



- 10 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para el ejemplo 3 (etapa c) a partir de ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (0,50 g, 1,77 mmol) y 3-(aminometil)-4-(sec-butil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,446 g, 2,296 mmol). El producto se recogió como 0,81 g (98%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,53 (s, 1 H), 8,62 (t, $J=4,7$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,05 (quin, $J=6,6$ Hz, 1 H), 4,41 (d, $J=4,3$ Hz, 2 H), 2,95 (q, $J=7,1$ Hz, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 1,48 (m, 8 H), 1,07 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,74 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H). LC-MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,2.
- 15

Ejemplo 101

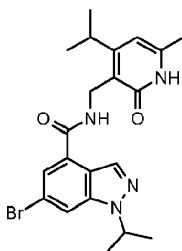
6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



- 20 Se agitó ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico (80 mg, 0,28 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (112 mg, 0,38 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (57,7 mg, 0,42 mmol) en 3 mL de DMSO durante 10 min bajo nitrógeno. Se añadió N-metilmorfolina (0,12 ml, 1,13 mmol) junto con EDC (81 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Se añadió agua helada y precipitó un sólido. Después se añadió K_2CO_3 al 10% para ajustar el pH a alrededor de 8-9. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se dejó reposar durante 10 min. El sólido se filtró, se disolvió en DMF y se añadió agua. El sólido que precipitó se filtró, se secó al aire durante 15 min y se secó en un horno de vacío durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (94 mg, 73%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,62 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,69 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,06 (dt, $J=13,14, 6,57$ Hz, 1 H) 4,36 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,48 - 1,56 (m, 2 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 0,89 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H); MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,1, 446,9.
- 25
- 30

Ejemplo 102

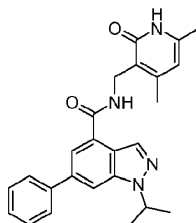
6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indazol-4-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el ejemplo 101 a partir de ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxílico y 3-(aminometil)-6-metil-4-(1-metiletil)2(1H)-piridinona. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 8,63 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,69 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 6,02 (s, 1 H) 5,05 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 4,41 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 3,21 (quin, $J=6,76$ Hz, 1 H) 2,16 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,11 (s, 3 H) 1,09 (s, 3 H); MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,1, 446,9.

Ejemplo 103

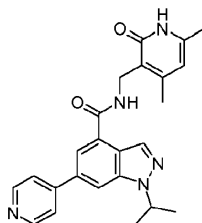
- 10 N-[[4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1H-indazol-4-carboxamida



- 15 A una mezcla de 6-bromo-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (0,15 g, 0,359 mmol), ácido fenilborónico (0,088 g, 0,719 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (0,229 g, 1,078 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,75 mL). La suspensión se desgasificó con N_2 durante 10 min, en cuyo momento se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,044 g, 0,054 mmol) y la reacción sellada se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc y concentrando a vacío hasta un residuo que se disolvió en una cantidad mínima de DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (columna de sílice Isco GOLD de 12 gramos; Gradiente B: 5-80%; A: diclorometano, B: 10% (amoníaco 2 M en metanol) en cloroformo) proporcionó N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1H-indazol-4-carboxamida (0,105 g, 0,248 mmol, 69,1 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,50 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 4,39 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 5,10 - 5,24 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,82 - 7,93 (m, 3 H) 8,12 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,66 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 11,54 (s, 1 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,1.

Ejemplo 104

- 25 N-[[4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida

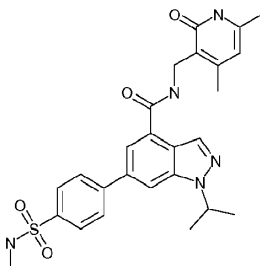


- 30 A una mezcla de 6-bromo-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (0,15 g, 0,359 mmol), ácido 4-piridinilborónico (0,088 g, 0,647 mmol) y fosfato potásico (tribásico) (0,229 g, 1,078 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,75 mL). La suspensión se desgasificó con N_2 durante 10 min, en cuyo momento se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,044 g, 0,054 mmol) y la reacción sellada se calentó a 100 °C durante la noche (la reacción adquirió un color muy oscuro). La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc, y se concentró a vacío hasta un residuo que se disolvió en una cantidad mínima de DCM. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (columna de sílice Isco GOLD de 12 gramos; Gradiente B: 5-90%; A: diclorometano, B: 10% (amoníaco 2 M en metanol) en cloroformo) proporcionó N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida (112 mg, 0,264 mmol,

73,5 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,51 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 4,40 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 5,15 - 5,27 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 3 H) 8,34 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,65 - 8,75 (m, 3 H) 11,55 (s, 1 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,1.

Ejemplo 105

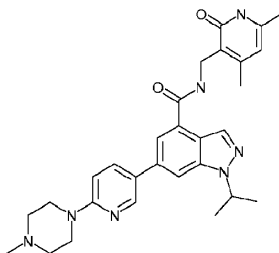
- 5 N -[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-{4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 10 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo- N -[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol), ácido {4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}borónico (77 mg, 0,36 mmol) en DME/agua (3 mL:1 mL). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (9,8 mg, 0,012 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (60,4 mg, 0,72 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 min. Se añadió EtOAc y la disolución se filtró a través de Celite y se evaporó. Se añadió DCM/MeOH (1:1), se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 90:10:1 de DCM/MeOH/ NH_4OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió EtOAc junto con hexanos, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró, se lavó con DCM y se secó para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 54%) en forma de un sólido beige. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 9,87 (s. ancho, 1 H) 8,62 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 3 H) 7,35 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,15 (quin, $J=6,63$ Hz, 1 H) 4,39 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507,9.

20 Ejemplo 106

- N -[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

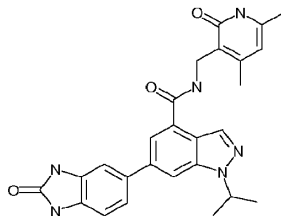


- 25 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo- N -[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol), 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperazina (109 mg, 0,36 mmol) en DME/agua (3 mL:1 mL). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (9,8 mg, 0,012 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (60,4 mg, 0,72 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 130 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó, se añadió DCM y se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/ NH_4OH). La purificación posterior mediante HPLC de fase inversa (C18, 15% al 80% de CH_3CN en agua con un 0,1% de TFA, gradiente de 12 minutos) proporcionó la sal de TFA. El CH_3CN se evaporó y la mezcla se diluyó con bicarbonato sódico saturado y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y DCM/isopropanol (80:20). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Se añadió EtOAc junto con hexanos, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 56%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,55 (s. ancho, 1 H) 8,66 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 8,61 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,04 - 8,09 (m, 2 H) 7,84 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,14 (quin, $J=6,57$ Hz, 1 H) 4,39 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H) 3,52 - 3,60 (m, 4 H) 2,38 - 2,46 (m, 4 H) 2,22 (d, $J=4,55$ Hz, 6 H) 2,13 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514,5.

40

Ejemplo 107

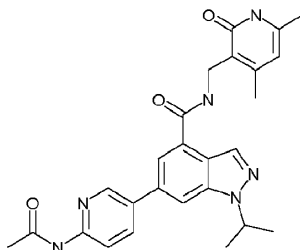
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (93 mg, 0,36 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,8 mg, 0,012 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (60,4 mg, 0,72 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 130 °C durante 20 min.
- 10 Se añadió DCM/MeOH (1:1), se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió EtOH, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró, se lavó con EtOH y DCM y se secó para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 37%) en forma de un sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H) 8,64 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,44 (dd, *J*=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,36 - 7,39 (m, 1 H) 7,03 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,16 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,39 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 471,3
- 15

Ejemplo 108

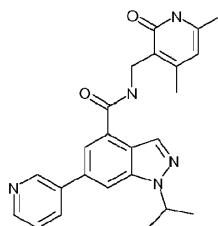
6-[6-(Acetilamino)-3-piridinil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 20 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (110 mg, 0,24 mmol), *N*-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]acetamida (104 mg, 0,4 mmol) en DME/agua (3 mL:1 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,76 mg, 0,013 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (66,4 mg, 0,79 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min. Se añadió agua y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió DCM al sólido y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió EtOAc, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título (91 mg, 72%) en forma de un sólido beige claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,64 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 1 H) 8,15 - 8,24 (m, 2 H) 7,89 - 7,93 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,18 (quin, *J*=6,63 Hz, 1 H) 4,40 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 473,1.
- 25
- 30

Ejemplo 109

N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida

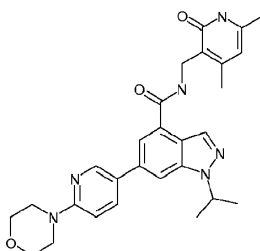


35

En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (120 mg, 0,29 mmol) y ácido 3-piridinilborónico (53 mg, 0,43 mmol) en DME/agua (3 mL:1 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,7 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (72,5 mg, 0,86 mmol) y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 120 °C durante 20 min. Se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió DMF junto con agua y el sólido que precipitó se filtró, se lavó con agua y hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 61%) en forma de un sólido gris claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 9,11 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,66 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,61 (dd, *J*=4,80, 1,26 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,28 (dt, *J*=8,02, 1,93 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,54 (dd, *J*=7,83, 4,80 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,19 (dt, *J*=13,14, 6,57 Hz, 1 H) 4,40 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 416,1.

Ejemplo 110

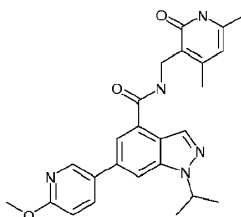
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (110 mg, 0,26 mmol) y ácido [6-(4-morfolinil)-3-piridinil]borónico (82 mg, 0,39 mmol) en DME/agua (3 mL:1 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,76 mg, 0,013 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (66,4 mg, 0,79 mmol) y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. Se evaporó, se añadió DCM/MeOH (1:1), se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió EtOH, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título (123 mg, 89%) en forma de un sólido beige claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,61 (t, *J*=4,93 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 2 H) 7,85 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 6,98 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,14 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,39 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H) 3,71 - 3,75 (m, 4 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 501,1.

Ejemplo 111

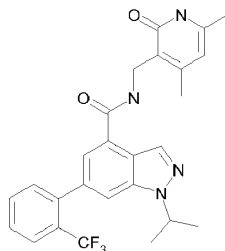
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida



En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida (120 mg, 0,29 mmol) y ácido [6-(metiloxi)-3-piridinil]borónico (66 mg, 0,43 mmol) en DME/agua (3 mL:1 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,7 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (72,5 mg, 0,86 mmol) y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. Se añadió agua y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió DCM y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió EtOAc junto con hexanos, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió DMF junto con agua y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 43%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,62 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,22 (dd, *J*=8,72, 2,65 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 6,97 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,15 (dt, *J*=13,07, 6,47 Hz, 1 H) 4,39 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 446,1.

Ejemplo 112

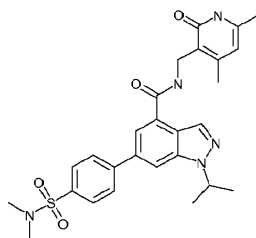
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 5 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]borónico (68,3 mg, 0,36 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,78 mg, 0,012 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (60,4 mg, 0,72 mmol) y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 15 min. Se añadió agua y el sólido que precipitó se filtró. Se añadió DCM/MeOH (1:1), se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió EtOAc junto con hexanos, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (87 mg, 74%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,52 (s, 1 H) 8,53 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,77 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,66 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 5,87 (s, 1 H) 5,05 (dt, *J*=13,14, 6,57 Hz, 1 H) 4,35 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 483,0.

Ejemplo 113

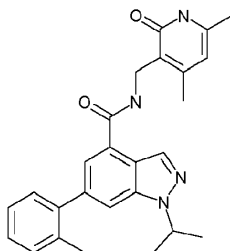
6-{4-[(Dimetilamino)sulfonyl]fenil}-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 20 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (220 mg, 0,53 mmol) y ácido {4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil}borónico (181 mg, 0,79 mmol) en 3:1 dioxano/agua (4 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (21,5 mg, 0,026 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (133 mg, 1,58 mmol) y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110 °C durante 20 min. Se añadió agua y el sólido que precipitó se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, 15% al 80% de CH₃CN en agua con un 0,1% de TFA, gradiente de 12 minutos) proporcionó la sal de TFA. El acetonitrilo se eliminó mediante evaporación y la mezcla resultante se diluyó con bicarbonato sódico saturado. El sólido que precipitó se filtró. Se añadió EtOAc/EtOH (5:1), junto con hexanos, y la mezcla se sometió a sonicación. El sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (132 mg, 47%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,49 (s, ancho, 1 H) 8,71 (t, *J*=4,42 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,94 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,21 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,40 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,66 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 522.

Ejemplo 114

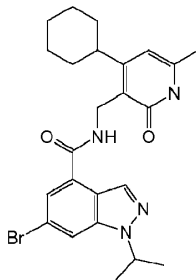
N-[(4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-metilfenil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



5 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó 6-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida (120 mg, 0,29 mmol) y ácido [(2-metilfenil)borónico (58,6 mg, 0,43 mmol) en dioxano/agua (3 mL:1 mL). Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11,74 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió bicarbonato sódico (72,5 mg, 0,86 mmol) y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 100 °C durante 15 min. Se añadió DCM/MeOH (1:1), se preabsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en SiO₂ (eluyente: gradiente del 100% de DCM hasta 80:20:2 de DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron. Se añadió EtOAc junto con hexanos, se sometió a sonicación y el sólido que precipitó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (84 mg, 66%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,51 (s, 1 H) 8,55 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,55 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 4 H) 5,87 (s, 1 H) 5,09 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,36 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 429,1.

15 Ejemplo 115

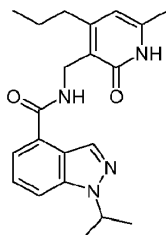
6-Bromo-*N*-[(4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



20 En un tubo sellable de 25 mL bajo nitrógeno se combinó ácido 6-bromo-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxílico (237 mg, 0,84 mmol) y 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1*H*)-piridinona.TFA (434 mg, 1,3 mmol) en DMSO (10 mL). Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (194 mg, 1,42 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió *N*-metilmorfolina (0,39 ml, 3,52 mmol) y EDC (273 mg, 1,42 mmol), el recipiente se selló, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se vertió en 10 mL de agua helada y precipitó un sólido beige. Se añadió K₂CO₃ (10%) para ajustar el pH~8-9 y la mezcla se agitó durante 30 min y se dejó reposar durante otros 30 min. El sólido se filtró y se secó al aire. Se añadió DMF, se calentó y se sometió a sonicación y se añadió agua. El sólido que precipitó se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 73%) en forma de un sólido beige claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 8,63 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,68 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 5,05 (dt, *J*=13,14, 6,57 Hz, 1 H) 4,43 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,84 (t, *J*=11,24 Hz, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 1,70 (d, *J*=13,39 Hz, 2 H) 1,60 (d, *J*=12,13 Hz, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,42 (s. ancho, 1 H) 1,17 - 1,39 (m, 4 H). MS(ES) [M+H]⁺ 485,2, 487,2.

30 Ejemplo 116

1-(1-Metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida

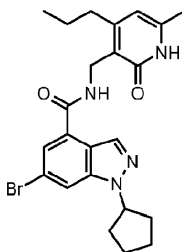


Se hidrogenó 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida (70,3 mg, 0,15 mmol) en 3:1 de EtOH/THF (4 mL) mediante el uso de Pd/C (10% en húmedo, de tipo Degussa) y un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y EtOH y el disolvente se evaporó. Se añadió DMF con agua y el sólido blanco que precipitó se filtró, se secó al aire durante 15 min y se secó en un horno de vacío durante 3 h. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa de Gilson (30x100 Varian Polaris C18, gradiente del 15-80% de MeCN en agua con un 0,1% de TFA a lo largo de 12 minutos). Se eliminó la mayoría del disolvente y se añadió NaHCO₃ saturado. El sólido que precipitó se filtró, se secó al aire durante 15 min y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 37%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,75 (s. ancho, 1 H) 8,63 (s. ancho, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,85 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,39 - 7,51 (m, 7 H) 5,99 (s, 1 H) 5,03 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,22 (d, *J*=4,29 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 367,2.

Los compuestos siguientes se prepararon mediante el uso de los procedimientos generales resumidos para los Ejemplos 103-116:

Ejemplo 117

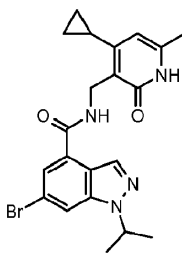
15 6-Bromo-1-ciclopentil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,62 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,69 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,22 (quin, *J*=7,01 Hz, 1 H) 4,36 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,07 - 2,15 (m, 5 H) 1,93 - 2,01 (m, 2 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 1,65 - 1,73 (m, 2 H) 1,47 - 1,56 (m, 2 H) 0,89 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H). MS(ES) [M+H]⁺ 471,2, 473,0.

Ejemplo 118

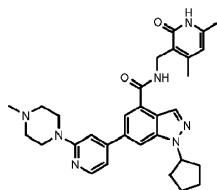
6-Bromo-N-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida



¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,48 (s. ancho, 1 H) 8,66 (t, *J*=4,67 Hz, 1 H) 8,32 - 8,38 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 5,52 (s, 1 H) 5,06 (quin, *J*=6,57 Hz, 1 H) 4,53 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H) 2,06 - 2,17 (m, 4 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 0,68 - 0,78 (m, 2 H). MS(ES) [M+H]⁺ 443,0, 445,1.

Ejemplo 119

1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida

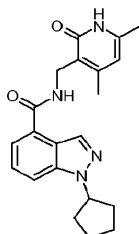


¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,65 (t, *J*=4,80 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,14 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,38 (quin, *J*=7,14 Hz, 1 H) 4,39 (d,

$J=5,05$ Hz, 2 H) 3,56 - 3,63 (m, 4 H) 2,44 (t, $J=4,80$ Hz, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,14 - 2,20 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,98 - 2,05 (m, 2 H) 1,91 (dd, $J=8,84, 5,56$ Hz, 2 H) 1,68 - 1,75 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 540,3.

Ejemplo 120

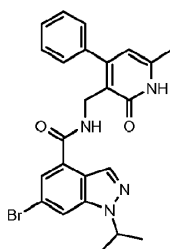
1-Ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,39 (s. ancho, 1 H) 8,50 (s. ancho, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 7,85 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,40 (dd, $J=8,46, 7,20$ Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 5,21 (quin, $J=7,01$ Hz, 1 H) 4,36 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,09 - 2,16 (m, 6 H) 1,96 - 2,04 (m, 2 H) 1,84-1,92 (m, 2 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 365,3.

10 Ejemplo 121

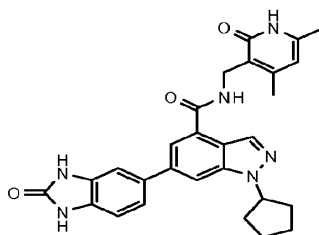
6-Bromo-1-(*N*-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,86 (s. ancho, 1 H) 8,60 (t, $J=4,04$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,64 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 5 H) 6,00 (s, 1 H) 5,06 (dt, $J=13,14, 6,57$ Hz, 1 H) 4,17 (d, $J=4,04$ Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 478,9, 480,8.

Ejemplo 122

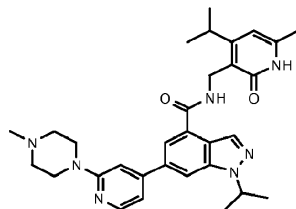
1-Ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida



20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H) 8,64 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,79 - 7,84 (m, 1 H) 7,44 (dd, $J=8,21, 1,64$ Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,03 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,34 (quin, $J=7,14$ Hz, 1 H) 4,39 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,15-2,19 (m, 1 H) 2,13 (s, 4 H) 1,98 - 2,06 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 1,67- 1,76 (m, 2 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 497,3.

Ejemplo 123

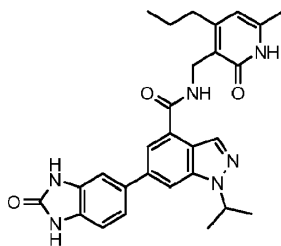
1-(1-metiletil)-*N*-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,51 (s. ancho, 1 H) 8,67 (t, $J=4,55$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,20 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,14 (dd, $J=5,31, 1,26$ Hz, 1 H) 6,03 (s, 1 H) 5,21 (quin, $J=6,63$ Hz, 1 H) 4,48 (s. ancho, 1 H) 4,46 (s. ancho, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 4 H) 3,25 (dt, $J=13,64, 6,82$ Hz, 1 H) 2,41 - 2,46 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,12 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542,3.

Ejemplo 124

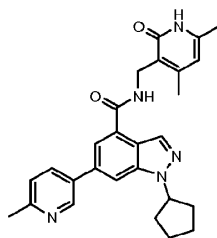
- 10 1-(1-Metiletil)-*N*-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H) 8,65 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,43 (dd, $J=8,08, 1,77$ Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,03 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,16 (quin, $J=6,63$ Hz, 1 H) 4,42 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 1,51 - 1,59 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 0,89 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,3.

Ejemplo 125

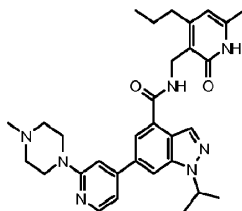
1-Ciclopentil-*N*-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,45 (s. ancho, 1 H) 8,97 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 8,69 (s. ancho, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,17 (dd, $J=8,08, 2,53$ Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,40 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,35 (quin, $J=7,14$ Hz, 1 H) 4,39 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 2,54 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,16 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,98 - 2,06 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 2 H) 1,68 - 1,76 (m, 2 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,0.

Ejemplo 126

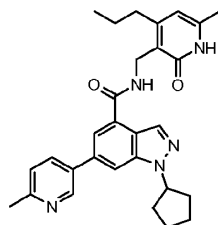
1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 8,65 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,21 (d, $J=5,30$ Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,14 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,21 (dt, $J=13,14, 6,57$ Hz, 1 H) 4,42 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 3,56 - 3,63 (m, 4 H) 2,53 - 2,56 (m, 2 H) 2,44 (t, $J=4,93$ Hz, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 - 1,61 (m, 2 H) 1,52 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 0,89 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542,2.

Ejemplo 127

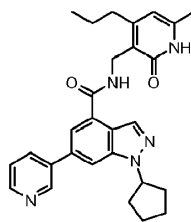
- 10 1-Ciclopentil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,46 (s. ancho, 1 H) 8,96 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,70 (s. ancho, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,17 (dd, $J=8,08, 2,53$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,40 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 5,31 - 5,39 (m, 1 H) 4,42 (d, $J=4,55$ Hz, 2 H) 2,54 (s, 5 H) 2,12 - 2,20 (m, 5 H) 2,05 (s. ancho, 2 H) 1,90 (dd, $J=8,97, 5,68$ Hz, 2 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,48 - 1,57 (m, 2 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2.

Ejemplo 128

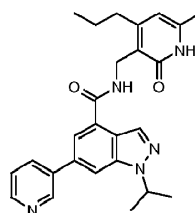
1-Ciclopentil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida



- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,55 (s. ancho, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 8,60 - 8,70 (m, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 7,93 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=7,83, 4,80$ Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 5,36 (quin, $J=7,14$ Hz, 1 H) 4,43 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 2,54 (d, $J=6,82$ Hz, 2 H) 2,12 - 2,21 (m, 5 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H) 1,67 - 1,77 (m, 2 H) 1,48 - 1,57 (m, 2 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2.

Ejemplo 129

1-(1-Metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida

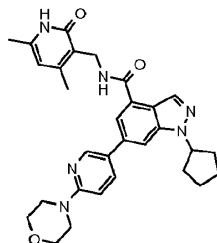


- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 9,11 (s. ancho, 1 H) 8,66 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 8,62 (d, $J=4,04$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,28 (dt, $J=8,21, 1,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,92 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H) 7,55 (dd, $J=7,96, 4,67$ Hz, 1 H)

H) 5,92 (s, 1 H) 5,19 (quin, $J=6,63$ Hz, 1 H) 4,43 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 2,54 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 1,52 - 1,59 (m, 2 H) 1,52 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H). MS(ES) $[M+H]^+$ 444,3.

Ejemplo 130

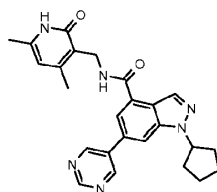
1-Ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 8,60 (t, $J = 5,05$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (ddd, $J = 2,78, 2,91, 5,94$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 1,01$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,31 (t, $J = 7,07$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 4,80$ Hz, 2H), 3,70 - 3,76 (m, 4H), 3,50 - 3,55 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09 - 2,18 (m, 5H), 1,96 - 2,07 (m, 2H), 1,89 (dd, $J = 5,68, 9,22$ Hz, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 527,1.

10 Ejemplo 131

1-Ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(5-pirimidinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida

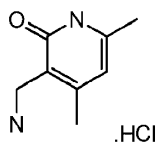


15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,54 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,63 (t, $J = 4,93$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,35 (dq, $J = 7,07, 7,33$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 4,80$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 5H), 1,98 - 2,08 (m, 2H), 1,85 - 1,96 (m, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 2H). MS(ES) $[M+H]^+$ 443,0.

Intermedios

Intermedio 1

Hidrocloreto de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1*H*)-piridinona

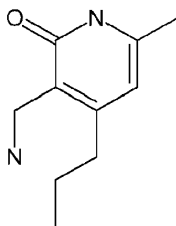


20 Se cargó paladio sobre carbono (10%) (3,24 g) en una botella Parr seca de 2 L y se añadió una pequeña cantidad de ácido acético. A continuación se añadió 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (30 g, 202,7 mmol), acetato sódico (30,75 g, 375,0 mmol), óxido de platino (0,218 g), y ácido acético (1 L). La botella se tapó, se colocó en un aparato Parr, y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (689,5 kPa) durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se eliminó para proporcionar un residuo, que se trató con 150 mL de HCl conc., y el sólido formado se filtró. El filtrado amarillo se concentró. Al compuesto bruto se le añadieron 30 mL de HCl conc. y 150 mL de EtOH, el contenido se enfrió a 0°C , y se agitó a 0°C durante 2 h. El sólido formado se filtró, se lavó con EtOH frío, éter, y se secó. El producto se recogió en forma de 36 g. Este lote se combinó con otros lotes preparados a escalas más pequeñas y se trituró con éter para proporcionar 51 g de compuesto puro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,85 (s ancho, 1 H) 8,13 (s ancho, 3 H) 5,93 - 6,01 (m, 1 H) 3,72 - 3,80 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H).

30

Intermedio 2

3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona



Etapa 1

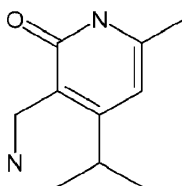
- 5 A una disolución agitada de t-BuOK (20 g, 178,5 mmol) y cianoacetamida (16,5 g, 196 mmol) en DMSO (300 mL) se le añadió (3E)-3-hepten-2-ona (20 g, 178,3 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió t-BuOK adicional (60 g, 535,7 mmol) a la mezcla de reacción. El argón se desplazó después mediante gas oxígeno y se agitó durante 48 hrs a temperatura ambiente bajo oxígeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua (80 mL) seguido de HCl 4 N (120 mL). La mezcla se agitó durante 15 min y el sólido se filtró. El sólido se lavó con agua (1 L) y se secó para proporcionar 1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-carbonitrilo en forma de un sólido blanquecino (12 g, 38 %). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 1,030 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,728 (m, 2H), 2,429 (s, 3H), 2,701 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,083 (s, 1H). LCMS E-S (M-H) = 175,11.

Etapa 2

- 15 A una suspensión de Ni-Raney (2 g) en metanol (250 mL) se le añadió 1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-carbonitrilo (5 g, 28,4 mmol) y amoníaco metanólico (750 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (413,7 kPa) durante 48 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol (250 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto (5,1 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con el uso de una columna corta de gel de sílice (malla 60-120) tratada con NH₃ metanólico, (eluyente: 0-25% de metanol en DCM) y se aisló para proporcionar el producto deseado 3-(amino metil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona en forma de un sólido blanquecino (2 g, 39 % de rendimiento). ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) : δ 0,921 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,518 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,418 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,451 (s, 2H), 4-5,6 (s ancho, 2H, intercambiable), 5,822 (s, 1H). LCMS E-S (M+H) = 181,22.

25 Intermedio 3

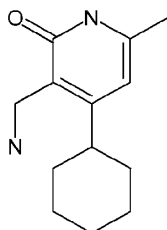
3-(Aminometil)-6-metil-4-(1-metiletil)-2(1H)-piridinona



- 30 El compuesto del título se preparó de la misma manera descrita para 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (Intermedio 2, etapas 1 y 2) a partir de (3E)-5-metil-3-hexen-2-ona (20 g, 137 mmol). LCMS E-S (M+H) = 181,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,8 - 11,9 (s ancho, 1H), 7,86 - 7,96 (s ancho, 3H), 6,10 (s, 1H), 3,82 - 3,86 (m, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,08 (d, 6H).

Intermedio 4

3-(Aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1H)-piridinona



Etapa 1

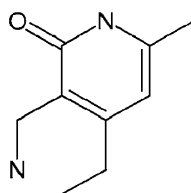
5 A una suspensión agitada de CrCl_2 (58 g, 472,8 mmol en THF (1500 ml) se añadió una disolución en THF (500 ml) de 1,1-dicloro-2-propanona (10 g, 78,8 mmol) y ciclohexanocarbaldehído (8,84 g, 78,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, y después se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 M. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a vacío. El residuo bruto (10 g) se añadió a una disolución de DMSO (150 mL) que contenía t-BuOK (7,5 g, 65,7 mmol) y cianoacetamida (6,1 g, 72,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió más t-BuOK (22,5 g, 197,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de oxígeno durante 1 h más. El contenido se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H_2O , y después 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (4,5 g, 32%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,25 (s, 1 H), 2,61-2,65 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,66-1,79 (m, 4 H), 1,24-1,46 (m, 6 H).

Etapa 2

15 A una disolución de THF (100 mL) enfriada en un baño de hielo del producto de la etapa 1 (2 g, 9,26 mmol) se le añadió NaBH_4 (0,81 g, 21,3 mmol), y I_2 (2,3 g, 9,26 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 3 h, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C , la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición lenta de HCl 3 N (1 mL). La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0,5 g, 25%). LCMS E-S (M+H) = 221,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,8 - 11,9 (s ancho, 1H), 7,80-7,93 (s ancho, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,58-1,72 (m, 5H), 1,19 - 1,41 (m, 5H).

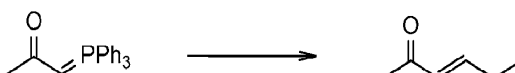
Intermedio 5

Hidrocloruro de 3-(aminometil)-4-etil-6-metil-2(1H)-piridinona



Etapa 1

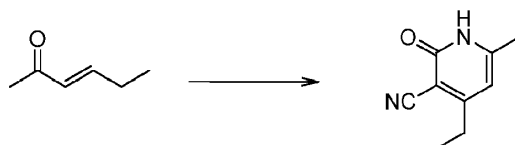
25 Hex-3-en-2-ona



30 A una disolución agitada de 1-(trifenilfosforanilideno)-2-propanona (100 g, 307 mmol) en DCM (500 mL) se le añadió propionaldehído (140 mL, 1929 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se hizo seguimiento de la reacción por TLC. El disolvente (DCM) se eliminó mediante destilación con el uso de una destilación habitual. El residuo se destiló después mediante el uso de destilación fraccionada a vacío (~450 mbar), y se aisló el producto deseado. El compuesto del título, hex-3-en-2-ona (20 g, 66%), se recogió a 110°C . ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz) δ ppm 1,071-1,121 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 2,250-2,299 (m, 5H), 6,054-6,094 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$), 6,823-6,895 (m, 1H).

Etapa 2

35 4-Etil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo

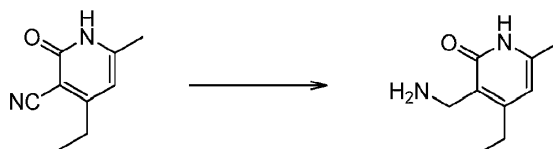


40 A una disolución agitada de t-BuOK (22,85 g, 204,08 mmol) y cianoacetamida (18,8 g, 224,1 mmol) en DMSO (300 mL) se le añadió hex-3-en-2-ona (20 g, 204,08 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió más t-BuOK (68,5 g, 612,05 mmol). El gas argón se desplazó mediante gas oxígeno, y la mezcla se agitó durante 48 hrs a temperatura ambiente en presencia de oxígeno. La reacción se monitorizó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se diluyó con agua (100 mL) seguido de HCl 4 N (120 mL). La mezcla se agitó durante 15 min y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (1 L) y se secó para proporcionar el compuesto del título, 4-etil-

1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo (10,5 g, 31 %), en forma de un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 1,148-1,185 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 2,237 (s, 3H), 2,557-2,614 (m, 2H), 6,211 (s, 1H), 12,330 (s ancho, 1H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 161,06.

Etapa 3

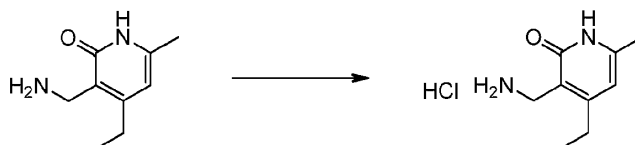
5 3-(Aminometil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona



A una suspensión de níquel-Raney (6 g) en metanol (200 mL) se le añadió 4-etil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo (10 g, 61,7 mmol) y amoníaco metanólico (750 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (551,5 kPa) durante 48 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (250 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna de filtración con el uso de gel de sílice (malla 60-120), se eluyó con un 10% de MeOH en CHCl_3 , para proporcionar 3-(amino metil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (5,6 g, 54 %) en forma de un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) (amina libre): δ ppm 1,063-1,101 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 2,101 (s, 3H), 2,412-2,449 (m, 2H), 3,448 (s, 2H), 5,835 (s, 1H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167,06.

15 Etapa 4

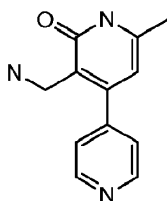
Hidrocloruro de 3-(aminometil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona



Se suspendió 3-(amino metil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, (5,6 g, 33 mmol) en DCM (560 mL) y se filtró el contenido/partículas insolubles. El filtrado se concentró y se secó. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (16 mL, 66 mmol) a 0°C y se agitó durante 10 min, en cuyo momento la mezcla de reacción se concentró a alto vacío y se secó. El sólido bruto resultante se trituró con hexano (150 mL) y se filtró. El sólido se secó a vacío. Se recogió hidrocloreuro de 3-(amino metil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (5,9 g, 86%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,082-1,120 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 2,179 (s, 3H), 2,503-2,544 (m, 2H), 3,785-3,798 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,024 (s, 1H), 7,985 (s ancho, 2H), 11,858 (s ancho, 1H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167,2.

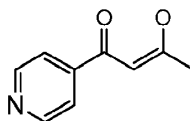
25 Intermedio 6

3-(aminometil)-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1H)-ona



Etapa 1

(Z)-3-hidroxi-1-(piridin-4-il)but-2-en-1-ona

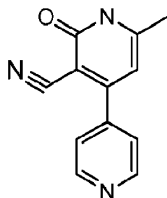


A una disolución de 4-piridincarboxilato de etilo (30 g, 198 mmol) y acetona (34,58 g, 595 mmol) en THF (150 mL) se le añadió lentamente NaOMe (12,87 g, 238 mmol) a $35-40^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar un sólido, que se lavó con *t*-BuOMe, y se disolvió en H_2O . La disolución se acidificó con ácido acético y el producto oleoso resultante se extrajo con CHCl_3 . El disolvente se eliminó a vacío, y se obtuvo el producto bruto

(12 g, 37%) y se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 2,21 (s, 3H); nota: el OH enólico no aparece.

Etapa 2

6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-[4,4'-bipiridin]-3-carbonitrilo



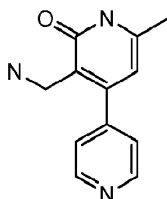
5

A una disolución de (2Z)-3-hidroxi-1-(4-piridinil)-2-buten-1-ona (8 g, bruto, 49 mmol) y cianoacetamida (4,12 g, 49 mmol) en EtOH anhidro (100 mL) se le añadió piperidina (4,17 g, 49 mmol) bajo N_2 a 75 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Tras la filtración, se recogió el sólido y se lavó con H_2O para proporcionar el producto bruto (4 g) en forma de dos isómeros. Tras la separación mediante HPLC, se obtuvieron 1,8 g de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo y 1,2 g de 4-metil-6-oxo-1,6-dihidro-2,4'-bipiridin-5-carbonitrilo. La identidad de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo se estableció mediante análisis NOE. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,79 (s. ancho, 1H), 8,75 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

10

Etapa 3

15 3-(aminometil)-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1H)-ona

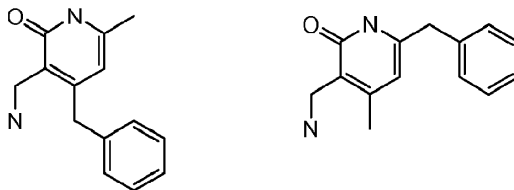


20

A una disolución de THF (100 mL) enfriada en un baño de hielo de 6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-carbonitrilo (4 g, 18,9 mmol) se le añadió NaBH_4 (1,43 g, 37,9 mmol), y I_2 (4,81 g, 18,9 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con HCl 4 N. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC para proporcionar 3-(aminometil)-6-metil-4,4'-bipiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 31 %) en forma de una sal de TFA. LCMS $\text{MH}^+ = 216,0$ ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 en D_2O) δ 8,87 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,65 (s ancho, 2H), 2,17 (s, 3H).

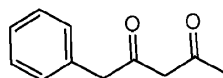
Intermedio 7

25 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona



Etapa 1

1-fenilpentano-2,4-diona



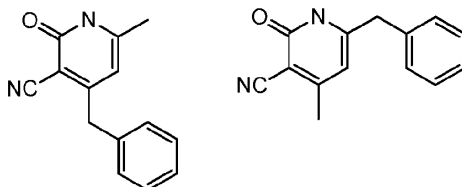
30

A una disolución de NaNH_2 (19,02 g, 480 mmol) en éter anhidro (400 mL) bajo N_2 a -5 °C se le añadió gota a gota fenilacetato de etilo (19,2 g, 150 mmol) y después acetona (21,23 g, 370 mmol) con agitación enérgica. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó después a pH 4,0 - 5,0 con HCl 1 N. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice para proporcionar 1-fenil-2,4-pentanodiona (18,32 g, 44 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$) δ 15,49 (s ancho, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 5,53 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

Etapa 2

4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo y 6-bencil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



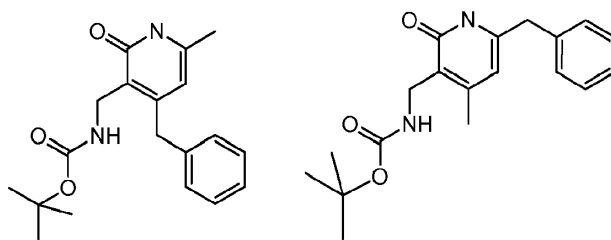
5

Se disolvió 1-fenil-2,4-pentanodiona (18,32 g, 104 mmol) y cianoacetamida (8,74 g, 104 mmol) en EtOH (104 mL) y se calentó hasta homogeneidad (aprox. 75 °C). Se añadió piperidina (8,86 g, 104 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 - 30 min., seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo se dio una precipitación. El contenido heterogéneo se filtró para proporcionar un sólido que se suspendió en 200 mL de agua y se agitó enérgicamente durante 20 min. La mezcla heterogénea se filtró para proporcionar 6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (12,06 g, 52%). LCMS MH+ = 225,1 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,31 (m, 10H), 6,06 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

10

Etapa 3

15 compuesto de ((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo y ((6-bencil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



20

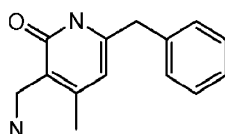
Se colocó acetato sódico (6,14 g, 74,8 mmol), Pd/C (0,65 g, 1 mmol), y óxido de platino (II) (45 mg, 1 mmol) en una botella Parr seca equipada con una entrada de nitrógeno. Se añadió una pequeña cantidad de ácido acético para humedecer los catalizadores. Se añadió una disolución de 6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (6 g, 26,7 mmol) en ácido acético (300 mL) al recipiente. El contenido se selló y se hidrogenó en un agitador Parr a 310,2 kPa durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con ácido acético. El filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con metanol y se filtró para proporcionar una mezcla bruta de 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona. La reacción se llevó a cabo por duplicado para proporcionar una recuperación bruta total de 14,5 g. A una disolución de la mezcla de productos brutos anteriores (4,0 g, 17,5 mmol) en THF (10 mL) y DMF (10 mL) se le añadió anhídrido de di-terc-butoxicarbonilo (5,0 g, 23,4 mmol) y trietilamina (5,2 g, 52,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente y después se agitó durante otras 4 h. El contenido se diluyó con agua helada y después se filtró. El sólido recogido se secó y los productos se separaron mediante HPLC para proporcionar 1,2 g de {[4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,55-1,60 (s ancho, 1H), 7,20-7,29 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,32 (s, 9H) y 1,0 g de {[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50-11,55 (s ancho, 1H), 7,18-7,25 (m, 5H), 5,75 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

25

30

Etapa 4

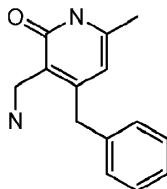
3-(aminometil)-6-bencil-4-metilpiridin-2(1H)-ona



Una disolución de {[4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 3,66 mmol) en HCl 4 N (en 15 mL de 1,4-dioxano) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente. La mezcla se filtró y se secó para proporcionar 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1*H*)-piridinona en forma de una sal de HCl (0,725 g, 87%). LCMS MH⁺ = 229,1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9-12,0 (s ancho, 1H), 7,99 (s ancho, 3H), 7,20 (s, 5H), 5,97 (s, 1H), 3,72-3,75 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).

3-(aminometil)-4-bencil-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona



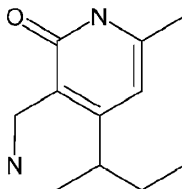
5

Una disolución de {[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 3,0 mmol) en HCl 4 N (en 15 mL de 1,4-dioxano) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó para proporcionar 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1*H*)-piridinona en forma de una sal de HCl (0,600 g, 86%). LCMS MH⁺ = 229,1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,9-12,0 (s ancho, 1H), 8,03 (s ancho, 3H), 7,16-7,30 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

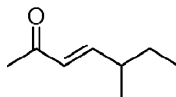
10

Intermedio 8

3-(aminometil)-4-(sec-butil)-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona



a) (E)-5-metilhept-3-en-2-ona

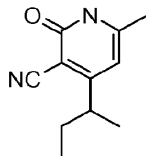


15

A una disolución agitada de 1-(trifenilfosforanilideno)-2-propanona (73,9 g, 232,55 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió 2-metil butanal (20 g, 232,55 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El DCM se eliminó mediante destilación de la mezcla de reacción con el uso de un condensador de recorrido corto y, tras ello, se recogió el producto deseado (E)-5-metilhept-3-en-2-ona, 2 (12 g, 41%) en forma de un líquido incoloro mediante destilación fraccionada. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,909-0,891 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,085-0,976 (m, 3H), 1,46-1,103 (m, 2H), 1,632-1,606 (d, 1H), 2,252-2,205 (m, 3H), 6,061-6,018 (dd, 1H), 6,716-6,657 (m, 1H). GCMS = 126,2 (M)-Pureza 87%.

20

b) 4-sec-butil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo



A una disolución agitada de t-BuOK (8 g, 71,42 mmol) y cianoacetamida (6,6 g, 78,57 mmol) en DMSO (80 mL) se le añadió (E)-5-metilhept-3-en-2-ona, 2 (9 g, 71,42 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió más t-BuOK (24 g, 214,28 mmol). Después, se desplazó el argón mediante oxígeno y se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (36 mL) seguido de HCl 4 N (hasta pH~4), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min. El sólido separado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 mL), éter de petróleo (100 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7 g, 53 %). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,816-0,779 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,178-1,161 (d, 3H, J=6,8Hz), 1,637-1,505 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,814-2,760 (m, 1H), 6,239 (s, 1H), 12,324 (s ancho, 1H); LCMS (ES-) m/z = 189,20 (M-H)

30

c) 4-sec-butil-3-(aminometil)-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona

A una suspensión de Ni-Raney (10 g) en metanol (50 mL) se le añadió 4-sec-butil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-3-carbonitrilo (7 g, 36,8 mmol) seguido de amoníaco metanólico (200 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó a

35

temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (551,6 kPa) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol (250 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto (7 g). La reacción se repitió de nuevo en las mismas condiciones. Los productos brutos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 8% de MeOH en CHCl₃, al que se añadió NH₃) y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico (50 mL) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,5 g, 28%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,809-0,774 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,113-1,097 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,504-1,468 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,184 (s, 3H), 2,839-2,822 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 3,822 (s, 2H), 6,059 (s, 1H), 8,315 (s ancho, 2H); LCMS (ES+) m/z = 195,22 (M+H)

Protocolo de ensayo

10 Los compuestos contenidos en la presente memoria se estudiaron en cuanto a su capacidad de inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 en el complejo PRC2. El complejo PRC2 humano se preparó co-expresando cada una de las 5 proteínas que lo componen (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9, seguido de co-purificación. La actividad enzimática se midió en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) en el que un grupo metilo tritiado se transfiere desde 3H-SAM a un residuo de lisina en la Histona H3 de un mononucleosoma, purificado de células HeLa. Los mononucleosomas se capturaron en microesferas de SPA y la señal resultante se lee en un lector de placas ViewLux.

Parte A. Preparación de Compuestos

1: Preparar una reserva 10 mM de compuestos a partir de sólido en 100% de DMSO.

20 2. Establecer una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3, concentración superior 10 mM) en un 100% de DMSO para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para los controles de DMSO.

3. Dispensar 100 nL de compuesto de la placa de dilución a las placas de reacción (Grenier Bio-One, 384 pocillos, nº de cat. 784075).

Parte B. Preparación de Reactivos

25 Preparar las disoluciones siguientes:

1: Tris-HCl 50 mM, pH 8: Para 1 L de tampón base, combinar Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 mL) y agua destilada (950 mL).

2. Tampón de Ensayo 1x: Para 10 mL de Tampón de Ensayo 1x, combinar Tris-HCl 50 mM, pH 8 (9958 µL), MgCl₂ 1 M (20 µL), DTT 2 M (20 µL), y 10% de Tween-20 (2 µL) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM, DTT 4 mM, 0,002% de Tween-20.

30 3. Disolución de Enzima 2x: Para 10 mL de Disolución de Enzima 2x, combinar Tampón de Ensayo 1x y complejo PRC2 para proporcionar una concentración enzimática final de 10 nM.

4. Suspensión de Microesferas de SPA: Para 1 mL de Suspensión de Microesferas de SPA, combinar microesferas LEADSeeker revestidas de PS-PEI (40 mg) y ddH₂O (1 mL) para proporcionar una concentración final de 40 mg/mL.

35 5. Disolución de Sustrato 2x: Para 10 mL de Disolución de Sustrato 2x, combinar Tampón de Ensayo 1x (9728,55 µL), 800 µg/mL de mononucleosomas (125 µL), SAM 1 mM frío (4 µL), y 3H-SAM 7,02 µM (142,45 µL; 0,55 mCi/mL) para proporcionar una concentración final de 5 µg/mL de nucleosomas, SAM 0,2 µM frío, y 3H-SAM 0,05 µM.

6. Mezcla de Apagador/Microesferas 2,67x: Para 10 mL de Mezcla de Apagador/Microesferas 2,67x, combinar ddH₂O (9358 µL), SAM 10 mM frío (267 µL), 40 mg/mL de Suspensión de Microesferas (375 µL) para proporcionar una concentración final de SAM 100 µM frío y 0,5 mg/mL de microesferas de SPA.

40 Parte C. Reacción de Ensayo en Placas Bio-One Grenier de 384 pocillos

Adición de Compuestos

1. Dispensar 100 nL/pocillo de Compuesto 100x a los pocillos de ensayo (como se indicó anteriormente).

2. Dispensar 100 nL/pocillo de DMSO del 100% a las columnas 6 y 18 para los controles alto y bajo, respectivamente.

45 Ensayo

1. Dispensar 5 µL/pocillo de Tampón de Ensayo 1x a la columna 18 (reacciones de control bajo).

2. Dispensar 5 µL/pocillo de Disolución de Enzima 2x a las columnas 1-17, 19-24.

3. Centrifugar las placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.

4. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
5. Incubar el compuesto/DMSO con la enzima durante 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Dispensar 5 μ L/pocillo de Disolución de Sustrato 2x a las columnas 1-24.
7. Centrifugar las placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.

- 5 8. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
9. Incubar las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Adición de Apagador/Microesferas

1. Dispensar 5 μ L/pocillo de la Mezcla de Apagador/Microesferas 3x a las columnas 1-24.
2. Sellar la parte superior de cada placa de ensayo con adhesivo TopSeal.
- 10 3. Centrifugar las placas de ensayo durante ~1 minuto a 500 rpm.
4. Equilibrar las placas durante > 20 min.

Lectura de las placas

1. Leer las placas de ensayo en el Lector de Placas Viewlux utilizando el filtro de emisión de 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.
- 15 La adición de reactivos puede hacerse manualmente o con manipulador de líquidos automatizado.

*La concentración de DMSO final en este ensayo es 1%.

*El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.

*La concentración de partida final de los compuestos es 100 μ M.

Parte D. Análisis de datos

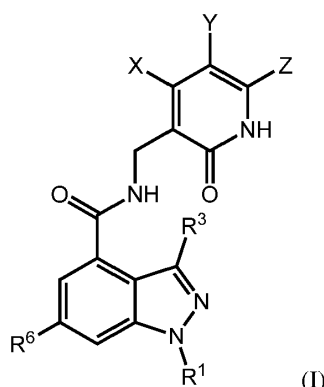
- 20 Se calculó el porcentaje de inhibición respecto del control de DMSO para cada concentración de compuesto, y los valores resultantes se ajustaron mediante el uso de los parámetros de ajuste de CI_{50} habituales del paquete informático de ajuste de datos ABASE.

- 25 Los compuestos ejemplificados de la presente invención se ensayaron en general según el ensayo anterior o un ensayo análogo, y se descubrió que eran inhibidores de EZH2. Los valores de CI_{50} oscilaron de alrededor de 1 nM a alrededor de 10 μ M; Los valores de CI_{50} de los compuestos más activos oscilan de alrededor de 1 nM a alrededor de 500 nM; los compuestos más activos estuvieron por debajo de 50 nM. Tal como se ensayó en el ensayo anterior o en un ensayo análogo, los compuestos de los diversos Ejemplos proporcionaron los datos de CI_{50} (nM) del párrafo siguiente. La repetición de la(s) ronda(s) de ensayo puede dar un resultado algo diferente.

- 30 Ej. 1, 32; Ej. 3, 158; Ej. 4, 25; Ej. 5, 8; Ej. 7, 40; Ej. 8, 10; Ej. 9, 16; Ej. 10, 13; Ej. 12, 4; Ej. 13, 126; Ej. 14, 5; Ej. 15, 2; Ej. 16, 3; Ej. 17, 8; Ej. 18, 10; Ej. 19, 6; Ej. 20, 10; Ej. 21, 5; Ej. 22, 20; Ej. 23, 8; Ej. 24, 5; Ej. 25, 13; Ej. 27, 32; Ej. 29, 40; Ej. 30, 32; Ej. 31, 20; Ej. 32, 25; Ej. 33, 5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

5 X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -
 10 alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-
 alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-
 alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, halo, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b,
 -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -
 NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, y -
 OC(O)NR^aR^b;

15 Y es H o halo;

R¹ es alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-
 C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈) no sustituido o sustituido,
 cicloalqueno(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀),
 20 heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o
 sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo
 no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) o -alqueno(C₂-C₈) no sustituido o sustituido, -COR^a, -CO₂R^a, -
 CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b;

R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), ciano, trifluorometilo, -NR^aR^b, o halo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), -B(OH)₂, alquino(C₂-
 C₈) sustituido o no sustituido, cicloalquilo(C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no
 sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalqueno(C₅-C₈)-alquilo(C₁-C₈) no
 sustituido o sustituido, bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo(C₁-
 C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo
 no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo(C₁-C₈) no sustituido o sustituido, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -
 30 CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -
 NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a,
 y -OC(O)NR^aR^b;

en la que cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados
 35 independientemente del grupo que consiste en -O-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -S-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂,
 alquil(C₁-C₆)-heterocicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈),
 cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro,
 -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

40 en donde cualquier resto arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), o heteroaril-alquilo(C₁-C₄)
 está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -
 SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -
 NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

5 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalqueno(C_3-C_8), bicicloalquilo(C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), amino, alquil(C_1-C_4)-amino, (alquil(C_1-C_4))(alquil(C_1-C_4))amino, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-CONH_2$, $-CONH$ -alquilo(C_1-C_4), $-CON$ (alquilo(C_1-C_4))(alquilo(C_1-C_4)), $-SO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo(C_1-C_4), y $-SO_2N$ (alquilo(C_1-C_4))(alquilo(C_1-C_4));

10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), amino, alquil(C_1-C_4)-amino, (alquil(C_1-C_4))(alquil(C_1-C_4))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C_1-C_4), y alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

15 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

cada R^c es independientemente $-NR^aSO_2R^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, o $-CO_2R^a$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 2. Un compuesto de fórmula (I)' según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-NR^aR^b$, y $-OR^a$;

Y es H o F;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

25 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_8), ciano, trifluorometilo, $-NR^aR^b$, y halo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8), arilo, heteroarilo, acilamino, alquino(C_2-C_8), arilalquino, heteroarilalquino, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, y $-NR^aSO_2R^b$;

30 en la que cualquier grupo alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8), alquino(C_2-C_8), arilalquino, o heteroarilalquino está sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de $-O$ -alquil(C_1-C_6)(R^c) $_{1-2}$, $-S$ -alquil(C_1-C_6)(R^c) $_{1-2}$, $-alquil$ (C_1-C_6)(R^c) $_{1-2}$, alquil(C_1-C_8)-heterocicloalquilo, cicloalquil(C_3-C_8)-heterocicloalquilo, halo, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalqueno(C_3-C_8), haloalquilo(C_1-C_6), ciano, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, nitro, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C_1-C_4), y heteroaril-

35 alquilo(C_1-C_4);

R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalqueno(C_3-C_8), bicicloalquilo(C_6-C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), amino, alquil(C_1-C_4)-amino, (alquil(C_1-C_4))(alquil(C_1-C_4))amino, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-CONH_2$, $-CONH$ -alquilo(C_1-C_4), $-CON$ (alquilo(C_1-C_4))(alquilo(C_1-C_4)), $-SO_2$ -alquilo(C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -alquilo(C_1-C_4), y $-SO_2N$ (alquilo(C_1-C_4))(alquilo(C_1-C_4)); y

cada R^c es independientemente $-NR^aSO_2R^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, o $-CO_2R^a$;

45 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), amino, alquil(C_1-C_4)-amino, (alquil(C_1-C_4))(alquil(C_1-C_4))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C_1-C_4), y alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

50 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C_3-C_8), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

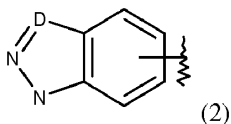
en donde cualquier grupo arilo o heteroarilo se selecciona independientemente del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno,

benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina y naftiridina, u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:



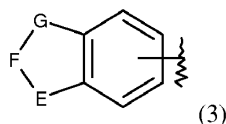
en donde en (1),

5 A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



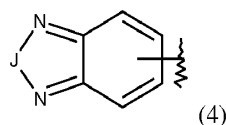
en donde en (2),

D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



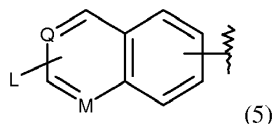
10 en donde en (3),

E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



en donde en (4),

J es O, S o CO; o



15

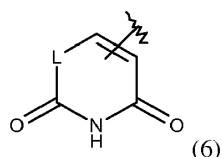
en donde en (5),

Q es CH o N;

M es CH o N; y

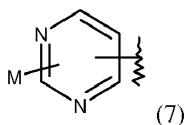
20 L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

25 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o



en donde en (6),

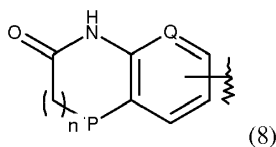
L(6) es NH o CH₂; o



en donde en (7),

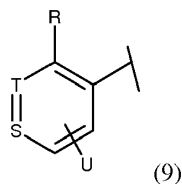
5 M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

10 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o



en donde en (8),

P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



15 en donde en (9),

S/(9) y T(9) son cada uno CH, o S/(9) es CH y T(9) es N, o S/(9) es N y T/(9) es CH;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo o halo;

20 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, o 4-(1H-pirazol-4-ilo),

en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b.

25 3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

X y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -NR^aR^b, y -OR^a;

Y es H;

R¹ es alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o heterocicloalquilo;

30 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₈) o halo;

R⁶ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, heteroarilo, acilamino, alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, o -NR^aSO₂R^b;

35 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo o heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -

SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂R^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄); y

5 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄));

10 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, hidroxilo, oxo, alcoxi(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), en donde dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

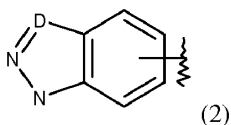
15 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema anular bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo de cicloalquilo(C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

20 en donde cualquier arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, quinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina y naftiridina, u otro grupo arilo o heteroarilo como sigue:



en donde en (1),

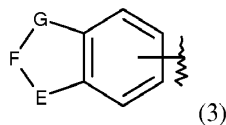
A es O, NH, o S; B es CH o N, y C es hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



25

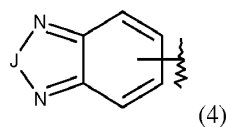
en donde en (2),

D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



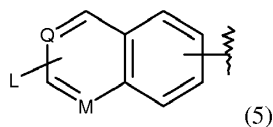
en donde en (3),

30 E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



en donde en (4),

J es O, S o CO; o



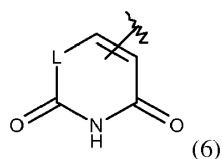
en donde en (5),

Q es CH o N;

M es CH o N; y

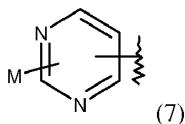
- 5 L/(5) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

- 10 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o



en donde en (6),

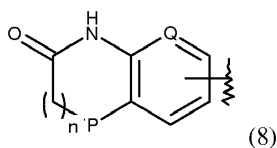
L/(6) es NH o CH₂; o



- 15 en donde en (7),

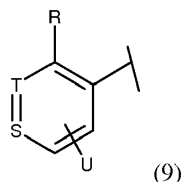
M/(7) es hidrógeno, halo, amino, ciano, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) heterocicloalquilo, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, o -OR^a,

- 20 en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b; o



en donde en (8),

- 25 P es CH₂, NH, O, o S; Q/(8) es CH o N; y n es 0-2; o



en donde en (9),

S/(9) y T(9) son cada uno CH, o S/(9) es CH y T(9) es N, o S/(9) es N y T(9) es CH;

R es hidrógeno, amino, metilo, trifluorometilo o halo;

- 30 U es hidrógeno, halo, amino, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -OR^a, o 4-(1H-pirazol-4-ilo),

en donde cualquier grupo alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, y -OC(O)NR^aR^b;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 3, en donde:

X es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilo, tetrahidropirano, hidroximetilo, metoximetilo, o bencilo;

Y es H;

10 Z es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, trifluorometilo, o bencilo;

R¹ es isopropilo, terc-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1-metiletil)ciclopropilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-Me-piperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropirano-4-ilo, *N,N*-dimetil-1-propanaminilo, bencilo, o 4-piridilo;

R³ es H, metilo, o Br; y

15 R⁶ es metilo, bis(1,1-dimetiletilo), bis(1-metiletilo), ciclopropilo, propilo, dimetilamino, etilamino, (2-hidroxi)amino, 2-propen-1-ilamino, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 4-piperidinilamino, tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino, fenilamino, (fenilmetil)amino, (4-piridinilmetil)amino, [2-(2-piridinilamino)etil]amino, [2-(dimetilamino)etil]amino, 4-piridinilamino, [4-(aminocarbonil)fenil]amino, 3-hidroxi-3-metil-1-butan-1-ilo, 4-piridiniletinilo, feniletinilo, 2-furanilo, 3-tienilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metilo-1H-indazol-5-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2-amino-6-quinazolinilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinilo, 2-amino-5-pirimidinilo, 7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-ilo, fenilo, 2-metilfenilo, 2-nitrofenilo, 2-feniletilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(metiloxi)fenilo, 3-(acetilamino)fenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 4-(aminocarbonil)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(aminosulfonil)fenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-[(dimetilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilamino)carbonil]fenilo, 4-[(metilamino)sulfonil]fenilo, 4-[(metilsulfonil)amino]fenilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-(4-morfolinil)-4-piridinilo, 2-amino-4-piridinilo, 5-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-(metilsulfonil)-3-piridinilo, 5-[(ciclopropilsulfonil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinilo, 5-[(fenilsulfonil)amino]-3-piridinilo, 6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinilo, 6-(4-morfolinil)-3-piridinilo, 6-(acetilamino)-3-piridinilo, 6-(dimetilamino)-3-piridinilo, 6-(metiloxi)-3-piridinilo, 6-[(metilamino)carbonil]-3-piridinilo, 6-[(metilamino)sulfonil]-3-piridinilo, 6-metil-3-piridinilo, 4-piridiniloxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

X es alquilo(C₁-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈);

Y es H;

Z es alquilo(C₁-C₃);

R¹ es alquilo(C₃-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o heterocicloalquilo;

35 R³ es hidrógeno, alquilo(C₁-C₃), o halo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), arilo, heteroarilo, acilamino, alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, y -NR^aSO₂R^b;

40 en la que cualquier grupo alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, o heteroarilalquinilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, ó 3 grupos seleccionados independientemente de -O-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -S-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquil(C₁-C₈)-heterocicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

45 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -

CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)); y

cada R^c es independientemente -NR^aSO₂R^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b, o -CO₂R^a;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 6. Un compuesto de fórmula (I) según cualquier reivindicación precedente, en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), acilamino, alquinilo(C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, y -NR^aSO₂R^b; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 7. Un compuesto de fórmula (I) según cualquier reivindicación precedente, en el que R⁶ es arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos seleccionados independientemente de -O-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -S-alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquil(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquil(C₁-C₈)-heterocicloalquilo, cicloalquil(C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), haloalquilo(C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₄), y heteroaril-alquilo(C₁-C₄);

15 R^a y R^b son independientemente cada uno hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalqueno(C₅-C₈), bicicloalquilo(C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil(C₁-C₄)-amino, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂-alquilo(C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo(C₁-C₄), -CON(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo(C₁-C₄), y -SO₂N(alquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄)); y

20 cada R^c es independientemente -NR^aSO₂R^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b, o -CO₂R^a;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

6-cloro-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-fluoro-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida;

6-Bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida;

6-bromo-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida;

30 6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;

6-bromo-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-4,4'-bipiridin-3-il)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;

1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida;

35 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[4-(1-piperazinil)fenil]-1H-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;

6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;

40 1-isopropil-N-[(4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida;

6-(4-[(dimetilamino)metil]fenil)-N-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida;

45 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;

- N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-metilpirimidin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 5 6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-(2-amino-5-pirimidinil)-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 10 6-(6-amino-3-piridinil)-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(5-pirimidinil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 15 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 20 N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 25 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(tiofen-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- sal de hidrocloreto de 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 30 sal de hidrocloreto de 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 35 6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-morfolino-1H-indazol-4-carboxamida;
- 40 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-morfolino-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-ciclopropil-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida;
- (6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil)-amida de ácido 6-bromo-1-etil-1H-indazol-4-carboxílico;
- 6-bromo-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-propil-1H-indazol-4-carboxamida;

- 6-bromo-1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-ciclopentil-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 5 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-metiltiofen-2-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-(3-hidroxi-propil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 10 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 15 1-ciclopentil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 20 6-cloro-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-cloro-1-ciclopentil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-ciano-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-(aminometil)-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-amino-1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 25 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[(fenilsulfonil)amino]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-bromo-1-ciclopropil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 30 1-ciclopropil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopropil-6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
- 35 6-bromo-1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-isopropil-3-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 40 6-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida;

- 6-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
- 5 N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
- hidrocloruro de N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 10 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-propilpiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 15 N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((1,2-dihidro-4,6-dimetil-2-oxopiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-6-(6-metil-3-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 20 6-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-{3-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 25 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-(3-piridinil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-indazol-4-carboxamida;
- 1-ciclopentil-6-(ciclopropilsulfonil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 30 6-(ciclopropilsulfonil)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-(metilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-(metilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-morfolinilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 35 6-[[ciclopropilamino)sulfonil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-6-(1-pirrolidinilsulfonil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-([[3-(dimetilamino)propil]amino)sulfonil]-N-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1-(1-metiletil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 40 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-6-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-bromo-N-((4-(sec-butil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-indazol-4-carboxamida;
- 6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indazol-4-carboxamida; o
- 6-Bromo-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-indazol-4-carboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

6-bromo-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-fenil-1*H*-indazol-4-carboxamida;

5 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[4-[(metilamino)sulfonil]fenil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

10 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida,

6-[6-(acetilamino)-3-piridinil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

15 *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

20 6-[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-6-(2-metilfenil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

6-bromo-*N*-[(4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

25 6-bromo-1-ciclopentil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

6-bromo-*N*-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-(1-metiletil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

6-bromo-1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

30 6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

6-bromo-1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1-indazol-4-carboxamida;

1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

35 1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-5-il)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

40 1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-ciclopentil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(6-metil-3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-ciclopentil-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

1-(1-metiletil)-*N*-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(3-piridinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

5 1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1*H*-indazol-4-carboxamida;
o

1-ciclopentil-*N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-6-(5-pirimidinil)-1*H*-indazol-4-carboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para uso en terapia.

15 12. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para uso en el tratamiento del cáncer.

20 13. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso según la reivindicación 12, o una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 12, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, gástrico, vejiga, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, ovárico, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes y tiroides.