

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 336**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012 E 12750354 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2742040**

54 Título: **Compuestos de indazol, composiciones y métodos de uso**

30 Prioridad:

12.08.2011 US 201161523036 P

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

07.06.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BURCH, JASON;
GOLDSMITH, RICHARD A.;
ORTWINE, DANIEL FRED;
PASTOR, RICHARD y
PEI, ZHONGHUA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 573 336 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

Compuestos de indazol, composiciones y métodos de uso

5 Campo de la invención

Los compuestos de fórmula I, que son inhibidores de la cinasa ITK, así como las composiciones que contienen estos compuestos, y los métodos de uso que incluyen, pero no se limitan a, un diagnóstico o un tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero.

10

Antecedentes de la invención

15

La ITK es una cinasa de la familia Tec que es expresada en los linfocitos T, en los linfocitos NKT, en los linfocitos NK y en los mastocitos. La ITK es activada cascada abajo del acoplamiento del antígeno al receptor del linfocito T (TCR) y media en la señalización del TCR a través de la fosforilación y la activación de la PLC γ . Los ratones en los que la ITK está deletada mostraron una diferenciación defectuosa de los linfocitos T hacia el subconjunto Th2, pero no en el subconjunto Th1. Algunos estudios adicionales indican que la producción de citocina Th2, pero no el compromiso del linaje temprano Th2, es defectuosa en los linfocitos T de los ratones deficientes en ITK. Los linfocitos Th2 promueven la inflamación alérgica, y los ratones con la ITK inactivada tienen una reducida inflamación pulmonar, producción de mucus e hiperreactividad de las vías respiratorias en modelos de asma alérgico. La reducción en la patología pulmonar en los modelos de asma con la ITK inactivada no es rescatada por un transgen de la ITK deficiente en la cinasa, lo que indica que la actividad de la cinasa de ITK es necesaria para la patología. Los pacientes humanos con trastornos inmunológicos e inflamatorios, tales como la enfermedad alérgica dermatitis atópica, expresan unos mayores niveles de la ITK en los linfocitos T periféricos sanguíneos.

20

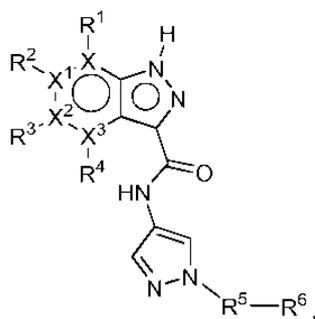
25

Existe una necesidad de inhibidores de la cinasa ITK y de tratamientos de las enfermedades y los trastornos mediados por la cinasa ITK.

30

Sumario de la invención

Un aspecto incluye un compuesto de fórmula I:



(I)

35 estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X, X¹, X², X³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se describen en el presente documento.

40

Otro aspecto incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un portador, un diluyente o un excipiente terapéuticamente inerte.

45

Otro aspecto incluye un método para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la cinasa ITK en un paciente, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, de estereoisómeros o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50

Otro aspecto incluye un método para el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria en un paciente, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, de estereoisómeros o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55

Otro aspecto incluye el uso de un compuesto de fórmula I, de estereoisómeros o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en terapia.

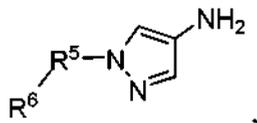
Otro aspecto incluye el uso de un compuesto de fórmula I, de estereoisómeros o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la cinasa ITK.

55

Otro aspecto incluye el uso de un compuesto de fórmula I, de estereoisómeros o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria.

- 5 Otro aspecto incluye el uso de un compuesto de fórmula I, de estereoisómeros o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria.

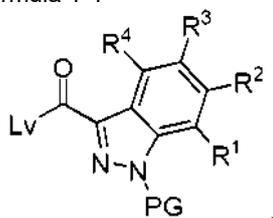
Otro aspecto incluye un método de elaboración de un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1-3



10

I-3

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula 1-4



I-4

- 15 o una sal del mismo, en el que PG es un grupo protector amino y Lv es un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

20 DEFINICIONES

- "Acilo" significa un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula $-C(O)-R$ en la que R es hidrógeno, alquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclilo en el que los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo son según se definen en el presente documento.
- 25 Algunos grupos acilo incluyen alcanilo (por ejemplo, acetilo), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroarilo (por ejemplo, piridinoilo).

- El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el radical alquilo es de entre uno y dieciocho átomos de carbono (C_1-C_{18}). En otros ejemplos, el radical alquilo es C_0-C_6 , C_0-C_5 , C_0-C_3 , C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 o C_1-C_3 . Alquilo C_0 se refiere a un enlace. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptilo y 1-octilo.

- El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen las orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, las orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alqueno es de entre dos y dieciocho átomos de carbono (C_2-C_{18}). En otros ejemplos, el radical alqueno es C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_3 . Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo o vinilo ($-CH=CH_2$), prop-1-enilo ($-CH=CHCH_3$), prop-2-enilo ($-CH_2CH=CH_2$), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente lineal o ramificado representado por la fórmula -OR en la que R es alquilo, alqueniilo, alquinilo o cicloalquilo, que puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido según se define en el presente documento. Algunos grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, mono, di y trifluorometoxi y ciclopropoxi.

5 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el radical alquinilo es de entre dos y dieciocho átomos de carbono (C₂-C₁₈). En otros ejemplos, el radical alquinilo es C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₃. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH), prop-1-inilo (-C≡CCH₃), prop-2-inilo (propargilo, -CH₂C≡CH), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

15 "Alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un alcano parental. En un ejemplo, el grupo alquilenilo divalente es de entre uno y dieciocho átomos de carbono (C₁-C₁₈). En otros ejemplos, el grupo alquilenilo divalente es C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ o C₁-C₃. El grupo alquilenilo C₀ se refiere a un enlace. Algunos ejemplos de grupos alquilenilo incluyen metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), (1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 2,2-propilo (-C(CH₃)₂-), 1,2-propilo (-CH(CH₃)CH₂-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,1-dimetilet-1,2-ilo (-C(CH₃)₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

20 "Alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un alqueno parental. En un ejemplo, el grupo alquenileno es entre dos y dieciocho átomos de carbono (C₂-C₁₈). En otros ejemplos, el grupo alquenileno es C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₃. Algunos ejemplos de grupos alquenileno incluyen: 1,2-etileno (-CH=CH-).

30 "Alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos diferentes de un alquino parental. En un ejemplo, el radical alquinileno es de entre dos y dieciocho átomos de carbono (C₂-C₁₈). En otros ejemplos, el radical alquinileno es C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₃. Algunos ejemplos de radicales alquinileno incluyen: acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

35 "Amidina" significa el grupo -C(NH)-NHR en el que R es hidrógeno, alquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclilo en el que los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo son según se define en el presente documento. Una amidina en particular es el grupo-NH-C(NH)-NH₂.

40 "Amino" significa aminas primarias (es decir, -NH₂), secundarias (es decir, -NRH) y terciarias (es decir, -NRR), que están opcionalmente sustituidas, en las que R es alquilo, alcoxi, un cicloalquilo, un heterociclilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclilo en las que los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento. Algunas aminas secundarias y terciarias en particular son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina en las que el alquilo es según se define en el presente documento y está opcionalmente sustituido. Algunas aminas secundarias y terciarias en particular son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

50 "Grupo protector de amino", según se usa en el presente documento, se refiere a un derivado de los grupos empleados habitualmente para bloquear o proteger un grupo amino mientras se llevan a cabo reacciones sobre otros grupos funcionales del compuesto. Algunos ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos carbamatos, amidas, alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que pueden ser eliminados para regenerar el grupo amino deseado. Algunos grupos protectores en particular son Pmb (p-metoxibencilo), Boc (terc-butiloxycarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Algunos ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulo 7; en E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, capítulo 5, y en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. El término "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de amino.

60 "Arilo", cuando se usa solo o como parte de otro término, significa un grupo aromático carbocíclico, condensado o no con uno o más grupos, que tiene el número de átomos de carbono indicado, o si no se indica ningún número, hasta 14 átomos de carbono. Un ejemplo incluye grupos arilo que tienen entre 6 y 14 átomos de carbono. Otro ejemplo incluye grupos arilo que tienen entre 6 y 10 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftaceno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1H-indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, y similares (véase, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13ª ed. Tabla 7-2 [1985]). Un arilo en particular es fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido significa un grupo fenilo o un grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, por ejemplo, 1-2, 1-3 o 1-4 sustituyentes elegidos entre los grupos especificados en el presente documento. En un ejemplo, los sustituyentes opcionales del arilo se seleccionan entre halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), benciloxi,

carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, arilsulfonilamino, arilsulfonilaminoalquilo, heterocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilaminoalquilo, heterociclilo, arilo u otros grupos especificados. Uno o más grupos metino (CH) y/o metileno (CH₂) de estos sustituyentes pueden a su vez estar sustituidos con un grupo similar a los indicados anteriormente. Algunos ejemplos del término "fenilo sustituido" incluyen un grupo mono o di(halo) fenilo tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono o di(hidroxi) fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados protegidos con hidroxilo de los mismos, y similares; un grupo nitrofenilo tal como 3 o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono o di(alquilo inferior) fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(isopropil) fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil) fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi) fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi) fenilo, 4-(t-butoxi) fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3 o 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono o dicarboxifenilo o (carboxi protegido) fenilo tal como 4-carboxifenilo, un mono o di(hidroximetil) fenilo o (hidroximetilo protegido) fenilo tal como 3-(hidroximetilo protegido) fenilo o 3,4-di(hidroximetil) fenilo; un mono o di(aminometil) fenilo o (aminometilo protegido) fenilo tal como 2-(aminometil) fenilo o 2,4-(aminometilo protegido) fenilo; o un mono o di(N-(metilsulfonilamino)) fenilo tal como 3-(N-metilsulfonilamino) fenilo. También, el término "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituidos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, y similares, así como grupos fenilo trisustituidos en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metoxi-4-benciloxi-6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenil sulfonilamino, y grupos fenilo tetrasustituidos en los que los sustituyentes son diferentes tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenilo sulfonilamino. Algunos grupos fenilo sustituidos en particular incluyen los grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benciloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-6-metil sulfonil aminofenilo. Los anillos de arilo condensados también pueden estar sustituidos con cualquiera, por ejemplo, con 1, 2 o 3, de los sustituyentes especificados en el presente documento de la misma forma que los grupos alquilo sustituidos.

Los términos "cáncer" y "canceroso", "neoplasma", "tumor" se refieren a, o describen, la afección fisiológica en los mamíferos que normalmente se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Algunos ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Algunos ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer epidermoide (por ejemplo, cáncer epidermoide epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma epidermoide de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, melanoma, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos B, de cerebro, así como cáncer de cabeza y cuello, y las metástasis asociadas.

Un "agente quimioterapéutico" es un agente útil en el tratamiento de un trastorno dado, por ejemplo, cáncer o trastornos inflamatorios. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen AINES; hormonas tales como glucocorticoides; corticosteroides tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluciclonida, acetónido de fluciclonolona, halcinonida, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, flucortolona, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-valerato, dipropionato de aclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de flucortolona, pivalato de flucortolona y acetato de fluprednidano; péptidos antiinflamatorios selectivos inmunitarios (ImSAID) tales como fenilalanina-glutamina-glicina (FEG) y su forma isómera D (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); fármacos antirreumáticos tales como azatioprina, ciclosporina (ciclosporina A), D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloquina, leflunomida, metotrexato (MTX), minociclina, sulfasalazina, ciclofosfamida, bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) tales como etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), bloqueantes de la interleucina 1 (IL-1) tales como anakinra (Kineret), anticuerpos monoclonales contra los linfocitos B tales como rituximab (RITUXAN®), bloqueantes de la estimulación conjunta de los linfocitos T tales como abatacept (Orencia), bloqueantes de la interleucina 6 (IL-6) tales como tocilizumab (ACTEMERA®); bloqueantes de la interleucina 13 (IL-13) tales como lebrizumab; bloqueantes del interferón alfa (IFN) tales como Rontalizumab; bloqueantes de la integrina Beta 7 tales como rhuMab Beta7; bloqueantes de la ruta de la IgE tales como Anti-M1 prime; bloqueantes de la LTA3 homotrimérica secretada y de la heterotrimérica unida a la membrana LTA1/ β 2 tales como anti-linfotoxina alfa (LTA); antagonistas hormonales, tales como tamoxifeno, finasterida o antagonistas de la LHRH; isótopos radioactivos (por ejemplo, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² e isótopos radioactivos de Lu); agentes de investigación diversos tales como tioplatino, PS-341, fenilbutirato, ET-18-OCH₃ o inhibidores de la transferasa de farnesilo (L-739749, L-744832); polifenoles tales como quercetina, resveratrol, piceatanol, galato de epigallocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y derivados de los mismos; inhibidores de la autofagia tales como cloroquina; agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y

metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachona; lapachol; colchicinas; ácido betulínico; una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecán, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopolectina y 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; tenipósido; criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clonafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammall y caliqueamicina omegal1 (véase, por ejemplo, Nicolaou et al., *Angew. Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183 - 186 (1994)); CDP323, un inhibidor oral de la integrina alfa-4; dinemicina, incluyendo la dinemicina A; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enediina de la cromoproteína relacionada), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo ADRIAMYCIN®, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolin-doxorrubicina, inyección de liposomas de HCl de doxorubicina (DOXIL®), doxorubicina liposomal TLC D-99 (MYOCET®), doxorubicina liposomal pegilada (CAELYX®) y desoxidoxorrubicina), epiirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato, gemcitabina (GEMZAR®), tegafur (UFTORAL®), capecitabina (XELODA®), una epotilona y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; irógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frofínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; desfofamina; demecolcina; diaziacuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguzona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatin; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2'-triclortrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL®), formulación de nanopartículas diseñadas con albúmina de paclitaxel (ABRAXANE™) y de docetaxel (TAXOTERE®); cloranbucilo; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; agentes de platino tales como cisplatino, oxaliplatino (por ejemplo, ELOXATIN®) y carboplatino; vincas, que impiden que la polimerización de la tubulina forme los microtúbulos, incluyendo vinblastina (VELBAN®), vincristina (ONCOVIN®), vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®) y vinorelbina (NAVELBINE®); etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; leucovorina; novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; el inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como fenretinida, ácido retinoico, incluyendo bexaroteno (TARGRETIN®); bisfosfonatos tales como clodronato (por ejemplo, BONEFOS® u OSTAC®), etidronato (DIDROCAL®), NE-58095, ácido zoledrónico / zoledronato (ZOMETA®), alendronato (FOSAMAX®), pamidronato (ARELIA®), tiludronato (SKELID®) o risedronato (ACTONEL®); troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleósido de citosina); oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R); vacunas tales como la vacuna THERATOPE® y vacunas de terapia génica, por ejemplo, la vacuna ALLOVECTIN®, la vacuna LEUVECTIN® y la vacuna VAXID®; inhibidor de la topoisomerasa 1 (por ejemplo, LURTOTECAN®); rmRH (por ejemplo, ABARELIX®); BAY439006 (sorafenib; Bayer); SU-11248 (sunitinib, SUTENT®, Pfizer); perifosina, inhibidor de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib o etoricoxib), inhibidor del proteosoma (por ejemplo, PS341); bortezomib (VELCADE®); CCI-779; tipifarnib (R11577); oafenib, ABT510; inhibidor de la Bcl-2 tales como oblimersen sódico (GENASENSE®); pixantrona; inhibidores del EGFR (véase la definición a continuación); inhibidores de la transferasa de farnesilo tales como lonafarnib (SCH 6636, SARASAR™); y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; así como combinaciones de dos o más de los anteriores, tales como CHOP, un abreviatura de una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; y FOLFOX, un abreviatura de un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5-FU y leucovorina.

Algunos agentes quimioterapéuticos adicionales según se define en el presente documento incluyen "agentes antihormonales" o "agentes terapéuticos endocrinos" que actúan para regular, reducir, bloquear o inhibir los efectos de las hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer. Pueden ser las propias hormonas, incluyendo, pero no se limitan a: antiestrógenos con un perfil mixto agonista / antagonista, incluyendo tamoxifeno (NOLVADEX®), 4-hidroxitamoxifeno, toremifeno (FARESTON®), idoxifeno, droloxifeno, raloxifeno (EVISTA®), trioxifeno, keoxifeno, y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) tales como SERM3; antiestrógenos puros sin propiedades agonistas, tales como fulvestrant (FASLODEX®) y EM800 (dichos agentes pueden bloquear la dimerización del receptor de estrógenos (ER), inhibir la unión del ADN, aumentar el recambio del

ER y/o suprimir los niveles del ER); inhibidores de la aromatasa, incluyendo inhibidores esteroideos de la aromatasa tales como formestano y exemestano (AROMASIN®), e inhibidores no esteroideos de la aromatasa tales como anastrozol (ARIMIDEX®), letrozol (FEMARA®) y aminoglutetimida, y otros inhibidores de la aromatasa que incluyen vorozol (RIVISOR®), acetato de megestrol (MEGASE®), fadrozol y 4(5)-imidazoles; agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, incluyendo leuprolida (LUPRON® y ELIGARD®), goserelina, buserelina y triptorelina; esteroides sexuales, incluyendo progestinas tales como acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona, estrógenos tales como dietilestilbestrol y premarina, y andrógenos / retinoides tales como fluoximasterona, ácido todo *trans*-retiónico y fenretinida; onapristona; antiprogesteronas; reguladores por disminución del receptor de estrógenos (ERD); antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida y bicalutamida.

Algunos agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y el conjugado de fármaco y anticuerpo, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyet). Algunos anticuerpos monoclonales humanizados adicionales con potencial terapéutico como agentes junto con los compuestos de la invención incluyen: apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, ustekinumab, visilizumab y la anti-interleucina-12 (ABT-874/J695, Wyet Research y Abbott Laboratories) que es un anticuerpo recombinante de secuencia exclusivamente humana de la λ de longitud completa de la IgG₁ modificado genéticamente para reconocer la proteína p40 de la interleucina-12.

Algunos agentes quimioterapéuticos también incluyen "inhibidores del EGFR" que se refiere a compuestos que se unen o que interactúan de otro modo directamente con el EGFR e impiden o reducen su actividad de señalización, y como alternativa se denominan "antagonistas del EGFR". Algunos ejemplos de dichos agentes incluyen anticuerpos y moléculas pequeñas que se unen al EGFR. Algunos ejemplos de anticuerpos que se unen al EGFR incluyen el MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), el MAb 455 (ATCC CRL HB8507), el MAb 225 (ATCC CRL 8508), el MAb 528 (ATCC CRL 8509) (véase la Patente de EE.UU. N° 4.943.533, Mendelsohn et al.) y variantes de los mismos, tales como 225 quimerizado (C225 o Cetuximab; ERBUTIX®) y 225 humano reformado (H225) (véase el documento WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, un anticuerpo totalmente humano dirigido al EGFR (Imclone); anticuerpos que se unen al EGFR mutante de tipo II (Patente de EE.UU. N° 5.212.290); anticuerpos humanizados y quiméricos que se unen al EGFR según se describe en la Patente de EE.UU. N° 5.891.996; y anticuerpos humanos que se unen al EGFR, tales como ABX-EGF o Panitumumab (véase el documento WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32 A: 636 - 640 (1996)); EMD7200 (matuzumab) un anticuerpo humanizado del EGFR dirigido contra el EGFR que compite tanto con el EGF como con el TGF- α por la unión al EGFR (EMD/Merck); anticuerpo EGFR humano, HuMax-EGFR (GenMab); anticuerpos completamente humanos conocidos como E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 y E7.6.3 y descritos en el documento US 6.235.883; MDX-447 (Medarex Inc); y mAb 806 o mAb 806 humanizado (Johns et al., J. Biol. Chem. 279 (29): 30375 - 30384 (2004)). El anticuerpo anti-EGFR puede estar conjugado con un agente citotóxico, generando así un inmunocombinado (véase, por ejemplo, el documento EP659.439A2, Merck Patent GmbH). Algunos antagonistas del EGFR incluyen moléculas pequeñas tales como los compuestos descritos en las Patentes de EE.UU. n°: 5.616.582, 5.457.105, 5.475.001, 5.654.307, 5.679.683, 6.084.095, 6.265.410, 6.455.534, 6.521.620, 6.596.726, 6.713.484, 5.770.599, 6.140.332, 5.866.572, 6.399.602, 6.344.459, 6.602.863, 6.391.874, 6.344.455, 5.760.041, 6.002.008, y 5.747.498, así como en las siguientes publicaciones PCT: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016 y WO99/24037. Algunos antagonistas en particular del EGFR de molécula pequeña incluyen OSI-774 (CP-358774, erlotinib, TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-propenamida, N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(4-morfolinil)propoxi]-6-quinazolilil]-, diclorhidrato, Pfizer Inc.); ZD1839, gefitinib (IRESSAJ) 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolina, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-amino-4-(3-metilfenil-amino)-quinazolina, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N2-(1-metil-piperidin-4-il)-pirimido[5,4-d]pirimidin-2,8-diamina, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-feniletil)amino]-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il]-fenol); (R)-6-(4-hidroxifenil)-4-[(1-feniletil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina); CL-387785 (N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolilil]-2-butanamida); EKB-569 (N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinilil]-4-(dimetilamino)-2-butenamida) (Wyet); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); inhibidores dobles del EGFR / de la cinasa de tirosina del HER2 tales como lapatinib (TYKERB®, GSK572016 o N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6[[[2-metilsulfonyl]etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolnamina).

Algunos agentes quimioterapéuticos también incluyen "inhibidores de la cinasa tirosina" incluyendo los fármacos dirigidos al EGFR indicados en el párrafo anterior; inhibidor de la cinasa de tirosina del HER2 de molécula pequeña tales como TAK165 disponible en Takeda; CP-724.714, un inhibidor oral selectivo de la cinasa de tirosina del receptor ErbB2 (Pfizer y OSI); inhibidores dobles del HER tales como EKB-569 (disponible en Wyet) que preferentemente se unen al EGFR pero inhiben las células que sobreexpresan tanto el HER2 como el EGFR; lapatinib (GSK572016; disponible en Glaxo-SmithKline), un inhibidor oral de la cinasa de tirosina del HER2 y del EGFR; PKI-166 (disponible en Novartis); paninhibidores del HER tales como canertinib (CI-1033; Pharmacia);

inhibidores del Rat-1 tales como el agente antisentido ISIS-5132 disponible en ISIS Pharmaceuticals que inhibe la señalización Raf-1; inhibidores de la TK no dirigidos al HER tales como mesilato de imatinib (GLEEVECJ, disponible en Glaxo SmithKline); inhibidores de cinasa de tirosina multiobjetivo tales como sunitinib (SUTENT®, disponible en Pfizer); inhibidores de la cinasa de tirosina del receptor del VEGF tales como vatalanib (PTK787/ZK222584, disponible en Novartis/Schering AG); el inhibidor de la cinasa I MAPK extracelular regulada CI-1040 (disponible en Pharmacia); quinazolininas, tales como PD 153035, 4-(3-cloroanilino)quinazolina; piridopirimidinas; pirimidopirimidinas; pirrolopirimidinas, tales como CGP 59326, CGP 60261 y CGP 62706; pirazolopirimidinas, 4-(fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidinas; curcumina (diferuloil metano, 4,5-bis (4-fluoroanilino)ftalimida); tirfostinas que contienen fracciones de nitrotiofeno; PD-0183805 (Warner-Lambert); moléculas antisentido (por ejemplo, aquellas que se unen al ácido nucleico que codifica para el HER); quinoxalinas (Patente de EE.UU. N° 5.804.396); trifostinas (Patente de EE.UU. N° 5.804.396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); paninhibidores del HER tales como CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); mesilato de imatinib (GLEEVECJ); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyet); Semaxinib (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®); o según se describe en cualquiera de las siguientes publicaciones de patente: la Patente de EE.UU. N° 5.804.396; el documento WO 1999/09016 (American Cyanamid); el documento WO 1998/43960 (American Cyanamid); el documento WO 1997/38983 (Warner Lambert); el documento WO 1999/06378 (Warner Lambert); el documento WO 1999/06396 (Warner Lambert); el documento WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); el documento WO 1996/33978 (Zeneca); el documento WO 1996/3397 (Zeneca) y el documento WO 1996/33980 (Zeneca).

Algunos agentes quimioterapéuticos también incluyen agentes para el tratamiento del asma, incluyendo corticosteroides inhalados tales como fluticasona, budesonida, mometasona, flunisolida y beclometasona; modificadores de los leucotrienos, tales como montelukast, zafirlukast y zileuton; agonistas beta de larga duración, tales como salmeterol y formoterol; combinaciones de los anteriores, tales como combinaciones de fluticasona y salmeterol, y combinaciones de budesonida y formoterol; teofilina; agonistas beta de corta duración, tales como albuterol, levalbuterol y pirbuterol; ipratropio; corticosteroides orales e intravenosos, tales como prednisona y metilprednisolona; omalizumab; lebrikizumab; antihistamínicos; y descongestivos; cromolin; e ipratropio.

El término "AINE" y los términos "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" se refieren a agentes terapéuticos con efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Algunos AINES incluyen inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa. Algunos ejemplos específicos de AINES incluyen ácido acetilsalicílico, derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina y naproxeno, derivados del ácido acético tales como indometacina, sulindaco, etodolaco, diclofenaco, derivados del ácido enólico tales como piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam e isoxicam, derivados del ácido fenámico tales como ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico e inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib y valdecoxib. Algunos AINES pueden estar indicados para el alivio sintomático de afecciones tales como artritis reumatoide, artrosis, artropatías inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor óseo metastásico, dolor de cabeza y migraña, dolor postoperatorio, dolor entre leve y modelado debido a una inflamación y a una lesión tisular, pirexia, íleo y cólico renal.

Adicionalmente, algunos agentes quimioterapéuticos incluyen sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento, así como combinaciones de dos o más de los mismos.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo anular hidrocarbonado no aromático, saturado o parcialmente insaturado en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo es de entre 3 y 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂). En otros ejemplos, cicloalquilo es C₃-C₈, C₃-C₁₀ o C₅-C₁₀. En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como un monociclo, es C₃-C₈, C₃-C₆ o C₅-C₆. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un biciclo, es C₇-C₁₂. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un sistema espiro, es C₅-C₁₂. Algunos ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, perdeuteriociclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Algunas disposiciones ejemplares de cicloalquilos bicíclicos que tienen entre 7 y 12 átomos en el anillo incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares [4.4], [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6]. Algunos ejemplos de cicloalquilos bicíclicos con puente incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Algunos ejemplos de espirocicloalquilo incluyen, espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano.

"Grupo protector de carboxi", según se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos que son estables en las condiciones de la(s) reacción(es) posterior(es) en otras posiciones de la molécula, que pueden ser eliminados en el punto apropiado sin alterar el resto de la molécula, para dar el grupo carboxi desprotegido. Algunos ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos éster y grupos heterocíclico. Los derivados de éster del grupo ácido carboxílico pueden emplearse para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Algunos ejemplos de dichos grupos éster incluyen arilalquilo sustituido, incluyendo bencilos sustituidos, tales como 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxibenzhidrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrilo, alquilos o ésteres de alquilo sustituidos tales como metilo,

etilo, t-butil alilo o t-amilo, trifenilmetil (tritilo), 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, tioésteres tales como t-butil tioéster, ésteres de sililo tales como trimetilsililo, ésteres de t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil) etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil) etilo, p-toluensulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y fracciones similares. Otros ejemplos de grupos protectores de carboxi son grupos heterocíclico tales como 1,3-oxazolinilo. Algunos ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, N.Y., 1991, capítulo 5; en E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, capítulo 5, y en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981, capítulo 5. El término "carboxi protegido" se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de carboxi.

"Guanidina" significa el grupo -NH-C(NH)-NHR en el que R es hidrógeno, alquilo, alcoxi, un cicloalquilo, un heterocíclico, un alquilo sustituido con cicloalquilo o un alquilo sustituido con heterocíclico en el que los alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterocíclico son según se define en el presente documento. Una guanidina en particular es el grupo -NH-C(NH)-NH₂.

"Grupo protector de hidroxilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un derivado del grupo hidroxilo empleado habitualmente para bloquear o proteger el grupo hidroxilo mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Algunos ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos tetrahidropiranolilo, benzoinilo, acetoxi, carbamoiloilo, bencilo, y éteres de sililo (por ejemplo, TBS, TBDPS). Algunos ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulos 2 - 3; en E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, capítulo 5, y en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. El término "hidroxilo protegido" se refiere a un hidroxilo grupo sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de hidroxilo.

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" solos, y cuando se usan como una fracción en un grupo complejo tal como un grupo heterocicloalquilo, se usan de forma intercambiable y se refieren a cualquier sistema anular mono, bi, tricíclico o espiro, saturado o insaturado, aromático (heteroarilo) o no aromático, que tiene entre 3 y 20 átomos de anillo, en el que los átomos del anillo son carbono, y al menos un átomo del anillo o del sistema anular es un heteroátomo elegido entre nitrógeno, azufre u oxígeno. En un ejemplo, el heterocíclico incluye 3 - 12 átomos de anillo e incluye monociclos, biciclos, triciclos y sistemas anulares espiro, en el que los átomos de anillo son carbono, y al menos un átomo del anillo o del sistema anular es un heteroátomo elegido de entre nitrógeno, azufre u oxígeno. En un ejemplo, el heterocíclico incluye entre 1 y 4 heteroátomos. En otro ejemplo, el heterocíclico incluye monociclos de entre 3 y 7 miembros que tienen uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, el heterocíclico incluye monociclos de 4 y 6 miembros que tienen uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, el heterocíclico incluye monociclos de 3 miembros. En otro ejemplo, el heterocíclico incluye monociclos de 4 miembros. En otro ejemplo, el heterocíclico incluye monociclos de entre 5 y 6 miembros. En un ejemplo, el grupo heterocíclico incluye entre 0 y 3 dobles enlaces. Cualquier heteroátomo de nitrógeno o de azufre puede estar opcionalmente oxidado (por ejemplo, NO, SO, SO₂), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado (por ejemplo, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Algunos ejemplos de heterociclos son oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, hexahidrotiopirranilo, hexahidropirimidinilo, oxazinanilo, tiazinanilo, tioxanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, oxazepanilo, diazepanilo, 1,4-diazepanilo, diazepinilo, tiazepinilo, tiazepanilo, tetrahidrotiopirranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxoisotiazolidinonilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo, 4,5,6,7-tetrahidro[2H]indazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]imidazolilo, 1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridinilo, tiazinilo, oxazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditriadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, tiapirranilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, pirimidin-2,4-dionilo, piperazinonilo, piperazindionilo, pirazolidinimidazolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 8-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, azaespiro[3.5]nonanilo, azaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decan-2-onilo, azaespiro[5.5]undecanilo, tetrahidroindolilo, octahidroindolilo, tetrahidroisindolilo, tetrahidroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopirranilo. Algunos ejemplos de heterociclos de 5 miembros que contienen un átomo de azufre o de oxígeno y entre uno y tres átomos de nitrógeno son tiazolilo, incluyendo tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, incluyendo 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, por ejemplo, oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, tales como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Algunos ejemplos de heterociclos anulares de 5 miembros que contienen entre 2 y 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo, tal como imidazol-2-ilo; triazolilo, tales como 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo, tal como 1H-tetrazol-5-ilo. Algunos ejemplos de heterociclos benzocondensados de 5 miembros son benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Algunos ejemplos de heterociclos de 6 miembros que contienen entre uno y tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre o de oxígeno, por ejemplo, piridilo, tales como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo y pirid-4-ilo; pirimidilo, tales como pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, tales como 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo, y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y los N-óxidos de piridazina y los grupos

piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y 1,3,4-triazin-2-ilo, son otro ejemplo de grupos heterociclos. Algunos sustituyentes para los "heterociclos opcionalmente sustituidos" incluyen hidroxilo, alquilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, alquilo sustituido con halo, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino.

5 "Heteroarilo" solo y cuando se usa como una fracción en un grupo complejo tal como un grupo heteroaralquilo, se refiere a cualquier sistema anular mono, bi o tricíclico en el que al menos un anillo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene entre 1 y 4 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y en un ejemplo de realización, al menos un heteroátomo es nitrógeno. Véase, por ejemplo, el *Lang's Handbook of Chemistry, supra*. En la definición está incluido cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anteriores anillos de heteroarilo esté condensado con un anillo de arilo. En una realización, el heteroarilo incluye grupos aromáticos monocíclicos de entre 4 y 6 miembros en los que uno o más átomos de anillo son nitrógeno, azufre u oxígeno. En otra realización, el heteroarilo incluye grupos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros en los que uno o más átomos de anillo son nitrógeno, azufre u oxígeno. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo (tanto sustituidos como o sin sustituir) incluyen tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, imidazol[1,2-a]pirimidinilo y purinilo, así como derivados benzocondensados, por ejemplo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Algunos ejemplos adicionales de grupos "heteroarilo" son: 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal sódica de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo, sal sódica de 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-astriazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-astriazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos según se ha descrito para los heterociclos.

35 En algunas realizaciones en particular, un grupo heterocicliilo está unido a un átomo de carbono del grupo heterocicliilo. A modo de ejemplo, algunos grupos heterocicliilo unidos a un carbono incluyen reordenaciones del enlace en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de un anillo de pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de un anillo de pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un anillo de furano, de tetrahidrofurano, de tiofurano, de tiofeno, de pirrol o de tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un anillo de oxazol, de imidazol o de tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un anillo de isoxazol, de pirazol o de isotiazol, en la posición 2 o 3 de un anillo de aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de un anillo de azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de isoquinolina.

45 En determinadas realizaciones, el grupo heterocicliilo está unido por N. A modo de ejemplo, el grupo de heterocicliilo o de heteroarilo unido por nitrógeno incluye reordenaciones del enlace en la posición 1 de una aziridina, una azetidina, un pirrol, una pirrolidina, una 2-pirrolina, una 3-pirrolina, un imidazol, una imidazolidina, una 2-imidazolina, una 3-imidazolina, un pirazol, una pirazolina, una 2-pirazolina, una 3-pirazolina, una piperidina, una piperazina, un indol, una indolina, un 1H-indazol, en la posición 2 de un isoindol o una isoindolina, en la posición 4 de una morfolina, y en la posición 9 de un carbazol o una β -carbolina.

50 "Grupo saliente" se refiere a una porción de un primer reactivo de una reacción química que es desplazada del primer reactivo en la reacción química. Algunos ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, átomos de halógeno, grupos alcoxi y sulfoniloxi. Algunos ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilsulfoniloxi (por ejemplo, metil sulfoniloxi (grupo mesilato) y grupos trifluorometilsulfoniloxi (grupo triflato)) y arilsulfoniloxi (por ejemplo, p-toluensulfoniloxi (grupo tosilato) y p-nitrosulfoniloxi (grupo nosilato)).

55 "Opcionalmente sustituido" salvo que se especifique de otro modo, significa que un grupo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4) de los sustituyentes indicados para ese grupo en el que dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una realización un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra realización un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra realización un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes.

65 En determinadas realizaciones se describen genéricamente grupos divalentes sin unas configuraciones específicas de enlace, por ejemplo, en el grupo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$. Se entiende que la descripción genérica pretende incluir ambas configuraciones de enlace, salvo que se especifique de otro modo. Por ejemplo, en el grupo $\text{R}^1-\text{R}^2-\text{R}^3$, si el grupo R^2 se describe como $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, entonces se entiende que este grupo puede estar unido como $\text{R}^1-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ y como $\text{R}^1-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{R}^3$, salvo que se especifique de otro modo.

"Prospecto" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos, que contiene información sobre las indicaciones, el uso, la dosis, la administración, las contraindicaciones y/o las advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

5 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición tanto ácida como básica. "Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son biológicamente ni de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de entre clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

10 Algunas "sales de adición básica farmacéuticamente aceptables" incluyen las obtenidas a partir de bases inorgánicas tales como sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de cinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Particularmente, las sales de adición básica son las sales de amonio, de potasio, de sodio, de calcio y de magnesio. Algunas sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Particularmente, las bases orgánicas no tóxicas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

15 Una formulación "estéril" es aséptica o está exenta de cualquier microorganismo vivo y de sus esporas.

20 "Estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o los grupos en el espacio. Algunos estereoisómeros incluyen los diastereómeros, los enantiómeros, los confórmeros y similares.

25 "Quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de ser imágenes especulares no superponibles entre sí, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre la imagen especular de su compañero.

30 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen unas propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía, tal como HPLC.

35 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

40 Las definiciones estereoquímicas y las convenciones usadas en el presente documento siguen de forma general el S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y el Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Muchos compuestos orgánicos pueden existir en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y 1 o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de rotación de la luz polarizada en un plano por parte del compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina en forma de una mezcla racémica o un racemato, que puede producirse cuando no ha habido una estereoselección ni una estereoespecificidad en una reacción o un proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

45 El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales con diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como una isomería cetoenólica y de imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones del enlace.

Un "solvato" se refiere a una asociación o a un complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la presente invención. Algunos ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

5 Un "sujeto", un "individuo" o un "paciente" es un vertebrado. En determinadas realizaciones, el vertebrado es un mamífero. Algunos mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja (tales como vacas), animales de deporte, mascotas (tales como gatos, perros y caballos), primates, ratones y ratas. En determinadas realizaciones, un mamífero es un ser humano.

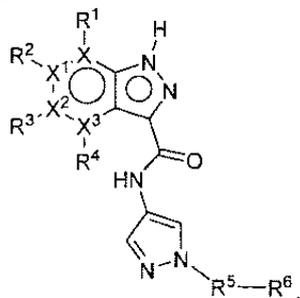
10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, la afección o el trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, la afección o el trastorno en particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, la afección o el trastorno en particular descrito en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto, y preferentemente detener) la infiltración de las células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto, y preferentemente detener) la metástasis del tumor; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento del tumor; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Hasta el punto en el que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o la determinación de la tasa de respuesta (TR). En el caso de trastornos inflamatorios o inmunológicos, la cantidad terapéutica eficaz es una cantidad suficiente para disminuir o aliviar un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda (por ejemplo, del asma). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en el presente documento suficiente para disminuir significativamente la actividad, la expresión o el número de citocinas Th2 o de linfocitos B.

30 "Tratamiento" (y variaciones tales como "tratar" o "tratando") se refiere a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural del individuo o de la célula que se está tratando, y puede llevarse a cabo bien como profilaxis o bien durante el curso de la patología clínica. Algunos efectos deseables del tratamiento incluyen la prevención de la aparición o de la reaparición de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, estabilizar el estado de la enfermedad (es decir, que no empeore), prevenir las metástasis, disminuir la tasa de progresión de la enfermedad, mejorar o paliar el estado patológico, prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento y una remisión o un pronóstico mejorado. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se usan para retrasar el desarrollo de una enfermedad o de un trastorno, o para ralentizar la progresión de una enfermedad o de un trastorno. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o el trastorno, así como aquellos con tendencia a tener la afección o el trastorno (por ejemplo, a través de una mutación genética) o aquellos en los que la afección o el trastorno va a ser prevenido.

Los términos "compuesto(s) de esta invención" y "compuesto(s) de la presente invención", salvo que se indique de otro modo, incluyen los compuestos de fórmula I y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos, los metabolitos, los isótopos, las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) y los profármacos de los mismos.

INHIBIDORES DE LA ITK

Un aspecto incluye un compuesto de fórmula I:



(I)

50 estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X, X¹, X² son C y X³ es C o N;
 R¹, R², R³ y R⁴ independientemente no existen, son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂,
 55 halógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁸, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R⁷, -C(O)OR, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -S(O)₁₋₂R⁷,

$-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^7\text{R}^8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están independientemente opcionalmente sustituidos con R^9 ;

R^5 independientemente no existe, es alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinileno $\text{C}_2\text{-C}_6$, en los que dichos alquileo, alquenileno y alquinileno están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{17}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, y en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con R^9 ;

R^6 es hidrógeno, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R^6 está independientemente opcionalmente sustituido con R^9 ;

cada R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros o fenilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, oxo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R^7 y R^8 están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo,

cada R^9 es independientemente hidrógeno, oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, halógeno, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{CN}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{OR}^{10}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{SR}^{10}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{CF}_3$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{NO}_2$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{10}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{11}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6 \text{ alquileo})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)$ (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)$ (heterociclilo de entre 3 y 10 miembros), $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})$ (heterociclilo de entre 3 y 10 miembros), o $-(\text{alquileo } \text{C}_0\text{-C}_6)$ (arilo de entre 6 y 10 miembros), en los que cada R^9 está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{12}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno, o alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno;

cada R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, fenilo y cicloalquilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R^{10} y R^{11} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;

cada R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R^{12} y R^{13} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno;

cada R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R^{14} y R^{15} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno;

cada R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, fenilo y cicloalquilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CN}$, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ u oxo; o

R^{16} y R^{17} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;

cada R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R^{18} y R^{19} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno; y

cada R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo.

Ciertas realizaciones incluyen un compuesto de fórmula I, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X , X^1 , X^2 son C y X^3 es C o N;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 independientemente no existen, son hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^7\text{R}^8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están independientemente opcionalmente sustituidos con R^9 ;

R⁵ es alquileo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquiniilo C₂-C₆, en los que dichos alquileo, alqueniilo y alquiniilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquiniilo C₂-C₁₂, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -OCF₃, y en los que dichos alquilo, alqueniilo y alquiniilo están independientemente opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;

5 R⁶ es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con R⁹;

cada R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros o fenilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, -CF₃, -OCF₃ u oxo; o

10 R⁷ y R⁸ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquiniilo C₂-C₁₂, halógeno, - (alquileo C₀-C₆)CN, -(alquileo C₀-C₆)OR¹⁰, -(alquileo C₀-C₆)SR¹⁰, -(alquileo C₀-C₆)NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₀-C₆)CF₃, -(alquileo C₀-C₆)NO₂, -(alquileo C₀-C₆)C(O)R¹⁰, -(alquileo C₀-C₆)C(O)OR¹⁰, -(alquileo C₀-C₆)C(O)NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₀-C₆)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(alquileo C₀-C₆)S(O)₁₋₂R¹⁰, -(alquileo C₀-C₆)NR IOS(O)₁₋₂R II, -(alquileo C₀-C₆)S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹, -(alquileo C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquileo C₀-C₆)(3-10 miembros heterociclilo), -(alquileo C₀-C₆)C(O)(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros), o -(alquileo C₀-C₆)(arilo de entre 6 y 10 miembros), en los que cada R⁹ está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, -CF₃, -CN, -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³, -C(O)R¹², -S(O)₁₋₂R¹², alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno, alqueniilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno, o alquiniilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno;

15 cada R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquiniilo C₂-C₆, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dichos alquilo, alqueniilo, alquiniilo, heterociclilo, fenilo y cicloalquilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, -CN, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, cicloalquilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

20 R¹⁰ y R¹¹ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;

30 cada R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R¹² y R¹³ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

35 cada R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R¹⁴ y R¹⁵ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

40 cada R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquiniilo C₂-C₆, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dichos alquilo, alqueniilo, alquiniilo, heterociclilo, fenilo y cicloalquilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁸, -SR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, -CN, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, cicloalquilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

45 R¹⁶ y R¹⁷ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; y

50 cada R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno.

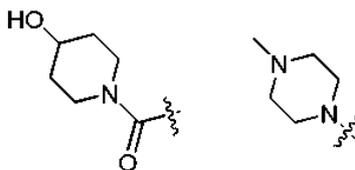
55 En determinadas realizaciones, los compuestos de fórmula I son distintos a:

N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 5-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 60 N-[1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-[1-[2-(dietilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-[1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
 ácido 4-[(2H-indazol-3-ilcarbonil)amino]-1H-pirazol-1-acético;
 65 N-[1-[2-(fenilmetoxi)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-[1-(4-cianobutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida; o
 N-[1-[(3-cianofenil)metil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida.

Los compuestos excluidos son conocidos a partir de análogos químicos previos a la fecha de presentación de la presente solicitud. El tipo de uso es desconocido.

- 5 En determinadas realizaciones, X, X¹, X² y X³ son C.
- 5 En determinadas realizaciones, R¹ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno o -OR⁷.
- En determinadas realizaciones, X³ es N; R⁴ no existe; y X, X¹, y X² son C.
- 10 En determinadas realizaciones, R¹ independientemente no existe, es hidrógeno, halógeno o -OR⁷, en los que R¹ está opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno o -OCH₃. En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno, F o -OCH₃.
- 15 En determinadas realizaciones, R² independientemente no existe, es hidrógeno, halógeno, -OR⁷ o heterociclilo de entre 5 y 6 miembros en los que R² está opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno, F, -OCH₃, pirazolilo o piridinilo.
- En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno, halógeno, CF₃, CN o -NR⁷R⁸.
- 20 En determinadas realizaciones, R² es heterociclilo de entre 3 y 10 miembros opcionalmente sustituido con R⁹.
- En determinadas realizaciones, R² es dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo, piridzainilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, piperazinilo, 3,6-dihidropiridinilo, pirazolilo, piperidinilo, 2,3-dihidropirido[3,2-b][1.4]oxazin o pirimidinilo, en los que R² está opcionalmente sustituido con R⁹.
- 25 En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno, halógeno, -OR⁷, CF₃, CN o -NR⁷R⁸, dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo, piridzainilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, piperazinilo, 3,6-dihidropiridinilo, pirazolilo, piperidinilo, 2,3-dihidropirido[3,2-b][1.4]oxazin o pirimidinilo, en los que R¹ está opcionalmente sustituido con R⁹.
- 30 En determinadas realizaciones, R³ independientemente no existe, es hidrógeno, halógeno, -OR⁷, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₁₂, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R³ está opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno, metilo, etilo, Cl, F, -CH₃, -OCH₃, fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o imidazolilo, en los que R³ está opcionalmente sustituido con R⁹.
- 35 En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo o -NR⁷R⁸, en los que dicho alquilo está opcionalmente sustituido por halógeno o -OR¹⁰.
- En determinadas realizaciones, R³ es hidrógeno, halógeno, -OR⁷, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₁₂, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R³ está opcionalmente sustituido con R⁹.
- 40 En determinadas realizaciones, R⁴ independientemente no existe, es hidrógeno o -OR⁷, en los que R⁴ está opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R⁴ hidrógeno o -OCH₃.
- En determinadas realizaciones, X, X¹, X² y X³ son C; y R¹ y R⁴ son hidrógeno.
- 45 En determinadas realizaciones, X, X¹, X² y X³ son C; y R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, halógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁸, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁷S(O)₁₋₂R⁸, -S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente
- 50 opcionalmente sustituidos con R⁹.
- En determinadas realizaciones, R¹, R², R³ y R⁴ independientemente no existen, son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, halógeno, -OR⁷, heterociclilo de entre 5 y 6 miembros o fenilo, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente
- 55 hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, halógeno, -OR⁷, heterociclilo de 5 a 6 miembros o fenilo, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹.
- En determinadas realizaciones, R¹, R², R³ y R⁴ independientemente no existen, son hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, F, Cl, -OCH₃, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o fenilo, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente
- 60 opcionalmente sustituidos con R⁹. En determinadas realizaciones, R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, F, Cl, -OCH₃, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o fenilo, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹.
- En determinadas realizaciones, R¹, R³ y R⁴ independientemente no existen, son hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₁₂, y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, halógeno, -OR⁷, heterociclilo de entre 5 y 6 miembros o fenilo, en los que R¹, R³ y R⁴ están independientemente
- 65 son independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₁₂, y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, halógeno, -OR⁷,

- heterociclilo de entre 5 y 6 miembros o fenilo, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹.
- 5 En determinadas realizaciones, R¹, R³ y R⁴ independientemente no existen o son hidrógeno, y R² independientemente no existe, es hidrógeno, F, -OCH₃ o heterociclilo de entre 5 y 6 miembros, en los que R² está opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno, y R² es hidrógeno, F, -OCH₃ o heterociclilo de entre 5 y 6 miembros, en los que R² está opcionalmente sustituido con R⁹.
- 10 En determinadas realizaciones, R¹, R³ y R⁴ independientemente no existen o son hidrógeno, y R² es pirazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con R⁹.
- 15 En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ independientemente no existen, son hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₁₂, y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, halógeno, -OR⁷, heterociclilo de entre 5 y 6 miembros o fenilo, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹.
- 20 En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ independientemente no existen o son hidrógeno y R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, halógeno, -OR⁷, heterociclilo de entre 5 y 6 miembros o fenilo, en los que R³ está independientemente opcionalmente sustituido con R⁹.
- 25 En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ independientemente no existen o son hidrógeno y R³ es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con R⁹.
- 30 En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ independientemente no existen o son hidrógeno y R³ es pirazolilo opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es pirazolilo opcionalmente sustituido con R⁹.
- 35 En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ independientemente no existen o son hidrógeno y R³ es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con R⁹.
- 40 En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ independientemente no existen o son hidrógeno y R³ es piridinilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con R⁹. En determinadas realizaciones, R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R³ es piridinilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con R⁹.
- 45 En determinadas realizaciones, R⁵ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -NR¹⁶C(O)R¹⁷, -NR¹⁶S(O)₁₋₂R¹⁷, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, y en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹.
- 50 En determinadas realizaciones, R⁵ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -OCF₃, en los que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;
- 55 En determinadas realizaciones, R⁵ no existe, y R⁶ es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con R⁹.
- 60 En determinadas realizaciones, R⁵ no existe y R⁶ es hidrógeno, de forma que -R⁵-R⁶ tomados conjuntamente es hidrógeno.
- 65 En determinadas realizaciones, R⁵ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -NR¹⁶C(O)R¹⁷, -NR¹⁶S(O)₁₋₂R¹⁷, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, y en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹.
- En determinadas realizaciones, R⁵ es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OH o -N(CH₃)₂.
- 65 En determinadas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.



5 En determinadas realizaciones, cada R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno u oxo, en los que dicho alquilo está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

10 R^{10} y R^{11} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno u oxo.

En determinadas realizaciones, cada R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

En determinadas realizaciones, cada R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno o metilo.

15 En determinadas realizaciones, cada R^{14} y R^{15} es independientemente hidrógeno o metilo.

En determinadas realizaciones, cada R^{16} y R^{17} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , en los que dicho alquilo está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

20 R^{16} y R^{17} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno u oxo.

En determinadas realizaciones, cada R^{16} y R^{17} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

25 En determinadas realizaciones, cada R^{18} y R^{19} es independientemente hidrógeno o metilo.

En determinadas realizaciones, cada R^{20} y R^{21} es independientemente hidrógeno o metilo.

30 En determinadas realizaciones, X, X^1 , X^2 y X^3 son C, R^1 y R^4 son hidrógeno, R^5 es alquileo C_1-C_6 , en los que dichos alquileo, alqueniilo y alquinilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, alquilo C_1-C_{12} , alqueniilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , $-OR^{16}$, $-SR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-CN$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)R^{17}$, $-NR^{16}S(O)_{1-2}R^{17}$, $-CF_3$, $-OCF_3$, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, y en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquinilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con R^9 ; y R^2 es alquilo C_1-C_{12} , alqueniilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , halógeno, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^8$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-S(O)_{1-2}R^7$, $-NR^7S(O)_{1-2}R^8$, $-S(O)_{1-2}NR^7R^8$, cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R^2 y R^3 están independientemente opcionalmente sustituidos con R^9 .

40 En ciertas realizaciones cada R^{12-21} es independientemente hidrógeno o metilo.

Otro aspecto incluye un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 - 140, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Otro aspecto incluye un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 - 279, estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Otro aspecto incluye formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales con diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como una isomería cetoenólica y de imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones del enlace.

55 Otro aspecto incluye un profármaco de fórmula I. Un profármaco es un compuesto que puede ser convertido en las condiciones fisiológicas o mediante una solvolisis en el compuesto especificado o en una sal de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, está unido covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos naturales designados habitualmente mediante símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindolo-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-

alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina.

5 También están englobados algunos tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de Fórmula I puede ser derivatizado en forma de una amida o de un éster de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden ser derivatizados en forma de profármacos mediante la conversión del grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero no se limita a, un grupo éster de fosfato, un hemisuccinato, un dimetilaminoacetato o un fosforiloximetiloxicarbonilo, según se detalla en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También están incluidos los profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, al igual que los profármacos de carbonato, de ésteres de sulfonato y de ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de los grupos hidroxilo en forma de éteres de (aciloxi) metilo y de (aciloxi) etilo, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o cuando el grupo acilo es un éster de un aminoácido como se ha descrito anteriormente, también están incluidos. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. Algunos ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆)) etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆)) etilo, alcóxicarboniloximetilo (C₁-C₆), alcóxi-carbonilaminometilo N-(C₁-C₆), succinoilo, alcanóilo (C₁-C₆), alcanóilo α-amino(C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en los que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆alquilo))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato).

Otro aspecto incluye los compuestos de fórmula I marcados con isótopos, que son estructuralmente idénticos a los mencionados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento en particular según se especifican están contemplados en el ámbito de los compuestos de la invención, y sus usos. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de azufre, de flúor, de cloro y de yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I. Algunos de los compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ³H y con ¹⁴C) son útiles en los ensayos de distribución tisular de un compuesto y/o de un sustrato. Los isótopos tritados (es decir, con ³H) y de carbono-14 (es decir, ¹⁴C) son útiles por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosis) y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para analizar la ocupación del receptor de un sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo unos procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos del presente documento, a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

Otro aspecto incluye sales de los compuestos de la presente invención. Algunos ejemplos de sales incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, dichas sales incluyen, pero no se limitan a, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metansulfonatos, propansulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Dado que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de una fracción ácida o básica, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o trisales en un único compuesto. En un ejemplo, la sal es una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable. En otro ejemplo, la sal es una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para la preparación y/o para la purificación de los compuestos de fórmula I y/o para la separación de los enantiómeros de los compuestos de fórmula I.

Otro aspecto incluye los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos de fórmula I descritos en el presente documento. Un "metabolito" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o de una sal del mismo. Dichos productos pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación, la desaminación, la esterificación, la desesterificación, la escisión enzimática, la glucuronidación, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, otro aspecto incluye los metabolitos de los compuestos de fórmula I, incluyendo los compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Los metabolitos se identifican, por ejemplo, mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo, con ^{14}C o con ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, un ratón, una cobaya, un mono, o a un ser humano, dejando pasar un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente entre aproximadamente 30 segundos y entre 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, de la sangre o de otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente dado que están marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a los epítopos supervivientes en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de una forma convencional, por ejemplo, mediante una EM, una CL/EM o un análisis mediante RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma forma que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Siempre que los metabolitos no se encuentren por lo demás *in vivo*, son útiles en los ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

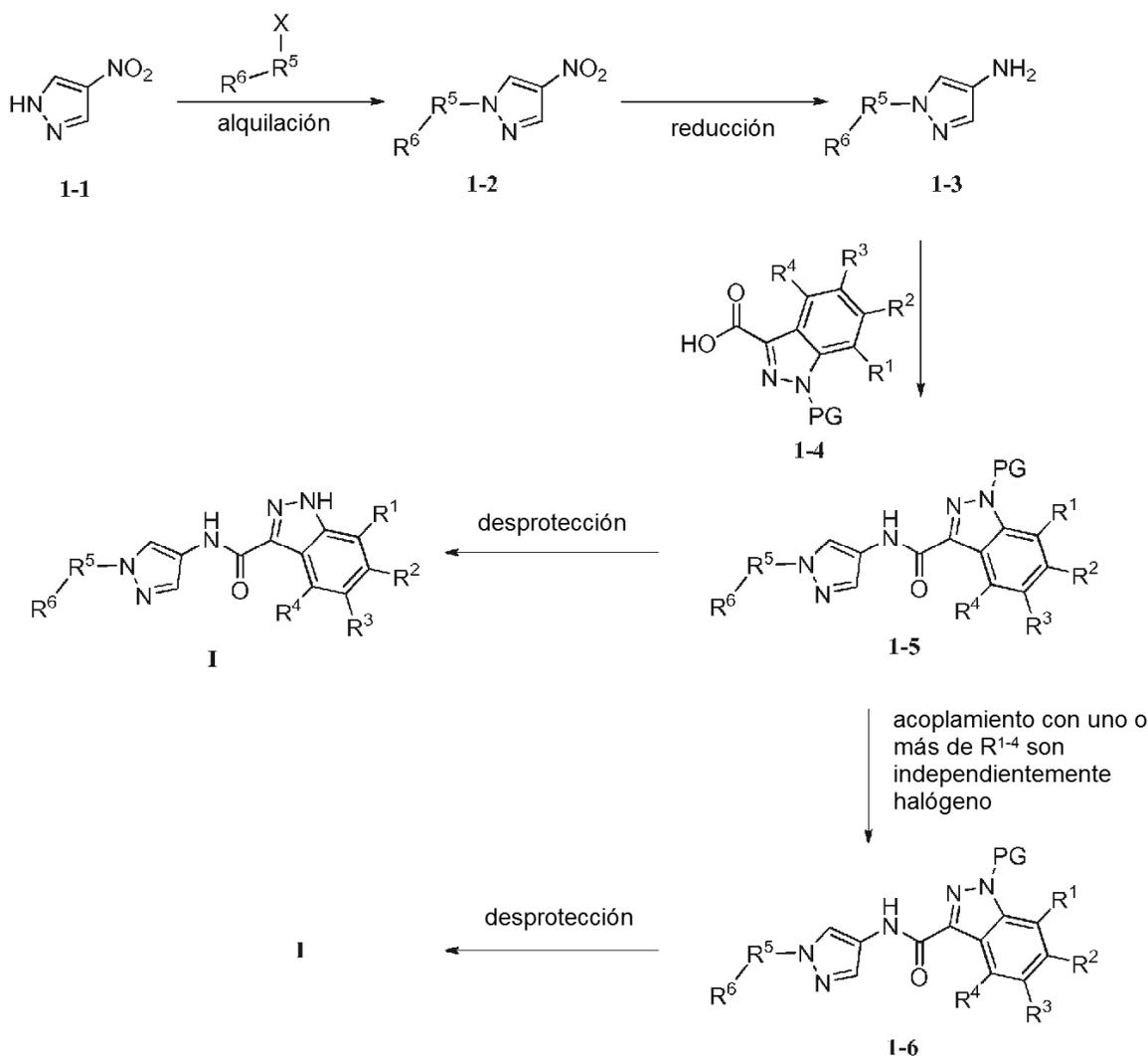
SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de esta invención pueden ser sintetizados mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en el arte químico, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante métodos descritos de forma general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1 - 19, Wiley, N. Y. (1967 - 1999 ed.) o en *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos).

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados individualmente o en forma de bibliotecas de compuestos que comprenden 2 o más compuestos, por ejemplo, entre 5 y 1.000 compuestos, o entre 10 y 100 compuestos. Las bibliotecas de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante una metodología combinatoria de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis paralelas mediante el uso de una química en fase de disolución o en fase sólida, mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula I.

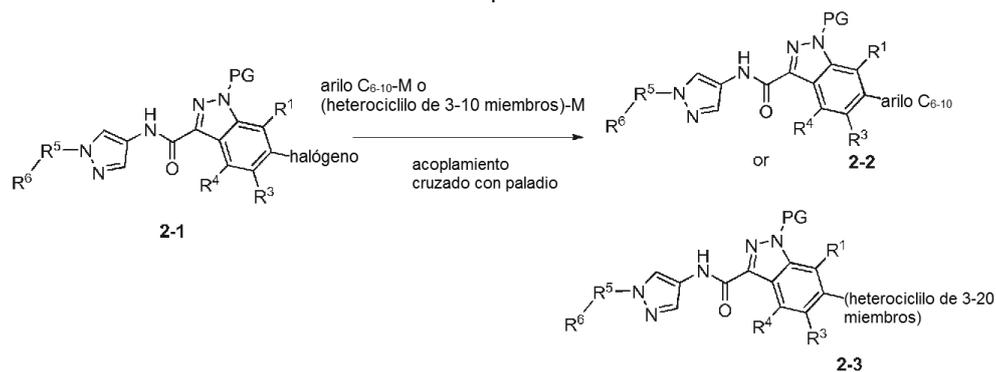
Con fines ilustrativos, los siguientes Esquemas 1 - 2 muestran un método general para la preparación de los compuestos de la presente invención, así como de los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la siguiente sección de Ejemplos. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento. Aunque algunos materiales y reactivos de partida específicos están representados en los Esquemas y se analizan a continuación, podrían sustituirse fácilmente por otros materiales y reactivos de partida para proporcionar una diversidad de derivados y/o de condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden ser adicionalmente modificados a la luz de esta divulgación mediante el uso de la química conocida por los expertos en la materia.

Esquema 1



El Esquema 1 muestra un método para la preparación de los compuestos de fórmula I, en el que $\text{R}^1\text{-R}^6$ se han definido en el presente documento para la fórmula I. Los pirazoles 1-1 pueden ser alquilados para dar los pirazoles alquilados 1-2, mediante el uso de agentes alquilantes tales como haluros de alquilo o haluros de alquilo sustituidos (por ejemplo, bromuro de etilo, bromometilbenceno o 1-bromometil-3-clorobenceno), o mediante el uso de unas condiciones alquilantes de tipo Mitsunobu mediante el uso de trifenilfosfina, una diamida, tal como DEAD, y un grupo hidroxialquilo o hidroxialquilo sustituido (por ejemplo, 1-feniletanol o 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol). Los pirazoles alquilados 1-2 pueden ser reducidos para dar los amino pirazoles 1-3 mediante el uso de unas condiciones tales como una hidrogenación o reducciones catalizadas por un metal de transición, tales como paladio e hidrógeno gaseoso o sales de haluros de estaño en soluciones ácidas. Los amino pirazoles 1-3 pueden ser acoplados con los ácidos imidazo carboxílicos 1-4 para formar las amidas 1-5 mediante el uso de unas condiciones de acoplamiento de amida. Las amidas 1-5 pueden ser adicionalmente derivatizadas mediante reacciones de acoplamiento cuando uno o más de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente halógenos (como se ejemplifica en el Esquema 2), para formar las amidas derivatizadas 1-6.

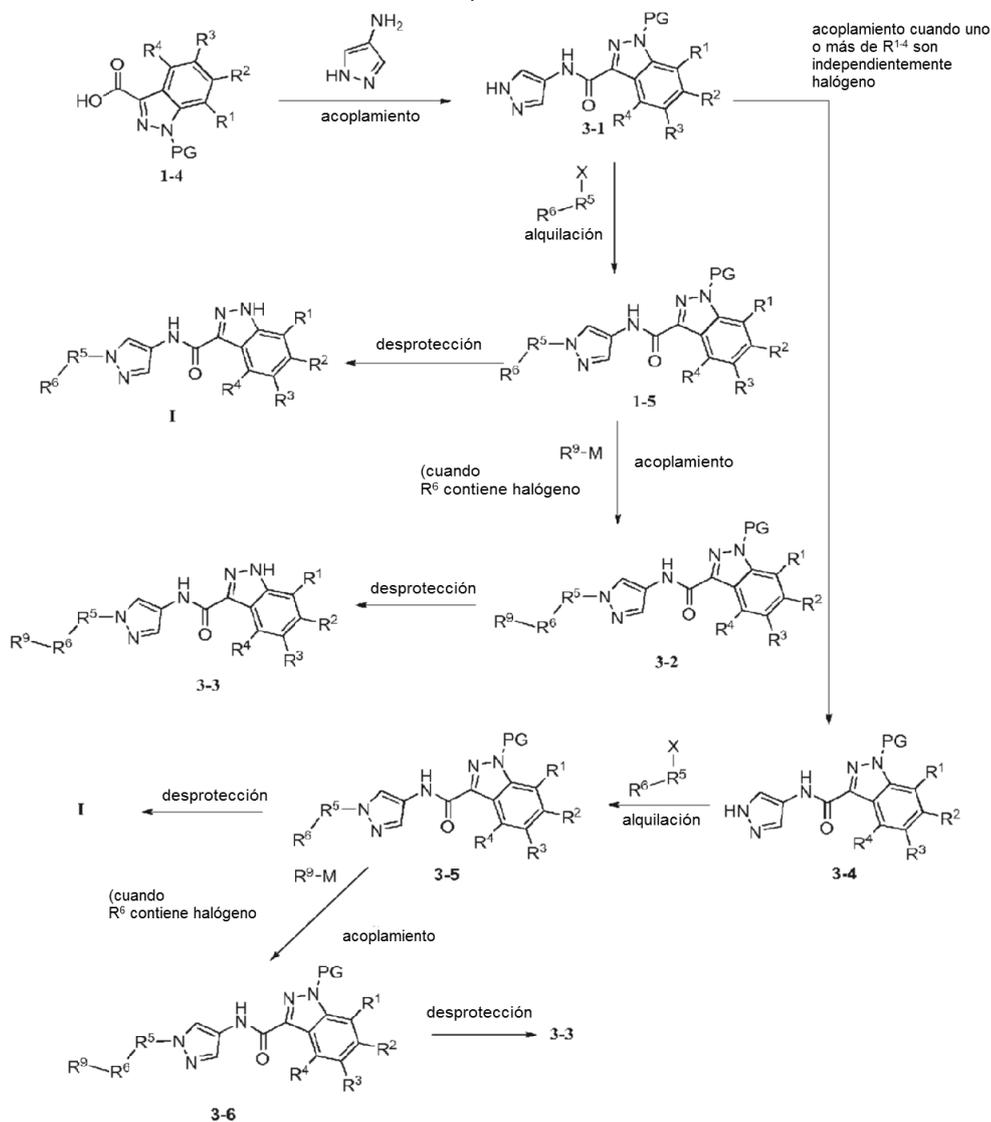
Esquema 2



El Esquema 2 muestra un ejemplo de un método de acoplamiento cruzado de las amidas 2-1 para formar los compuestos 2-2 o 2-3 derivatizados. Se realiza un acoplamiento cruzado de la amida 2-1 halogenada mediante el uso de un catalizador metálico de transición, por ejemplo, paladio, con un sustrato sustituido con arilo o heterociclo (en el que M es, por ejemplo, un ácido o un éster borónico, o un organometálico de cinc, de cobre, de estaño o de magnesio).

5

Esquema 3

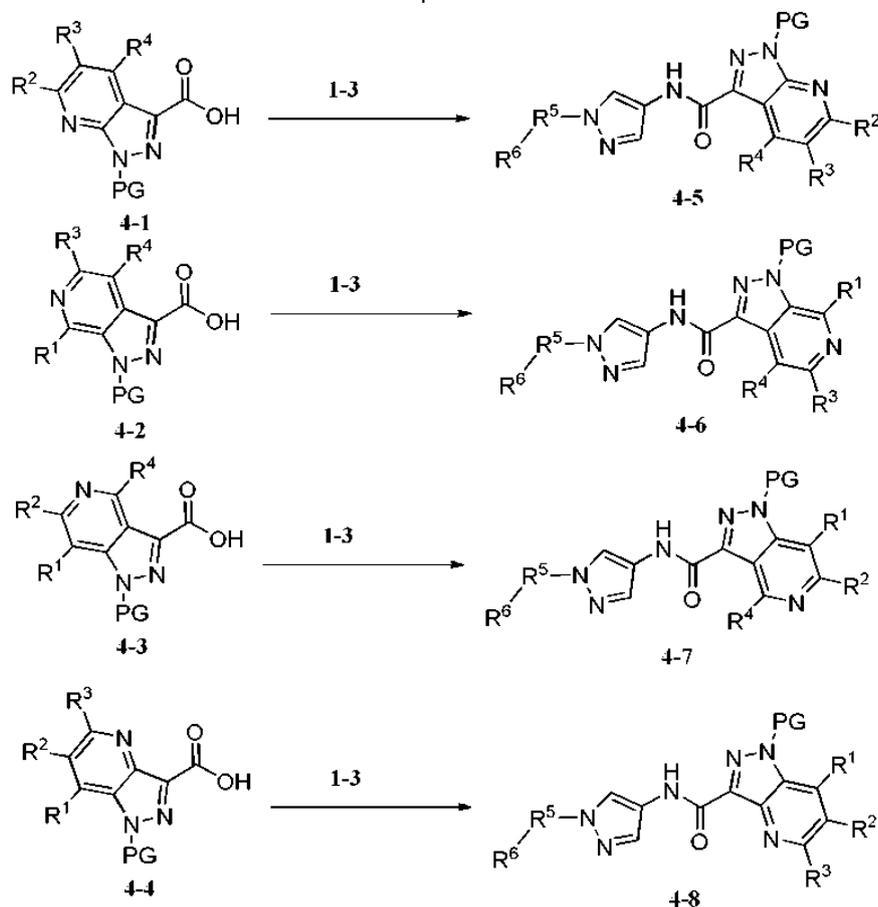


El Esquema 3 muestra un método para la preparación de los compuestos de fórmula I, en el que R¹-R⁶ se han definido en el presente documento para la fórmula I. Los ácidos 1-4 pueden ser acoplados con amino pirazoles para formar las amidas 3-1. Las amidas 3-1 pueden ser alquiladas para formar las amidas alquiladas 1-5. Después las

15

5 amidas alquiladas pueden ser desprotegidas para formar los compuestos de fórmula I. Adicionalmente, las amidas 3-1 pueden ser derivatizadas cuando uno o más de R¹-R⁴ son independientemente halógeno para formar las amidas derivatizadas 3-4, que pueden ser alquiladas para formar los compuestos 3-5 y desprotegidas para formar los compuestos 3-3. Cuando los compuestos 3-5 contienen un halógeno en R⁶, entonces unas reacciones de acoplamiento adicionales pueden dar lugar a los compuestos derivatizados 3-6, que pueden ser desprotegidos para formar los compuestos 3-3.

Esquema 4



10 El Esquema 4 muestra un método para la preparación de los compuestos de fórmula I, en la que R¹-R⁶ se han definido en el presente documento para la fórmula I. De forma análoga al Esquema 1, los ácidos 4-1, 4-2, 4-3 o 4-4 pueden ser acoplados con el compuesto 1-3 para formar las amidas 4-5, 4-6, 4-7 o 4-8. Las amidas pueden ser adicionalmente derivatizadas de acuerdo con unas reacciones similares a las mostradas en el Esquema 1, para formar los compuestos de fórmula I. El compuesto ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico puede elaborarse de acuerdo con Lynch et al. Can. J. Chem. 1988, 66, 420, y el ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico y el ácido 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico pueden elaborarse de acuerdo con la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. nº US 2007-78147 A1.

20 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de fórmula I y un portador, un diluyente o un excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos de uso de los compuestos de la invención para la preparación de dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden formularse mezclando a la temperatura ambiente al pH apropiado y con el grado de pureza deseada, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores a las dosis y las concentraciones empleadas en la forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía en cualquier parte desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula I son estériles. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, en forma de un sólido o de una composición amorfa, en forma de una formulación liofilizada o en forma de una solución acuosa.

35 Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de una forma coherente con una buena práctica médica. Los factores a tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno en particular que se va a tratar, el mamífero en particular que se va a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de

administración del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por los profesionales médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto que se va a administrar estará gobernada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de la cinasa ITK en una célula. Por ejemplo, dicha cantidad puede ser inferior a la cantidad que es tóxica para las células normales, o para el mamífero como un todo.

En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 - 100 mg/kg, como alternativa entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, usándose un intervalo inicial típico del compuesto de entre 0,3 y 15 mg/kg/día. En otra realización, las formas de dosificación unitarias orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen, preferentemente desde aproximadamente 25 - 100 mg del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados a través de cualquier medio adecuado, incluyendo una administración por vía oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea un tratamiento local, una administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen una administración por vía intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener los componentes convencionales de las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de volumen y agentes activos adicionales.

Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador o un excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen con detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; en Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y en Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes del procesado, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la elaboración del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg del compuesto de la invención combinado con aproximadamente 30 - 90 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5 - 40 mg de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 5 - 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y aproximadamente 1 - 10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar se mezclan entre sí los ingredientes pulverizados y después se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato de magnesio y comprimirse en forma de un comprimido mediante el uso de un equipo convencional. Un ejemplo de una formulación en aerosol puede prepararse mediante la disolución del compuesto, por ejemplo, 5 - 400 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo, un tampón de fosfato, añadiendo un tónico, por ejemplo, una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución puede filtrarse, por ejemplo, mediante el uso de un filtro de 0,2 micrómetros, para eliminar las impurezas y los contaminantes.

Por lo tanto, un aspecto incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un portador, un diluyente o un excipiente terapéuticamente inerte.

Otra realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la cinasa ITK. Otra realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria. Otra realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento del asma o de la dermatitis atópica.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La ITK es activada cascada abajo del acoplamiento del antígeno del receptor de los linfocitos T (TCR) y media en las señales del TCR a través de la fosforilación y la activación de la PLC γ . Los ratones en los que la ITK está delecionada mostraron una diferenciación defectuosa de los linfocitos T hacia el subconjunto Th2, pero no en el subconjunto Th1. Algunos estudios adicionales indican que la producción de citocina Th2, pero no el compromiso del

- linaje temprano Th2, es defectuosa en los linfocitos T de los ratones deficientes en ITK. Los linfocitos Th2 promueven la inflamación alérgica, y los ratones con la ITK inactivada tienen una reducida inflamación pulmonar, producción de mucus e hiperreactividad de las vías respiratorias en modelos de asma alérgico.
- 5 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de la cinasa ITK. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunológicas. Las enfermedades inflamatorias que pueden ser tratadas de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto y reacciones de hipersensibilidad retardada.
- 10 Una realización incluye un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de la cinasa ITK en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, en el que el método comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 Una realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia.
- Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento o la prevención de una enfermedad que responde a la inhibición de la cinasa ITK.
- 20 Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria.
- 25 Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento del asma, de la rinitis alérgica, de la dermatitis atópica, de la artritis reumatoide, de la psoriasis, de la dermatitis de contacto y de reacciones de hipersensibilidad retardada.
- Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
- 30 Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma, de la rinitis alérgica, de la dermatitis atópica, de la artritis reumatoide, de la psoriasis, de la dermatitis de contacto y de reacciones de hipersensibilidad retardada.
- 35 Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria.
- 40 Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma, de la rinitis alérgica, de la dermatitis atópica, de la artritis reumatoide, de la psoriasis, de la dermatitis de contacto y de reacciones de hipersensibilidad retardada.
- 45 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria.
- Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del asma, de la rinitis alérgica, de la dermatitis atópica, de la artritis reumatoide, de la psoriasis, de la dermatitis de contacto y de reacciones de hipersensibilidad retardada.
- 50 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria.
- 55 Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del asma, de la rinitis alérgica, de la dermatitis atópica, de la artritis reumatoide, de la psoriasis, de la dermatitis de contacto y de reacciones de hipersensibilidad retardada.
- Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I en terapia.
- 60 Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I en el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria.
- Otra realización incluye el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria.
- Otra realización incluye un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria.
- 65

Otra realización incluye un método para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la cinasa ITK en un paciente, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, de estereoisómeros o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la invención también son útiles para reducir la inflamación en células que sobreexpresan la ITK.

5 Alternativamente, los compuestos de la invención son útiles para reducir la inflamación en células que tienen un acoplamiento aberrante o hiperactivo del antígeno del receptor de los linfocitos T. Alternativamente, los compuestos de la invención son útiles para reducir la inflamación en células que tienen una hiperactivación o una fosforilación de la PLC γ . Adicionalmente, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de trastornos inflamatorios o inmunológicos en células que sobreexpresan la citocina Th2. Otra realización incluye un método para el tratamiento o la prevención del cáncer en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, en el que el método comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, de un estereoisómero o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

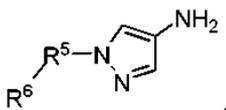
15 TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse solos o junto con otros agentes quimioterapéuticos para un tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse junto con uno o más fármacos, por ejemplo, un agente anti-hiperproliferativo, antineoplásico, citostático, citotóxico, antiinflamatorio o quimioterapéutico. El segundo compuesto de la formulación farmacéutica o del régimen de dosificación de combinación tiene preferentemente unas actividades complementarias a las del compuesto de esta invención, de forma que no se afectan negativamente entre sí. Dichos agentes están presentes adecuadamente en la combinación en unas cantidades que son eficaces para el fin previsto. Los compuestos pueden ser administrados conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o por separado, y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente. Dicha administración secuencial puede ser cercana o remota en el tiempo. En una realización, dos compuestos de la presente invención se administran conjuntamente con un compuesto citostático seleccionado entre el grupo que consiste en cisplatino, doxorubicina, taxol, taxotere y mitomicina C. En otra realización, el compuesto citostático es doxorubicina. En otra realización, los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente con un agente antiinflamatorio seleccionado entre un AINE y un corticosteroide. En una realización, los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente con cualquier agente antiasmático, incluyendo, pero no se limitan a, agonistas adrenérgicos beta2, corticosteroides inhalados y orales, un antagonista del receptor de los leucotrienos y omalizumab. En otra realización, los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente con un agente antiasmático seleccionado entre un AINE, combinaciones de budesonida y formoterol, omalizumab, lebrikizumab y un corticosteroide seleccionado entre fluticasona, budesonida, mometasona, flunisolida y beclometasona. En otra realización, los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente con un agente antirreumático, en un ejemplo, RITUXAN®. En otra realización, los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente con un agente quimioterapéutico seleccionado entre etanorecept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), bloqueantes de la interleucina 1 (IL-1) tales como anakinra (Kineret), anticuerpos monoclonales contra los linfocitos B tales como rituximab (RITUXAN®), bloqueantes de la estimulación conjunta de los linfocitos T tales como abatacept (Orencia), bloqueantes de la interleucina 6 (IL-6) tales como tocilizumab (ACTEMERA®); bloqueantes de la interleucina 13 (IL-13) tales como lebrikizumab; bloqueantes del interferón alfa (IFN) tales como Rontalizumab; bloqueantes de la integrina Beta 7 tales como rhuMAb Beta7; bloqueantes de la ruta de la IgE tales como Anti-M1 prime; bloqueantes de la LTA3 homotrimeric secretada y de la LTA1/ β 2 heterotrimerica unida a la membrana tales como Anti-linfotoxina alfa (LTA).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse junto con radioterapia. La expresión "radioterapia" se refiere al uso de una radiación electromagnética o particulada en el tratamiento de una neoplasia. La radioterapia proporciona unas dosis de radiación lo suficientemente altas en el área objetivo como para provocar la muerte de las células en reproducción, tanto en tejidos tumorales como en normales. El régimen de dosificación de la radiación se define generalmente en términos de dosis de radiación absorbida (rad), tiempo de fraccionamiento, y debe ser cuidadosamente definido por el oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente dependerá de varias consideraciones, pero dos de las consideraciones más importantes son la ubicación del tumor con respecto a otras estructuras u órganos críticos del cuerpo, y el grado de diseminación del tumor. Algunos ejemplos de agentes radioterapéuticos se proporcionan en Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4ª ed., vol. 1, 1993). Algunas formas alternativas de radioterapia incluyen la radiación de haz externo tridimensional conformal, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radiocirugía estereotáctica y la braquiterapia (radioterapia intersticial), ubicando la última la fuente de radiación directamente en el tumor en forma de "semillas" implantadas. Estas modalidades alternativas de tratamiento proporcionan unas dosis de radiación mayores en el tumor, que justifican su mayor eficacia cuando se comparan con la radioterapia de haz externo habitual.

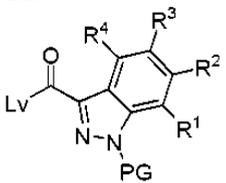
ARTÍCULOS DE ELABORACIÓN

Otra realización incluye un método para la elaboración de un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1-3



1-3

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula 1-4



1-4

5 o una sal del mismo, en el que PG es un grupo protector de amino y Lv es un grupo saliente, para formar un compuesto de fórmula I.

10 En determinadas realizaciones, el PG es un grupo BOC. En determinadas realizaciones, el Lv es OH.

Otra realización incluye un kit para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa ITK. El kit incluye:

- 15 (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I; y
(b) instrucciones de uso.

En otra realización, el kit incluye adicionalmente:

- 20 (c) una segunda composición farmacéutica, que incluye un agente quimioterapéutico.

En una realización, las instrucciones describen la administración simultánea, secuencial o por separado de dicha primera y segunda composición farmacéutica a un paciente en necesidad de las mismas.

25 En una realización, la primera y la segunda composición están contenidas en recipientes individuales.

En una realización, la primera y la segunda composición están contenidas en el mismo recipiente.

30 Algunos recipientes para su uso incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, envases alveolados, etc. Los recipientes pueden estar formados por diversos materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente incluye un compuesto de fórmula I o una formulación del mismo que es eficaz para el tratamiento de la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). El recipiente incluye una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula I. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se usa para el tratamiento de la afección de elección, tal como el cáncer. En una realización, la etiqueta o el prospecto indica que la composición que comprende el compuesto de fórmula I puede usarse para el tratamiento de un trastorno. Además, la etiqueta o el prospecto puede indicar que el paciente que se va a tratar es aquel que tiene un trastorno caracterizado por una actividad hiperactiva o irregular de la cinasa. La etiqueta o el prospecto también puede indicar que la composición puede usarse para el tratamiento de otros trastornos.

40 El artículo de elaboración puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo; y (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un agente quimioterapéutico. El artículo de elaboración en esta realización de la invención puede comprender adicionalmente un prospecto que indica que el primer y el segundo compuesto pueden usarse para el tratamiento de pacientes que presentan riesgo de una apoplejía, de un trombo o de un trastorno trombótico. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo de elaboración puede comprender adicionalmente un segundo (o tercer) recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua para inyección bacteriostática (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Adicionalmente puede incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

50 Con objeto de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un método para llevar a la práctica la invención. Las personas expertas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden ser fácilmente adaptadas para la preparación de otros compuestos de fórmula I, y los métodos de preparación alternativos de los

compuestos de fórmula I están en el ámbito de esta invención. Por ejemplo, puede llevarse a cabo con éxito una síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la apropiada protección de los grupos interferentes, mediante la utilización de otros reactivos adecuados conocidos en la materia distintos a los descritos, y/o mediante la realización de modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la materia tienen aplicación para la preparación de otros compuestos de la invención.

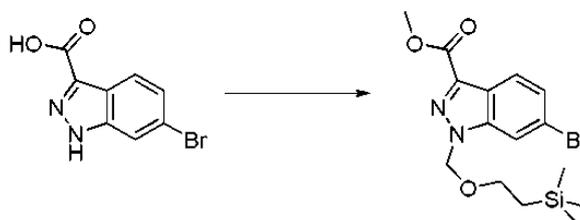
EJEMPLOS

La invención se comprenderá más completamente mediante referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deberían interpretarse como limitantes del ámbito de la invención.

Ejemplos de intermedios

Ejemplo A

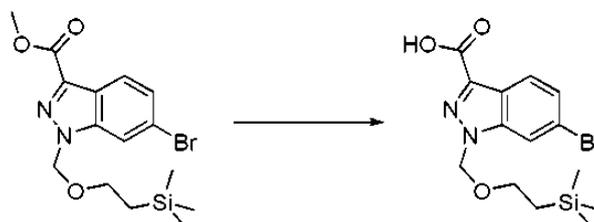
Síntesis de metil éster del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico



A una suspensión del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (3,00 g, 12 mmol) en metanol (50 ml, 1 mol) se añadió ácido sulfúrico (1,50 ml, 28 mmol), y la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la ta, la mezcla se diluyó con 200 ml de EtOAc, y se lavó con 150 ml de NaHCO₂ saturado (ac.) y 150 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar 2,42 g (76 %) del metil éster del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico puro en forma de un sólido de color amarillo. Este material se diluyó en tetrahidrofurano (50 ml), se enfrió hasta 0 °C, después se añadió hidruro de sodio (0,417 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió gota a gota cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi] metilo (1,85 ml, 10,4 mmol). La mezcla se dejó calentar después lentamente hasta la temperatura ambiente durante 90 minutos, después se añadió MeOH para inactivar el exceso de hidruro, y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 200 ml de EtOAc, después se lavó con 200 ml de salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 50 ml de EtOAc, después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (columna de 40 g; carga con CH₂Cl₂; desde 100:0 hasta 50:50 de heptano:EtOAc durante 30 minutos) proporcionó 3,22 g (88 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo B

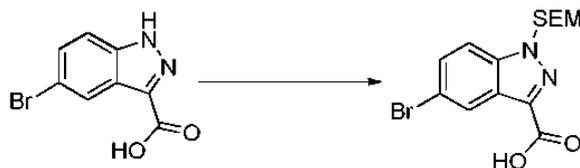
Síntesis del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico



A una solución del metil éster del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (3,22 g, 8,36 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió una suspensión de hidróxido de litio (0,800 g, 33,4 mmol) en agua (10 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en 40 ml de HCl 1 N (ac.) y se diluyó con 50 ml de H₂O y 100 ml de EtOAc. Las capas se separaron, después la fase orgánica se lavó adicionalmente con 100 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar 2,51 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo C

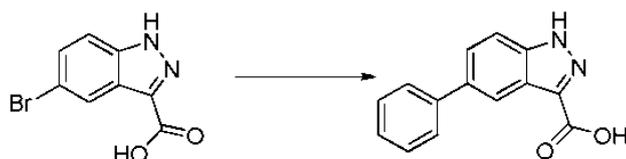
Síntesis del ácido 5-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxílico



Preparado de una forma análoga al ácido 6-bromo-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo el ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico en la primera etapa.

Ejemplo D

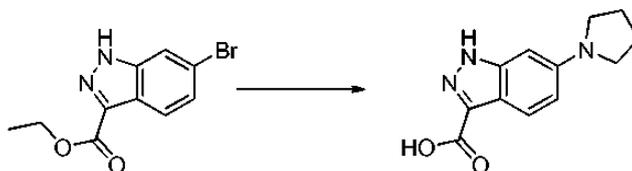
Síntesis del ácido 5-fenil-1H-indazol-3-carboxílico



Se combinaron ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (500 mg, 2,1 mmol) y ácido fenilborónico (400 mg, 3,1 mmol) en dioxano / H₂O (1 ml / 1 ml) y Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,2 mmol) en un tubo de reacción de microondas. Después la mezcla se purgó burbujando con N₂ durante unos pocos minutos, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (150 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 20 min bajo la radiación de microondas. Se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título con una pureza del 50 % (600 mg, 40 %).

Ejemplo E

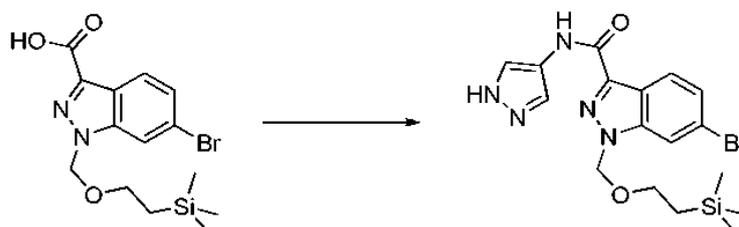
Síntesis del ácido 6-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxílico



Se cargó un vial con 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (500,00 mg, 1,8581 mmol), pirrolidina (170,6 µl, 2,044 mmol), RuPhos cloruro de paladio (II) fenotilamina (81,24 mg, 0,1115 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (52,02 mg, 0,1115 mmol) en tetrahydrofurano (11 ml). Después se añadió hexametildisilazida de litio 1,0 M en tetrahydrofurano (5,6 ml, 5,6 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se purgó con una corriente de N₂ a través de una entrada / salida de aguja durante varios minutos. La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, solución salina y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó mediante una CombiFlash (carga seca) en una columna de sílice 12 G, eluyendo con un 10 - 90 % de EtOAc / heptanos para dar 0,288 mg del 6-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo. A una solución de este material en tetrahydrofurano (8 ml) se añadió hidróxido de litio (0,133 g, 5,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se acidificó con HCl 2 N a pH = 3, con la precipitación de un polvo de color blanco. Este polvo de color blanco se recogió mediante una filtración a vacío y se recogió en EtOAc y se concentró para dar 250 mg (95 %, 2 etapas) del compuesto del título en forma de un polvo cristalino de color blanco.

Ejemplo F

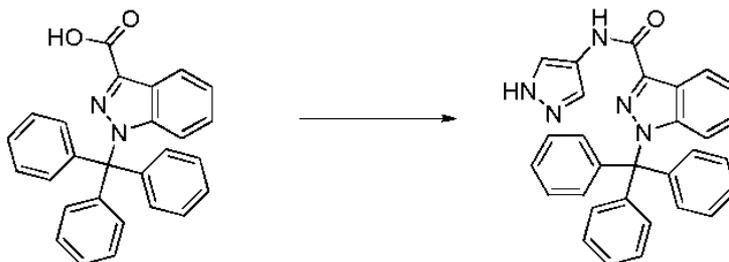
Síntesis de la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymetil)-1H-indazol-3-carboxílico



A una mezcla agitada del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (57,2 g, 0,154 mol), HATU (64,4 g, 0,169 mol) y diisopropilamina (69,7 g, 0,539 mol) en CH_2Cl_2 (1500 ml) se añadió gota a gota una solución de 1H-pirazol-4-amina (22,4 g, 0,270 mol) en DMF (500 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. Se añadió MTBE a la mezcla y después de una separación, la capa acuosa se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de una concentración, el residuo se trituró con MTBE para proporcionar 55 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. (Rendimiento: 82 %).

10 Ejemplo G

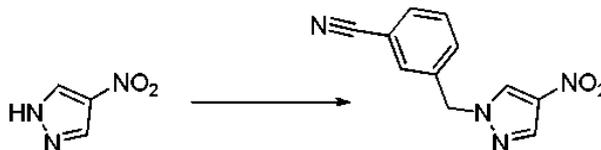
Síntesis de N-(1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida



Preparada de una forma análoga a la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo el ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 1-tritil-1H-indazol-3-carboxílico.

20 Ejemplo H

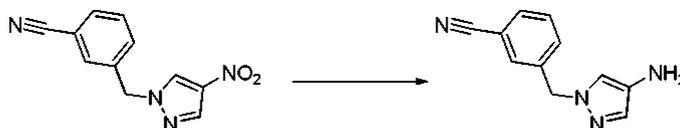
Síntesis de 3-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil) benzonitrilo



A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (4,00 g, 35,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió K_2CO_3 (5,867 g, 42,45 mmol), después bromuro de m-cianobencilo (6,935 g, 35,37 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a la ta, después la mezcla se diluyó con 300 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 200 ml de H_2O :salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (columna de 120 g; carga seca; 0:100 de EtOAc / heptano durante 32 minutos) proporcionó 7,60 g (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo I

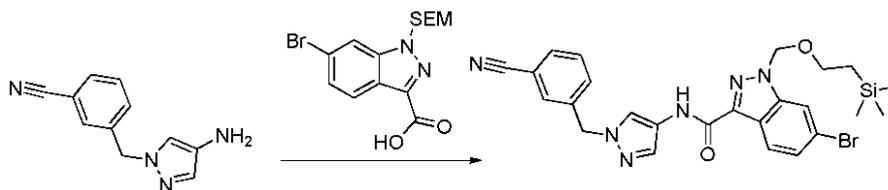
Síntesis de 3-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil) benzonitrilo



A una solución de 3-((4-nitro-1H-pirazol-1-il)metil) benzonitrilo (1,38 g, 6,06 mmol) en etanol (40 ml) se añadió cloruro de amonio (1,62 g, 30,3 mmol) en forma de una solución saturada en agua, después hierro (1,69 g, 30,3 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 60 minutos, después se enfrió hasta la ta. La mezcla se diluyó con 150 ml de EtOAc y se lavó con 100 ml de NaHCO_3 saturado (ac.) y 100 ml salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo sin purificar (1,20 g; cuant.) se usó directamente sin purificación adicional.

45 Ejemplo J

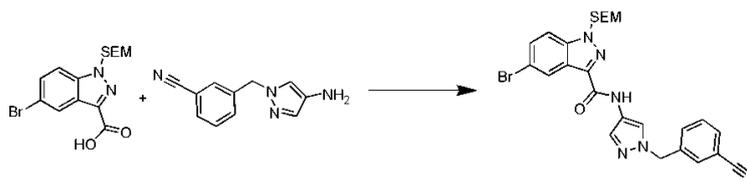
Síntesis de la [1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico



5 A una solución de 3-((4-amino-1H-pirazol-1-yl)methyl) benzonitrilo (1,20 g, 6,06 mmol) y ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (1,50 g, 4,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (25,0 ml) se añadió HATU (1,843 g, 4,848 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (1,056 ml, 6,060 mmol) y la mezcla se agitó durante 36 horas. La mezcla se diluyó con 200 ml de EtOAc y se lavó con 200 ml de NaHCO₃ saturado (ac.) y 3 x 200 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Las fracciones acuosas se extrajeron adicionalmente con 100 ml de EtOAc, después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (columna de 80 g; carga seca; desde 80:20 hasta 40:60 de heptano:EtOAc durante 30 minutos) proporcionó 911 mg (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo K

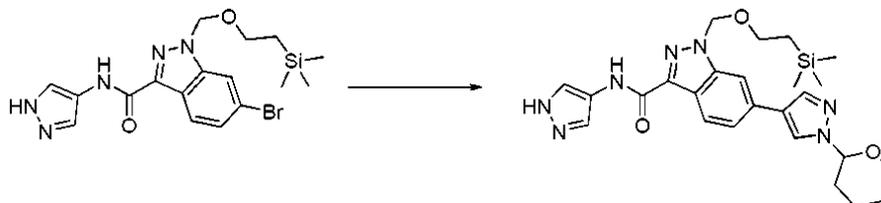
15 5-Bromo-N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-yl)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida



20 Preparada de una forma análoga a la [1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-4-yl]-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo el ácido 5-bromo-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico.

Ejemplo L

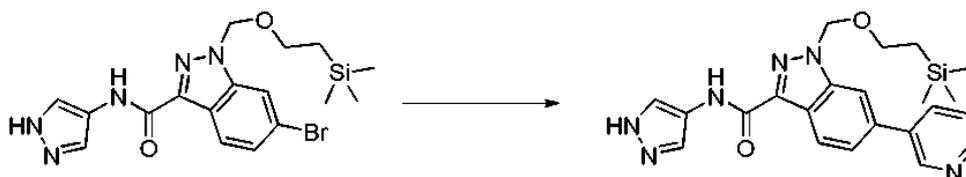
25 (1H-Pirazol-4-yl)-amida del ácido 6-[1-(tetrahydro-piran-2-yl)-1H-pirazol-4-yl]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico



30 A una suspensión de la (1H-pirazol-4-yl)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (1,86 g, 4,26 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-pirazol-4-trifluoroborato de potasio (2,20 g, 8,52 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenocloruro de paladio (II) (0,348 g, 0,426 mmol) y carbonato de sodio (1,13 g, 10,6 mmol) en forma de una solución 1,0 M en H₂O, y la mezcla se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. Después de enfriar hasta la ta, la mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 100 ml salmuera. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 100 ml de EtOAc, después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (columna de 40 g; carga seca; desde 50:50 hasta 0:100 de heptano:EtOAc durante 30 minutos) proporcionó 1,71 g (79 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro.

Ejemplo M

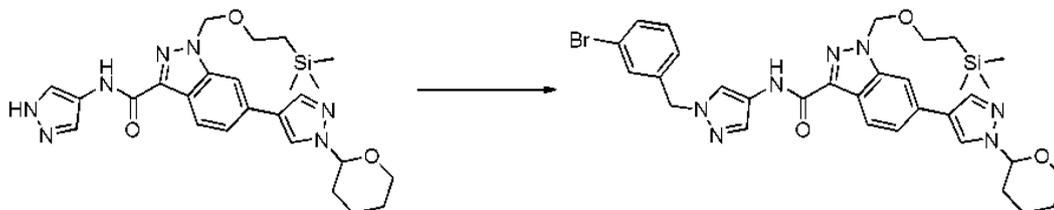
40 N-(1H-Pirazol-4-yl)-6-(3-piridil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-carboxamida



Preparada de una forma análoga a la síntesis de la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo el ácido 3-piridinilborónico por 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-trifluoroborato de potasio.

5 Ejemplo N

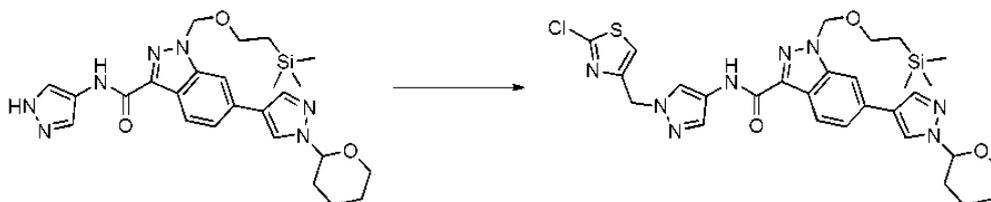
[1-(3-Bromo-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico



A una solución de la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (200,0 mg, 0,3940 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió 3-bromobencilo (128,0 mg, 0,5122 mmol) y carbonato de cesio (166,9 mg, 0,5122 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche hasta la ta. La mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 50 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (12 g; carga seca; desde 70:30 hasta 30:70 de heptano:EtOAc durante 16 minutos; 2 fracciones mixtas al inicio del pico del producto no guardadas) proporcionó 173 mg (0,256 mmol; 65 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

20 Ejemplo O

N-[1-[(2-Clorotiazol-4-il)metil]pirazol-4-il]-6-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-carboxamida

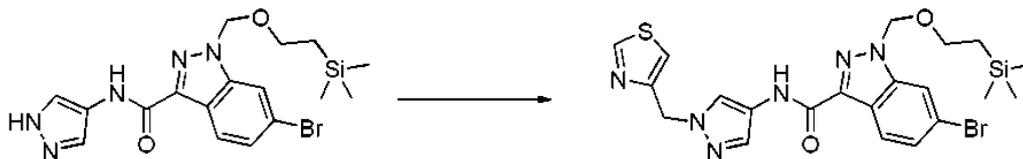


Preparada de una forma análoga a la [1-(3-bromo-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo el 2-cloro-4-(clorometil) tiazol por bromuro de 3-bromobencilo.

30

Ejemplo P

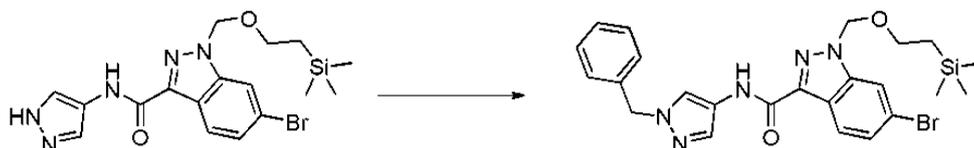
(1-Tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico



10 A una solución de la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (251 mg, 0,575 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió clorhidrato de 4-(clorometil) tiazol (147 mg, 0,863 mmol) y carbonato de cesio (562 mg, 1,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas. La CLEM mostró una conversión > 80 %, por lo que se añadieron 0,5 eq de cloruro y 1,0 eq de base adicionales, y la mezcla se agitó durante 20 horas adicionales a la ta y 12 horas a 50 °C. Después de enfriar hasta la ta, la mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 50 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (12 g; carga seca; desde 50:50 hasta 0:100 de heptano:EtOAc durante 16 minutos) proporcionó el compuesto del título (146 mg; 0,274 mmol; 48 %).

Ejemplo Q

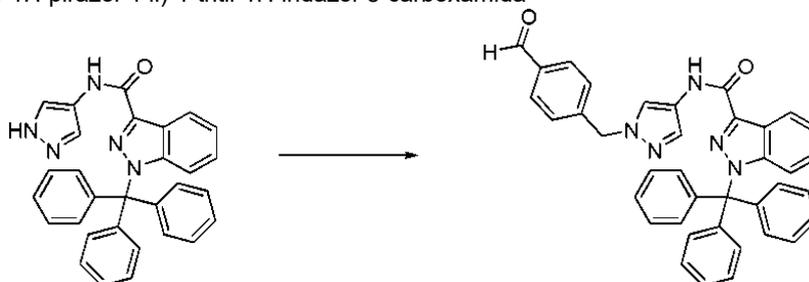
N-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida



25 Preparada de una forma análoga a la (1-tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo el bromuro de bencilo por clorhidrato de 4-(clorometil) tiazol, y reduciendo el número de equivalentes de base en 1,0.

Ejemplo R

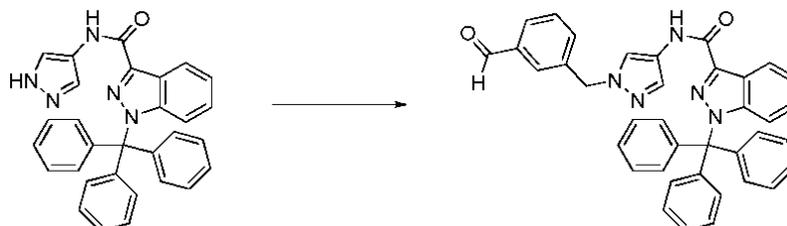
N-(1-(4-formilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida



35 Preparada de una forma análoga a la [1-(3-bromo-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-[1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo la N-(1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida por la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico y el 4-(bromometil) benzaldehído por bromuro de 3-bromobencilo.

Ejemplo S

N-(1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida



Preparada de una forma análoga a la [1-(3-bromo-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico, sustituyendo la N-(1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-

indazol-3-carboxamida por la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico y el 3-(bromometil)benzaldehído por bromuro de 3-bromobencilo.

Ejemplo T

5

1-(3-Bromopropil)-4-nitro-1H-pirazol



10 Se añadió lentamente DIAD (5,4 g, 0,03 mol) a una solución de 4-nitro-1H-pirazol (2,0 g, 0,02 mol), 3-bromopropan-1-ol (3,6 g, 0,03 mol) y PPh₃ (7,0 g, 0,03 mol) en THF (200 ml). Después la mezcla se agitó a la ta durante 3 h. Se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto del título (en bruto, pureza = 50 %) en forma de un sólido de color blanco (4,1 g, 44 %).

Ejemplo U

1-(2-Bromoetil)-4-nitro-1H-pirazol

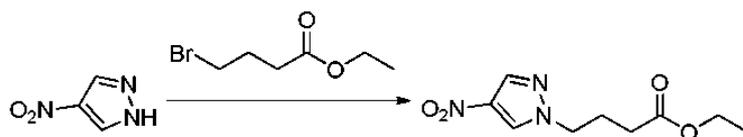


20 Preparado de una forma análoga al 1-(3-bromopropil)-4-nitro-1H-pirazol, sustituyendo el 2-bromoetanol por 3-bromopropan-1-ol.

Ejemplo V

25

4-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il) butanoato de etilo

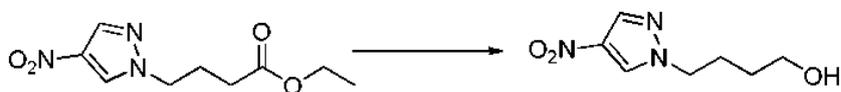


30 A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5,0 g, 44,3 mmol) en THF (100 ml) se añadió NaH (2,3 g, 57,5 mmol) a 0 °C. Después la mezcla se agitó a la ta durante 1 h, se añadió el etil éster del ácido 4-bromo-butírico (12,9 g, 66,4 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a la ta durante una noche, se vertió en agua, se concentró y se extrajo con EtOAc. Se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (hexanos:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título (10 g, 99 %).

35

Ejemplo W

4-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il) butan-1-ol



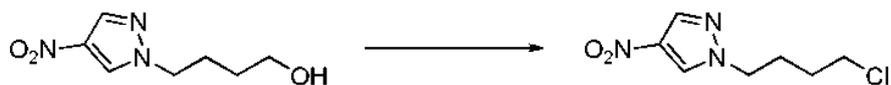
40

A una solución de LAH (0,60 g, 17,6 mmol) en THF se añadió el etil éster del ácido 4-(4-nitro-pirazol-1-il)-butírico (2,0 g, 8,8 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de que la TLC mostrara que se había consumido el material de partida, se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (1 ml). Después de 10 min, la mezcla se filtró a través de una capa de Celita y se concentró. Se purificó mediante una cromatografía en columna (hexanos:EtOAc = 6:1) para dar el compuesto del título (0,50 g, 30,3 %).

45

Ejemplo X

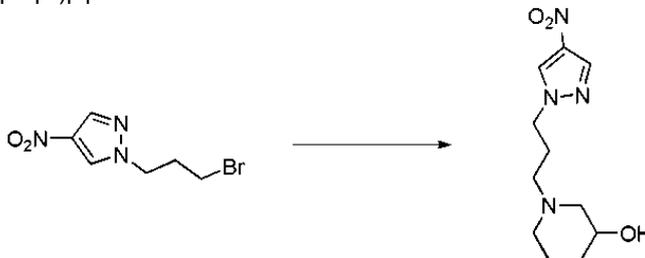
50 1-(4-Clorobutil)-4-nitro-1H-pirazol



Se calentó 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)butan-1-ol (0,50 g, 2,7 mmol) con SOCl_2 a reflujo durante 3 h. Después de concentrar, se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título (0,30 g, 54,7 %).

5 Ejemplo Y

1-(3-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol

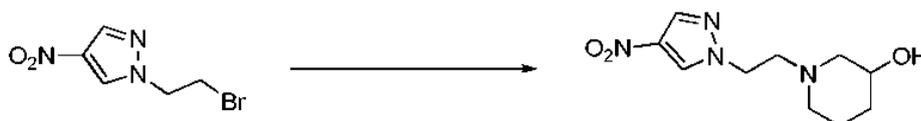


10 Se mezcló una mezcla de 1-(3-bromopropil)-4-nitro-1H-pirazol (2,2 g, 0,01 mol), piperidin-3-ol (13,0 g, 0,1 mol) en DMF / H_2O (1:1) con Cs_2CO_3 (31,0 g, 0,1 mol) y se agitó a la ta durante 12 h. La CL-EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron mediante una cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (2,4 g, 95 %).

15

Ejemplo Z

1-(2-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-3-ol

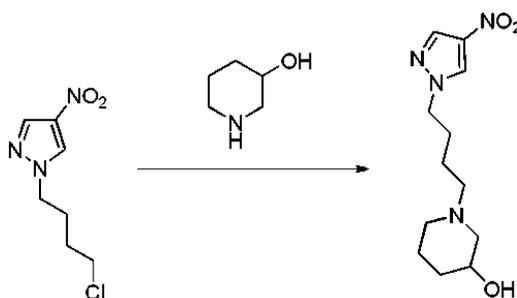


20

Preparado de una forma análoga al 1-(3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol, sustituyendo el 1-(2-bromoetil)-4-nitro-1H-pirazol por 1-(3-bromopropil)-4-nitro-1H-pirazol.

25 Ejemplo AA

1-(4-(4-Nitro-1H-pirazol-1-il)butil)piperidin-3-ol



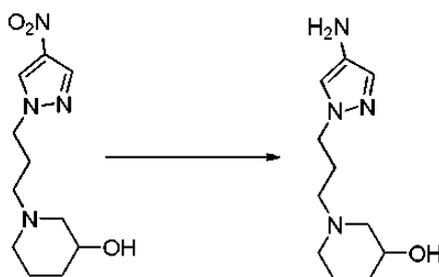
30

Preparado de una forma análoga al 1-(3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol, sustituyendo el 1-(4-clorobutil)-4-nitro-1H-pirazol por 1-(3-bromopropil)-4-nitro-1H-pirazol y aumentando la temperatura hasta 80 °C.

Ejemplo AB

35

1-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol



Después de mezclar 1-(3-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol (2,4 g, 0,01 mol) en MeOH (100 ml) y Ni Raney, se agitó a la ta durante 1 h, el Ni Raney se eliminó mediante filtración y la solución se concentró para dar el producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

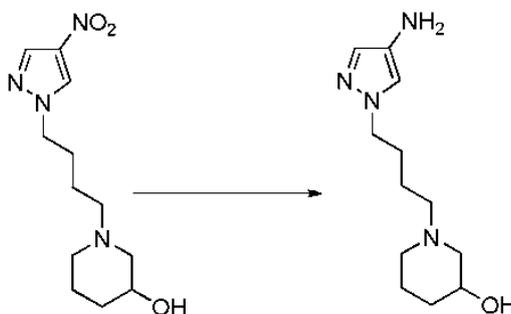
Ejemplo AC

1-(2-(4-Amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperidin-3-ol

10

Preparado de una forma análoga al 1-(3-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol, sustituyendo el 1-(2-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperidin-3-ol por 1-(3-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol.

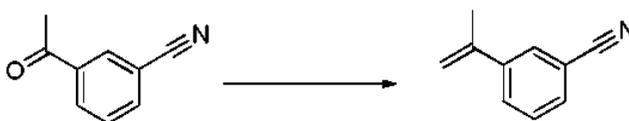
15 Ejemplo AD

1-(4-(4-Amino-1*H*-pirazol-1-il)butil)piperidin-3-ol

Preparado de una forma análoga al 1-(3-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol, sustituyendo el 1-(4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)butil)piperidin-3-ol por 1-(3-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol.

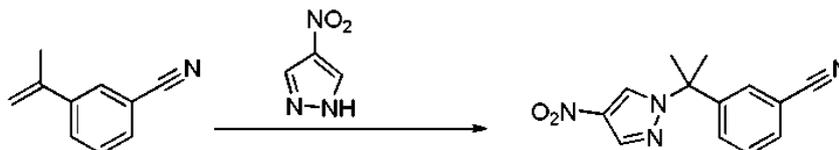
Ejemplo AE

25 3-(Prop-1-en-2-il) benzonitrilo



Se añadió una solución de *n*-BuLi (20,0 ml, 2,5 M, 50,0 mmol) a una solución de PPh₃MeI (20,2 g, 50,0 mmol) en THF (200 ml) a -10 °C. Después de agitar la mezcla a -10 °C durante 1 h, se añadió 3-acetil-benzonitrilo (4,85 g, 33,4 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la ta y se agitó a la ta durante 3 h. Se añadió agua (400 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 2). Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante una cromatografía en columna (PE:EtOAc = 50:1) para dar el compuesto del título (3,4 g, 79 %).

35 Ejemplo AF

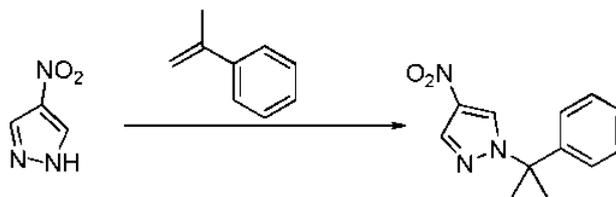
3-(2-(4-Nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-il) benzonitrilo

A una solución de yodo (89 mg, 0,35 mmol) y 3-isopropenil-benzonitrilo (0,50 g, 3,5 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió 4-nitro-1*H*-pirazol (0,40 g, 3,5 mmol). Después de agitar la mezcla a 110 °C durante 24 h, se enfrió hasta la ta y se inactivó con una solución saturada de sulfito de sodio, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante una cromatografía en columna (PE:EtOAc = 4:1) para dar el compuesto del título (0,10 g, 12 %).

45

Ejemplo AG

4-Nitro-1-(2-fenilpropan-2-il)-1H-pirazol



5

Se mezcló una solución de 4-nitro-1H-pirazol (1,0 g, 8,8 mmol) y prop-1-en-2-ilbenceno (1,0 g, 8,8 mmol) en DCE (100 ml) con FeCl₃ y se calentó a 80 °C durante 20 h. Se concentró y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (90 mg, 4,4 %).

10

Ejemplo AH

3-(2-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)propan-2-il) benzonitrilo



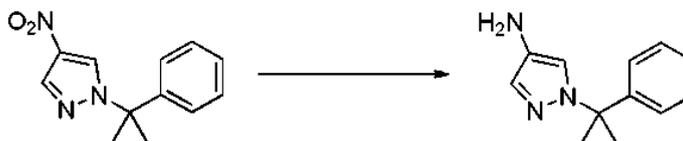
15

A una solución de 3-(2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il) benzonitrilo (1,1 g, 4,3 mmol) y NH₄Cl (2,3 g, 43 mmol) en EtOH (50 ml) y H₂O (5 ml) se añadió Fe (2,4 g, 43 mmol). Después de agitar la mezcla a 70 °C durante 1 h, se enfrió hasta la ta, se filtró y el filtrado se purificó mediante una cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (0,84 g, 87 %).

20

Ejemplo AI

1-(2-Fenilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-amina



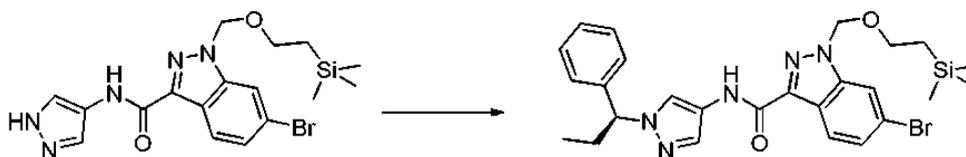
25

Preparada de una forma análoga al 3-(2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propan-2-il) benzonitrilo, sustituyendo el 4-nitro-1-(2-fenilpropan-2-il)-1H-pirazol por 3-(2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-il) benzonitrilo.

30

Ejemplo AJ

(S)-6-Bromo-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida



35

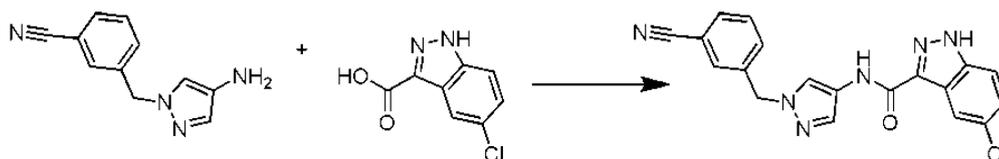
A una solución de 6-bromo-N-(1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (1 mmol) en THF (5 ml) se añadió tributilfosfina (3,3 mmol), (R)-1-fenilpropan-1-ol (3,3 mmol) y diamida (3,3 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 70 °C, después la mezcla se diluyó con 300 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 200 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (columna de 40 g; desde 50:50 hasta 0:100 de heptano:EtOAc durante 15 minutos) proporcionó el compuesto del título.

40

Ejemplos de producto

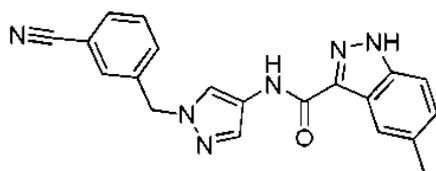
45

Ejemplo 1: 5-cloro-N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



5 En un vial de reacción se pesaron el ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico (49,1 mg, 0,25 mmol) y 3-((4-amino-1H-pirazol-1-yl)methyl) benzonitrilo en bruto (59,5 mg, 0,30 mmol) y después se añadieron diclorometano (0,50 ml) y MF (0,5 ml). Después se añadió hidrato de HOBt (57,4 mg, 0,375 mmol) seguido de EDCI (71,9 mg, 0,375 mmol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta que no se observó ninguna reacción adicional mediante una CL-EM. La mezcla se disolvió en suficiente DMF y después se purificó mediante una HPLC en fase inversa para dar el producto deseado (17,3 mg, 18,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,93 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 - 7,54 (m, J = 4,9, 1,9 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H). EM: m/z = 377,0 (M + H)⁺.

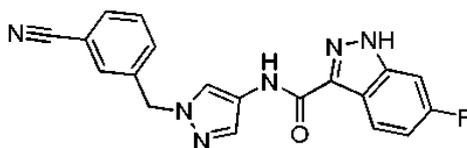
Ejemplo 2: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-yl)-5-metil-1H-indazol-3-carboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1 mediante la sustitución del ácido el 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 5-metil-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,58 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). EM: m/z = 357,1 (M + H)⁺.

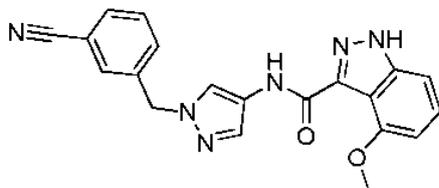
20

Ejemplo 3: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-yl)-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida



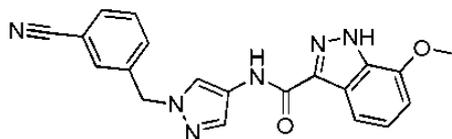
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1 mediante la sustitución del ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 6-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,75 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 6,4, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H). EM: m/z = 361,1 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 4: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-yl)-4-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida



35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1 mediante la sustitución del ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 4-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,52 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). EM: m/z = 373,1 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 5: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-yl)-7-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

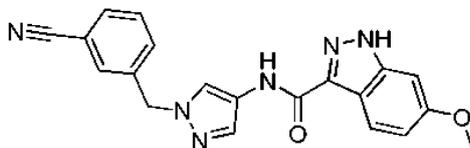


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1 mediante la sustitución del ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 7-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,90 (s, 1H), 10,56 (s,

1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 4H), 7,60 - 7,54 (m, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,22 - 7,11 (m, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,99 (s, 3H). EM: $m/z = 373,1$ (M + H)⁺.

Ejemplo 6: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

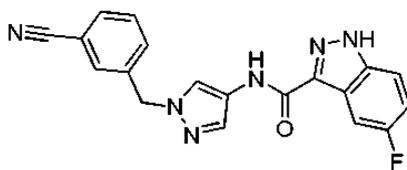
5



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1 mediante la sustitución del ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,43 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). EM: $m/z = 373,1$ (M + H)⁺.

10

Ejemplo 7: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida

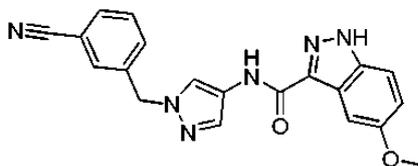


15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1 mediante la sustitución del ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 5-fluoro-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 14,24 - 13,37 (m, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H). EM: $m/z = 361,0$ (M + H)⁺.

20

Ejemplo 8: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida

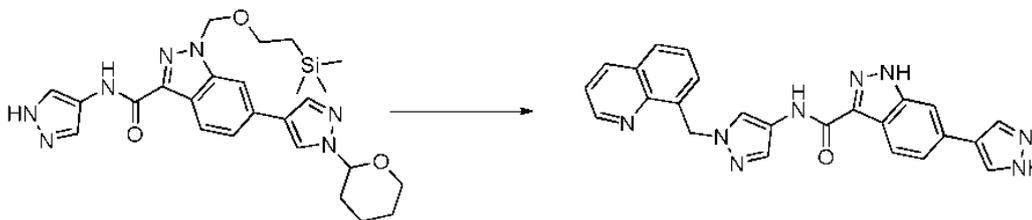


25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1 mediante la sustitución del ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,57 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). EM: $m/z = 373,0$ (M + H)⁺.

30

Ejemplo 9: (1-quinolin-8-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico



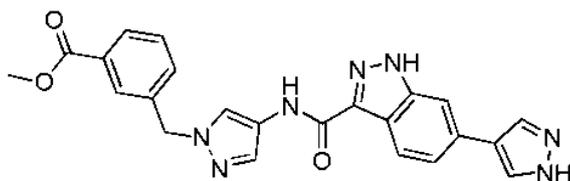
35

A una solución de la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (40,0 mg, 0,0788 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió 8-bromometil-quinolina (20,0 mg, 0,0900 mmol) y carbonato de cesio (30,8 mg, 0,0946 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla se diluyó con 5 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de salmuera, se filtró a través de un separador de fases para eliminar la capa acuosa y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 1,0 ml de ácido trifluoroacético, después se añadió triisopropilsilano (80,9 μ l, 0,394 mmol) y unas gotas de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante 2 horas a la ta. La mezcla se concentró a vacío, después se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada, que proporcionó 11 mg (32 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,03 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H). EM: $m/z = 435,2$ (M + H)⁺.

40

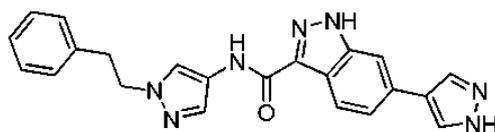
45

Ejemplo 10: metil éster del ácido 3-(4-[[6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-benzoico



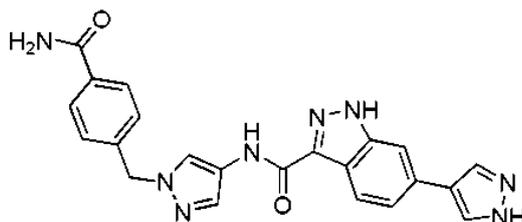
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 3-(bromometil) benzoato de metilo por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 3H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). EM: *m/z* = 442,2 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 11: (1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



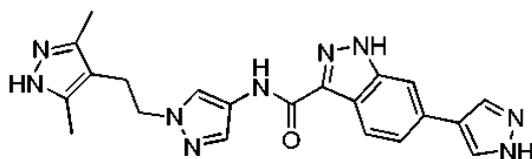
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 1-bromo-2-feniletano por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 3H), 4,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H). EM: *m/z* = 398,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 12: [1-(4-carbamoil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



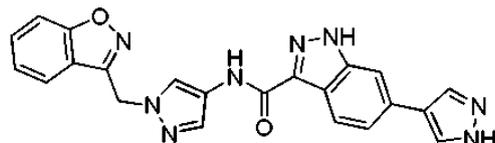
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la 4-bromometil-benzamida por 8-bromometil-quinolina. EM: *m/z* = 427,1 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 13: {1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



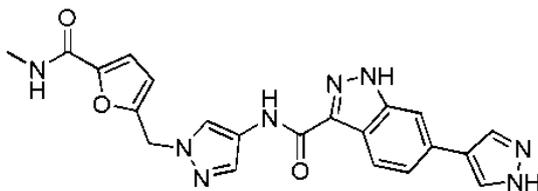
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 4-(2-bromo-etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol por 8-bromometil-quinolina. EM: *m/z* = 416,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 14: (1-1,2-benzisoxazol-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



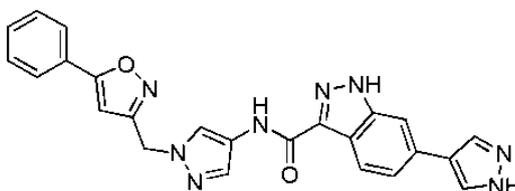
35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 3-bromometil-1,2-benzisoxazol por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,99 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 3H), 7,79 - 7,74 (m, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,84 (s, 2H). EM: *m/z* = 425,1 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 15: [1-(5-metilcarbamoil-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



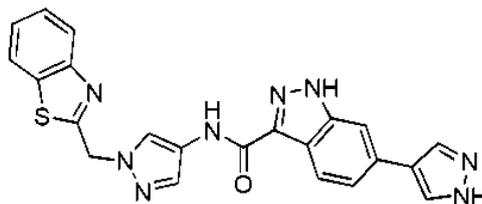
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la metilamida del ácido 5-clorometil-furan-2-carboxílico por 8-bromometil-quinolina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,61 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,28 - 8,11 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,72 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H). EM: $m/z = 431,2$ (M + H) $^+$.

10 Ejemplo 16: [1-(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



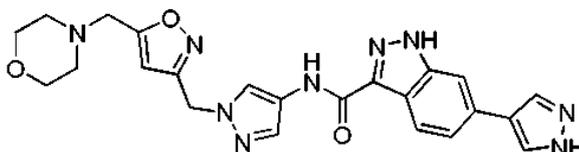
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 4-(2-bromo-etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol por 8-bromometil-quinolina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,63 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,36 - 8,22 (m, 2H), 8,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 5,49 (s, 2H). EM: $m/z = 451,2$ (M + H) $^+$.

Ejemplo 17: (1-benzotiazol-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



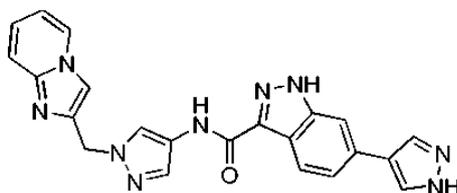
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 2-bromometil-benzotiazol por 8-bromometil-quinolina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,64 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H). EM: $m/z = 441,2$ (M + H) $^+$.

25 Ejemplo 18: [1-(5-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la 4-(3-clorometil-isoxazol-5-ilmetil)-morfolina por 8-bromometil-quinolina. EM: $m/z = 474,2$ (M + H) $^+$.

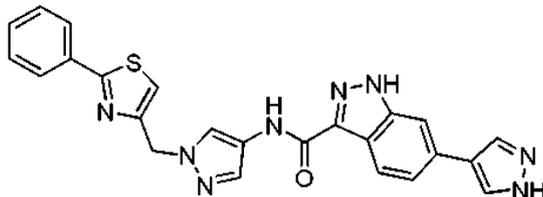
35 Ejemplo 19: (1-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la 4-(3-clorometil-isoxazol-5-ilmetil)-morfolina por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,88 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H). EM: *m/z* = 424,2 (M + H)⁺.

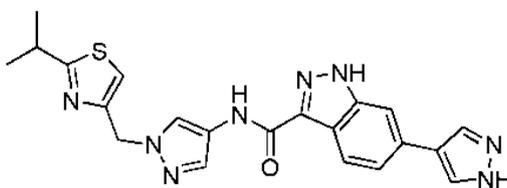
5

Ejemplo 20: [1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



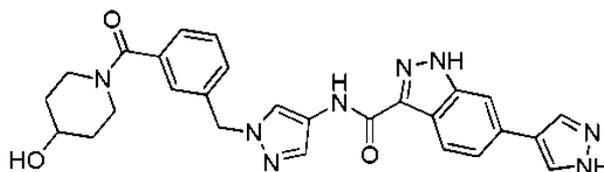
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 4-clorometil-2-fenil-tiazol por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 3H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 5H), 5,47 (s, 2H). EM: *m/z* = 467,1 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 21: [1-(2-isopropil-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 4-clorometil-2-isopropil-tiazol por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 - 8,13 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). EM: *m/z* = 433,2 (M + H)⁺.

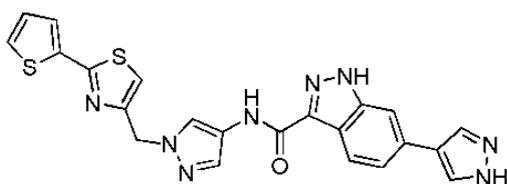
25 Ejemplo 22: {1-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la (3-clorometilfenil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,75 (dd, *J* = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,28 - 3,01 (m, 2H), 1,85 - 1,60 (m, 2H), 1,45 - 1,25 (m, 2H). EM: *m/z* = 511,2 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 23: [1-(2-tiofen-2-il-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico

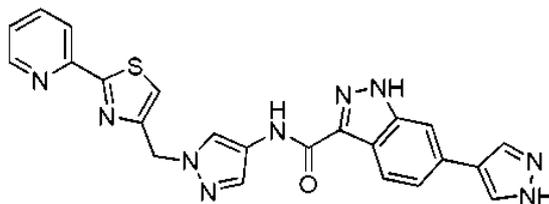


40

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 4-clorometil-2-tiofen-2-il-tiazol por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 5,43 (s, 2H). EM: *m/z* = 473,1 (M + H)⁺.

45

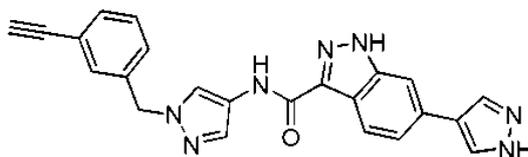
Ejemplo 24: 6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-[[2-(2-piridil)tiazol-4-il]metil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la 4-(3-clorometil-isoxazol-5-ilmetil)-morfolina por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 5,49 (s, 2H). EM: *m/z* = 468,1 (M + H)⁺.

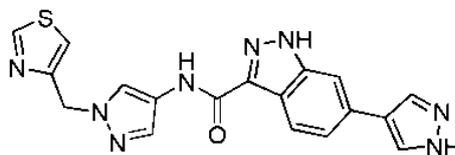
10

Ejemplo 25: N-[1-[(3-etinilfenil)metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



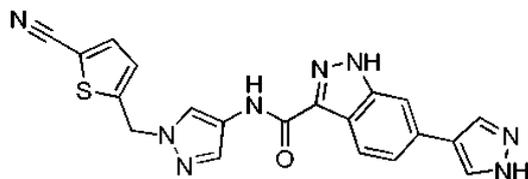
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 3-etinil-bencil éster del ácido metansulfónico por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 4,18 (s, 1H). EM: *m/z* = 408,1 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 26: (1-tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



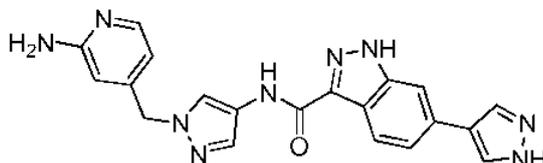
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el clorhidrato de 4-(clorometil) tiazol por 8-bromometil-quinolina, y añadiendo un equivalente adicional de carbonato de cesio. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,36 - 7,96 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 5,45 (s, 2H). EM: *m/z* = 391,2 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 27: [1-(5-ciano-tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el 5-bromometiltiofen-2-carbonitrilo por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H). EM: *m/z* = 415,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 28: [1-(2-amino-piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico

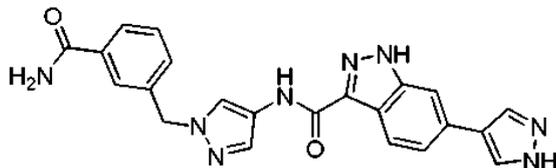


40

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el terc-butil éster del ácido (4-bromometil-piridin-2-il)-carbámico por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,19 (s, 2H). EM: m/z = 400,3 (M + H)⁺.

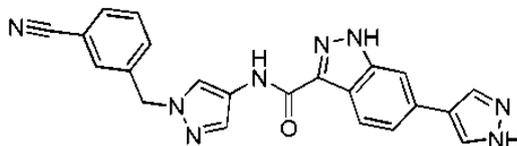
5

Ejemplo 29: [1-(3-carbamoil-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



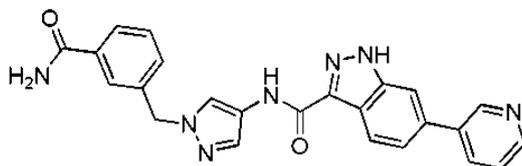
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la 3-(clorometil) benzamida por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 5,36 (s, 2H). EM: m/z = 400,3 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 30: [1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el bromuro de m-cianobencilo por 8-bromometil-quinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 5,40 (s, 2H). EM: m/z = 409,3 (M + H)⁺.

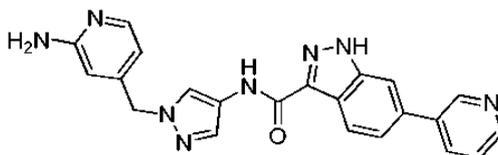
25 Ejemplo 31: N-[1-[(3-carbamoilfenil)metil]pirazol-4-il]-6-(3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la 3-(clorometil) benzamida por 8-bromometil-quinolina y la N-(1H-pirazol-4-il)-6-(3-piridil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-carboxamida por la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,87 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 5,37 (s, 2H). EM: m/z = 438,3 (M + H)⁺.

35

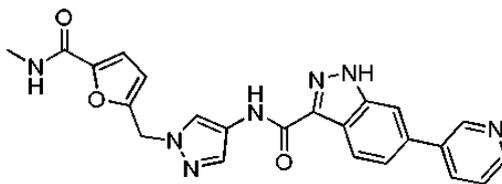
Ejemplo 32: N-[1-[(2-amino-4-piridil)metil]pirazol-4-il]-6-(3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida



40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el N-[4-(bromometil)-2-piridil]carbomato de terc-butilo y la N-(1H-pirazol-4-il)-6-(3-piridil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-carboxamida por la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,89 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,20 (s, 2H). EM: m/z = 411,3 (M + H)⁺.

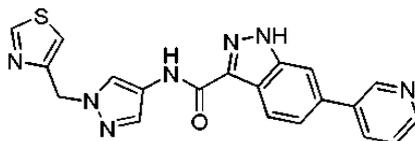
45

Ejemplo 33: N-[1-[[5-(metilcarbamoil)-2-furil]metil]pirazol-4-il]-6-(3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida



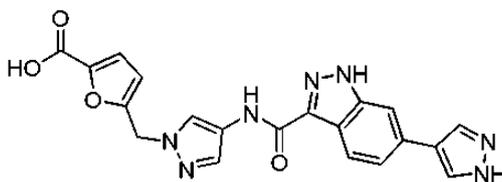
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo la 3-(clorometil) benzamida por 8-bromometil-quinolina y la N-(1H-pirazol-4-il)-6-(3-piridil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-carboxamida por la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,87 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,70 (s, 3H). EM: m/z = 442,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 34: 6-(3-piridil)-N-[1-(tiazol-4-ilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida



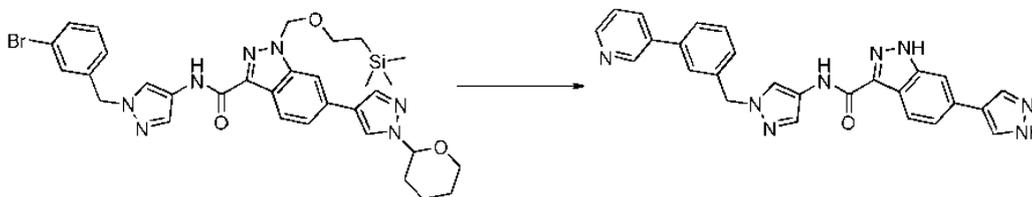
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el clorhidrato de 4-(clorometil) tiazol, añadiendo un equivalente adicional de carbonato de cesio, y la N-(1H-pirazol-4-il)-6-(3-piridil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-carboxamida por la (1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,60 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H). EM: m/z = 402,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 35: ácido 5-(4-[[6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-furan-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el etil éster del ácido 5-clorometil-furan-2-carboxílico por 8-bromometil-quinolina, e introduciendo una etapa de hidrólisis básica (LiOH, THF / MeOH) antes de la desprotección ácida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,90 - 12,55 (m, 2H), 10,56 (s, 1H), 8,24 - 8,14 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,51 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H). EM: m/z = 418,1 (M + H)⁺.

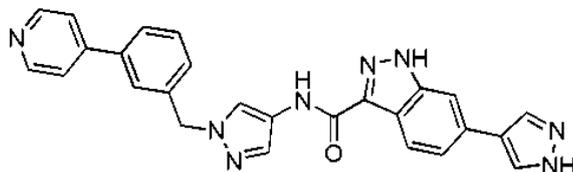
Ejemplo 36: [1-(3-piridin-3-il-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



A una suspensión de la [1-(3-bromo-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (30,0 mg, 0,0443 mmol) y ácido 3-piridilborónico (0,0109 g, 0,0887 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml, 10 mmol) se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenocloruro de paladio (II) (0,00362 g, 0,00443 mmol) y carbonato de sodio (0,00940 g, 0,0887 mmol) en forma de una solución en 1,0 M en H₂O. La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 minutos en el microondas, después se enfrió hasta la ta. La mezcla se diluyó con 5 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de salmuera, después se filtró a través de un separador de fases y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con ácido trifluoroacético (1 ml), y se añadieron triisopropilsilano (45,5 µl, 0,222 mmol) y unas gotas de CH₂Cl₂ para homogeneizar. La mezcla se agitó durante 90 minutos a la ta, después se concentró a vacío. La purificación mediante una HPLC en fase inversa automatizada proporcionó 9,7 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,58 (d, J =

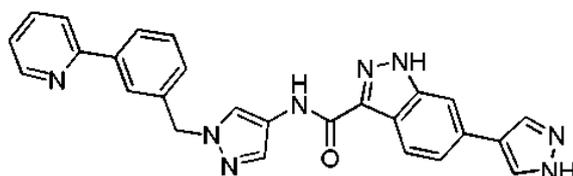
4,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H). EM: $m/z = 461,2$ (M + H)⁺.

5 Ejemplo 37: [1-(3-piridin-4-il-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



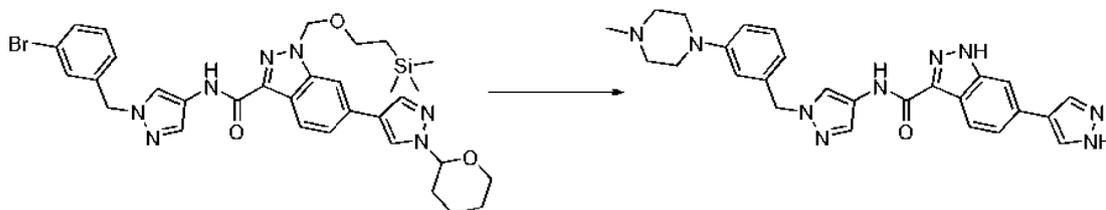
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 36, sustituyendo el ácido 4-piridilborónico por el ácido 3-piridil-borónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,62 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 - 8,02 (m, 4H), 7,77 - 7,72 (m, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,41 (s, 2H). EM: $m/z = 461,2$ (M + H)⁺.

Ejemplo 38: [1-(3-piridin-2-il-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



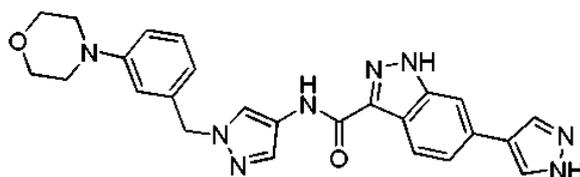
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 36, sustituyendo el ácido 2-piridilborónico por el ácido 3-piridil-borónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,65 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,41 (s, 2H). EM: $m/z = 461,2$ (M + H)⁺.

Ejemplo 39: N-[1-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



25 A una solución de N-[1-[[3-(3-bromofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil) indazol-3-carboxamida (50,0 mg; 0,0739 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió 1-metilpiperazina (2 eq; 0,148 mmol; 0,0166 ml), RUPHOS (0,1 eq; 0,00739 mmol; 3,52 mg) y (RUPHOS) cloruro de paladio (II) fenotilamina (0,1 eq; 0,00739 mmol; 5,38 mg), después LiHMDS en (1 M; 2 eq; 0,148 mmol; 0,148 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas, momento en el cual la solución se volvió de un color marrón profundo y la CLEM mostró una conversión clara y completa. La mezcla se enfrió hasta la ta, después se diluyó con 5 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de salmuera, después se filtró a través de un separador de fases. La fracción orgánica se concentró a vacío. El residuo se diluyó con TFA (1 ml) y triisopropilsilano (5 eq; 0,369 mmol; 0,0764 ml) y unas gotas de CH₂Cl₂ para homogeneizar, después la mezcla se agitó a la ta durante 90 minutos. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada, que proporcionó el compuesto del título (14 mg; 0,02907 mmol; 39,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,55 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,14 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 4H), 2,47 - 2,40 (m, 4H), 2,21 (s, 3H). EM: $m/z = 482,3$ (M + H)⁺.

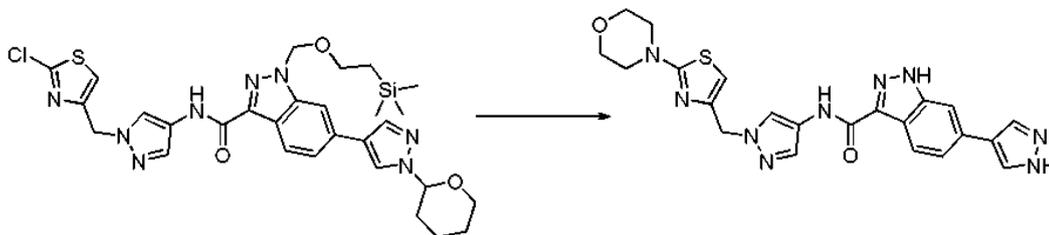
40 Ejemplo 40: N-[1-[[3-(morfolinofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 39, sustituyendo la morfolina por 1-metilpiperazina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,58 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,80 - 3,58 (m, 4H), 3,15 - 3,00 (m, 4H). EM: *m/z* = 469,3 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 41: N-[1-[(2-morfolinotiazol-4-il)metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



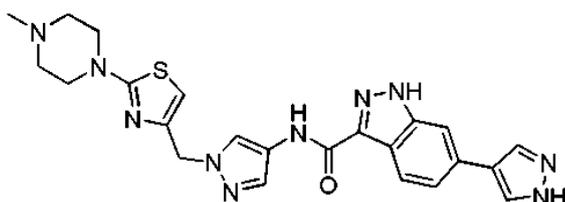
10 A una solución de N-[1-[(2-clorotiazol-4-il)metil]pirazol-4-il]-6-(1-tetrahidropiran-2-ilpirazol-4-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil) indazol-3-carboxamida (50 mg; 0,07822 mmol; 50 mg) en DMSO (0,5 ml) se añadió morfolina ((5 eq; 0,3911 mmol; 0,0342 ml) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 60 minutos en el microondas. Después de enfriar hasta la ta, la mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 50 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío.

15

El residuo se diluyó con TFA (1,0 ml) y trisopropilsilano (5 eq; 0,3841 mmol; 0,0795 ml) y unas gotas de CH₂Cl₂ para homogeneizar, y la mezcla se agitó a la ta durante 90 minutos. Después de una concentración a vacío, el residuo se purificó mediante una HPLC automatizada, que proporcionó el compuesto del título (22,7 mg; 0,0477 mmol; rendimiento del 62,1 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,57 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,72 - 3,66 (m, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 4H). EM: *m/z* = 476,3 (M + H)⁺.

20

Ejemplo 42: N-[1-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-4-il]metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

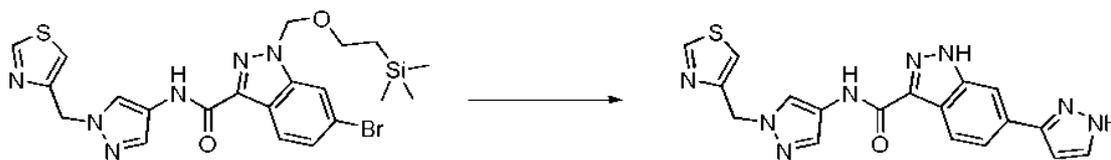


25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 41, sustituyendo la N-metilpiperazina por morfolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,38 - 7,91 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,39 (s, 4H), 2,25 (s, 3H). EM: *m/z* = 489,1 (M + H)⁺.

30

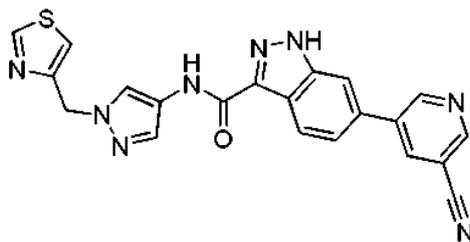
Ejemplo 43: (1-tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxílico



35 A una solución de la (1-tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (49,0 mg, 0,0918 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió ácido 1H-pirazol-2-borónico (20,6 mg, 0,184 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenocloruro de paladio (II) (7,50 mg, 0,00918 mmol) y carbonato de sodio (29,2 mg, 0,276 mmol) en forma de una solución 1,0 M en agua. La mezcla se calentó a 110 °C durante 20 minutos en el microondas, después se enfrió hasta la ta. La mezcla se diluyó con 5 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de salmuera y se filtró a través de un separador de fases. Después de una concentración a vacío, el residuo se diluyó con TFA (1 ml), trisopropilsilano (93 μl, 0,45 mmol) y unas gotas de CH₂Cl₂ para homogeneizar, y la mezcla se agitó a 90 minutos a la ta. Después de una concentración a vacío, el residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada para proporcionar el compuesto del título (12 mg; 0,0297 mmol; 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,45 (s, 2H). EM: *m/z* = 391,1 (M + H)⁺.

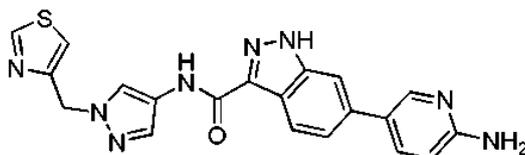
45

Ejemplo 44: (1-tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(5-ciano-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxílico



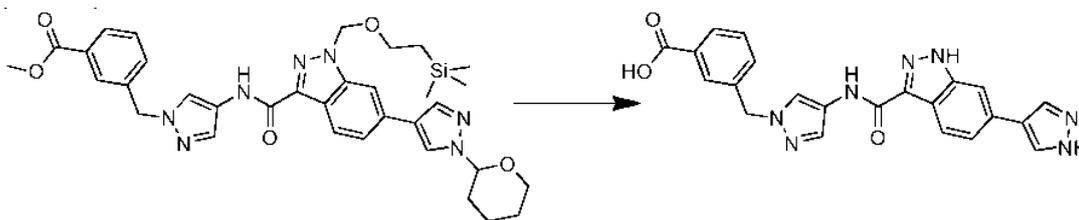
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 43, sustituyendo el éster de pinacol del ácido 3-cianopiridin-5-borónico por el ácido 1H-pirazol-2-borónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,97 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,76 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H). EM: *m/z* = 427,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 45: (1-tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-(6-amino-piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxílico



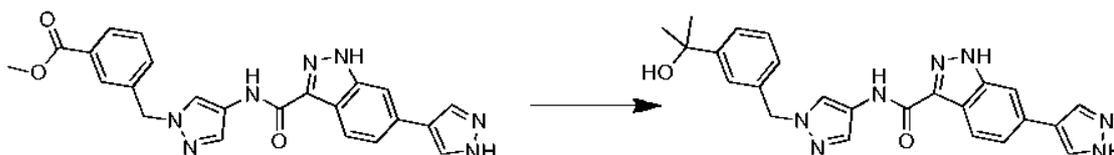
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 43, sustituyendo el éster de pinacol del ácido 2-aminopiridin-5-borónico por el ácido 1H-pirazol-2-borónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,66 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,45 (s, 2H). EM: *m/z* = 417,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 46: ácido 3-(4-[[6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-benzoico



A una solución del metil éster del ácido 3-(4-[[6-(1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-benzoico (39 mg, 0,059 mmol) en metanol (1 ml) y THF (1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,0043 g, 0,18 mmol) en forma de una solución 1,0 M en H₂O. La mezcla se calentó a 50 °C durante 60 minutos en el microondas, después se concentró a vacío. El residuo se diluyó con TFA (1 ml) y triisopropilsilano (61 µl, 0,30 mmol) y unas gotas de CH₂Cl₂ para homogenizar la mezcla. Después de agitar durante 30 minutos a la ta, la mezcla se concentró a vacío. La purificación mediante una HPLC en fase inversa automatizada proporcionó el compuesto del título (11,6 mg; 0,0271 mmol; 46 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 4H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 5,37 (s, 2H). EM: *m/z* = 428,1 (M + H)⁺.

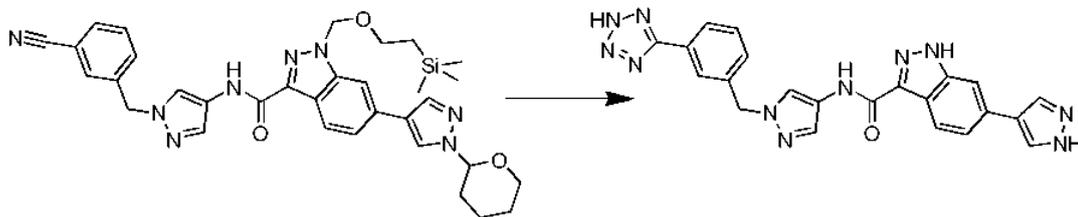
Ejemplo 47: {1-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



Una solución del metil éster del ácido 3-(4-[[6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-benzoico (Ejemplo 10, 36 mg, 0,082 mmol) en THF (1,0 ml, 12 mmol) se enfrió hasta 0 °C, después se añadió cloruro de metilmagnesio (0,0610 g, 0,816 mmol) en forma de una solución 3,0 M en THF. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y después de agitar durante 30 minutos a la ta la reacción se inactivó mediante la adición de ~ 1 ml de NH₄Cl saturado (ac.), después la mezcla se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a vacío, y el residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada, que proporcionó el compuesto del título (11,9 mg,

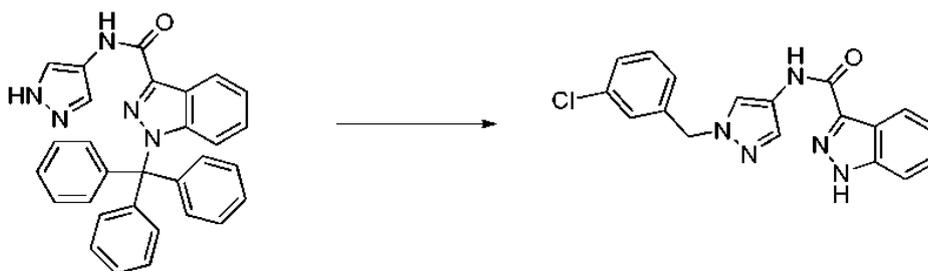
0,0269 mmol, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,61 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,99 (s, 1H), 1,41 (s, 6H). EM: *m/z* = 442,3 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 48: {1-[3-(2H-tetrazol-5-il)-bencil]-1H-pirazol-4-il}-amida del ácido 6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico



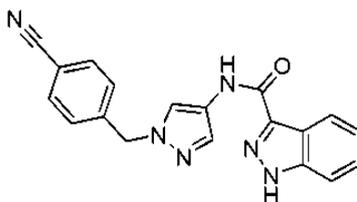
10 A una solución de N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (45 mg, 0,072 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió azidotributilestaño (IV) (0,030 ml, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante cuatro días. La mezcla se concentró a vacío y después se diluyó con cloruro de metileno (1,0 ml), TFA (1,0 ml) y triisopropilsilano (0,074 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a la ta durante 90 minutos, después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa, que proporcionó el compuesto del título (19,4 mg, 0,042 mmol, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,60 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,37 - 7,99 (m, 4H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H). EM: *m/z* = 452,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 49: N-(1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



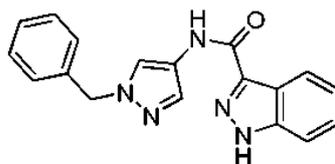
20 A una solución de N-(1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida (75 mg, 0,16 mmol) en THF (1 ml) se añadió tributilfosfina (107 mg, 0,48 mmol), alcohol m-clorobencílico (68 mg, 0,48 mmol) y diamida (84 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a la ta, después la mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 10 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (columna de 12 g; 1 - 5 % de MeOH en DCM durante 15 minutos) proporcionó 95 mg (95 %) de N-(1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida. El residuo se diluyó con 1,0 ml de ácido trifluoroacético, después se añadieron triisopropilsilano (80,9 µl, 0,394 mmol) y unas gotas de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante 2 horas a la ta. La mezcla se concentró a vacío, después se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada, que proporcionó 35 mg (32 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,70 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,22 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 35,7, 22,2, 7,0 Hz, 7H), 5,34 (s, 2H). EM: *m/z* = 352,0 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 50: N-(1-(4-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



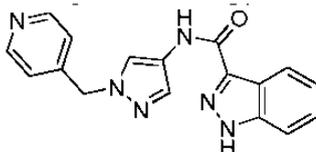
40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol p-cianobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,71 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,42 - 8,07 (m, 2H), 7,99 - 7,72 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,13 (m, 3H), 5,45 (s, 2H). EM: *m/z* = 343,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 51: N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



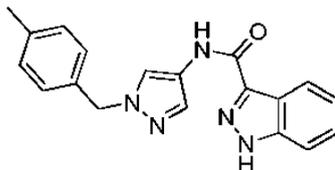
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol bencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 6H), 5,32 (s, 2H). EM: m/z = 318,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 52: N-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



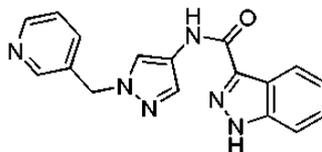
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el piridin-4-ilmetanol por alcohol m-clorobencílico. EM: m/z = 319,0 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 53: N-(1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



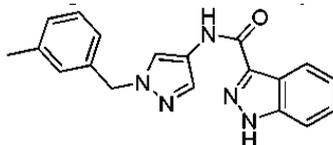
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol p-metilbencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,32 - 8,07 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 28,1, 6,6 Hz, 2H), 7,50 - 7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 4H), 5,25 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). EM: m/z = 332,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 54: N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el piridin-2-ilmetanol por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,71 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,75 - 8,40 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 20,6, 12,5 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,20 (m, 2H), 5,38 (s, 2H). EM: m/z = 319,0 (M + H)⁺.

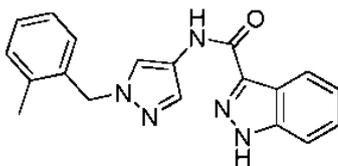
30 Ejemplo 55: N-(1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol m-metilbencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,38 - 8,09 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 6,91 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). EM: m/z = 332,1 (M + H)⁺.

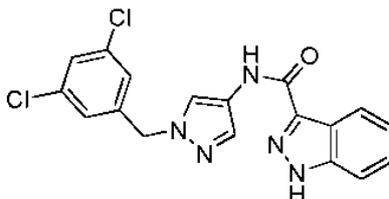
40 Ejemplo 56: N-(1-(2-metilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

40



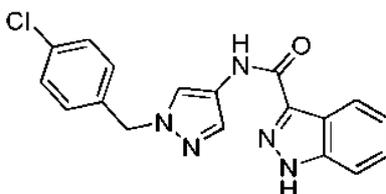
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol o-metilbencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,70 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,10 (m, 3H), 7,00 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). EM: m/z = 332,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 57: N-(1-(3,5-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



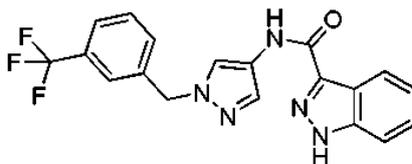
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 3,5-diclorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,72 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,34 - 8,11 (m, 2H), 7,54 (ddd, J = 39,3, 34,0, 30,9 Hz, 4H), 7,29 (s, 3H), 5,36 (s, 2H). EM: m/z = 386,0 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 58: N-(1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



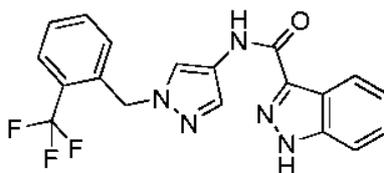
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol p-clorobencílico por alcohol m-clorobencílico. EM: m/z = 352,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 59: N-(1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



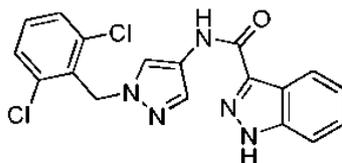
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 3-(trifluorometil) bencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,47 - 8,07 (m, 2H), 8,01 - 7,51 (m, 7H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H). EM: m/z = 386,1 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 60: N-(1-(2-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



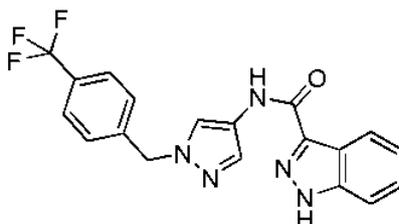
35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 2-(trifluorometil) bencílico por alcohol m-clorobencílico. EM: m/z = 386,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 61: N-(1-(2,6-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



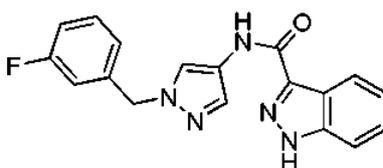
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 2,6-diclorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 40,6, 32,8$ Hz, 2H), 7,87 - 7,54 (m, 4H), 7,54 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H). EM: $m/z = 386,0$ (M + H) $^+$.

Ejemplo 62: N-(1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



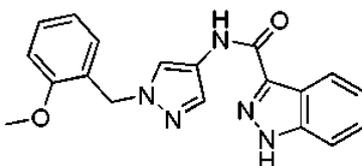
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 4-(trifluorometil) benílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,40 - 8,04 (m, 2H), 7,91 - 7,54 (m, 4H), 7,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H). EM: $m/z = 386,1$ (M + H) $^+$.

15 Ejemplo 63: N-(1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



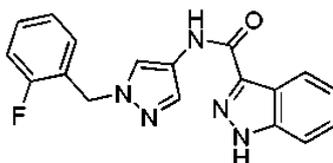
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol m-fluorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,71 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 17,3, 8,5$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 21,9, 12,2$ Hz, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,35 (s, 2H). EM: $m/z = 336,1$ (M + H) $^+$.

Ejemplo 64: N-(1-(2-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 2-metoxibencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 - 7,12 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 5,26 (s, 2H). EM: $m/z = 348,1$ (M + H) $^+$.

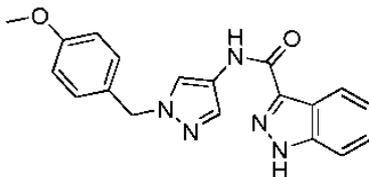
Ejemplo 65: N-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol o-fluorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,72 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,65 - 8,42 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 25,0$ Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,40 (s, 3H). EM: $m/z = 336,1$ (M + H) $^+$.

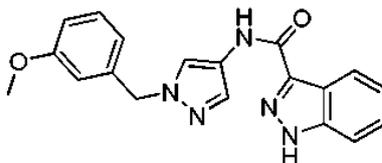
40

Ejemplo 66: N-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



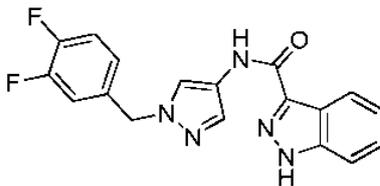
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 4-metoxibencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,38 - 8,02 (m, 3H), 7,88 - 7,57 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (s, 4H), 6,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 5,22 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). EM: $m/z = 348,1$ (M + H) $^+$.

10 Ejemplo 67: N-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



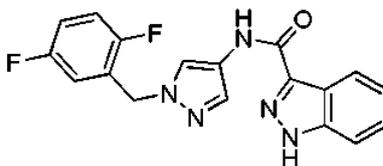
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 3-metoxibencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,70 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,30 - 8,08 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,84 (t, $J = 14,5$ Hz, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). EM: $m/z = 348,1$ (M + H) $^+$.

20 Ejemplo 68: N-(1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



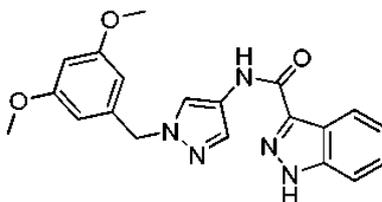
25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 3,4-difluorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 7,87 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 6,94 (m, 5H), 5,32 (s, 2H). EM: $m/z = 354,0$ (M + H) $^+$.

Ejemplo 69: N-(1-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 2,5-difluorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,41 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,81 - 7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, $J = 20,2, 13,6, 5,8$ Hz, 4H), 5,38 (s, 2H). EM: $m/z = 354,0$ (M + H) $^+$.

35 Ejemplo 70: N-(1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

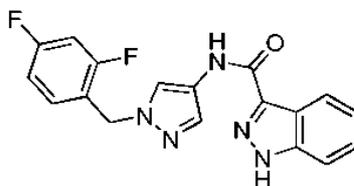


40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 3,5-dimetoxibencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,88 - 13,28 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,37 - 8,00 (m, 2H), 7,84

- 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,34 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 6,3, 2,1$ Hz, 3H), 5,23 (s, 2H). EM: $m/z = 378,1$ (M + H)⁺.

Ejemplo 71: N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

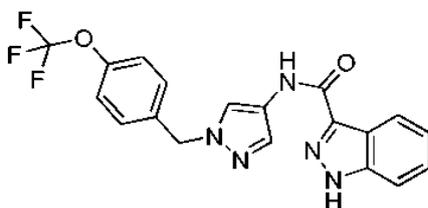
5



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 2,4-difluorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,66 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,40 - 8,07 (m, 3H), 7,84 - 7,54 (m, 3H), 7,35 (ddd, $J = 21,4, 13,4, 7,1$ Hz, 5H), 7,10 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,35 (s, 3H). EM: $m/z = 354,0$ (M + H)⁺.

10

Ejemplo 72: N-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

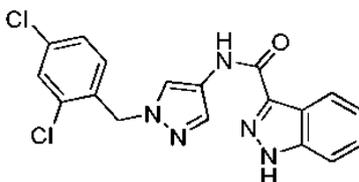


15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 4-(trifluorometoxi) bencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,88 - 13,28 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,37 - 8,00 (m, 2H), 7,84 - 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,34 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 6,3, 2,1$ Hz, 3H), 5,23 (s, 2H). EM: $m/z = 402,0$ (M + H)⁺.

20

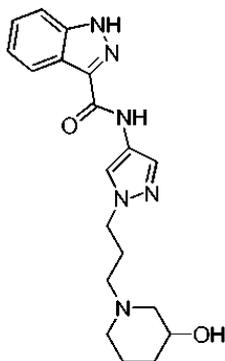
Ejemplo 73: N-(1-(2,4-diclorobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 49, sustituyendo el alcohol 2,4-diclorobencílico por alcohol m-clorobencílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,88 - 13,28 (m, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,37 - 8,00 (m, 2H), 7,84 - 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,34 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 6,3, 2,1$ Hz, 3H), 5,23 (s, 2H). EM: $m/z = 386,0$ (M + H)⁺.

Ejemplo 74: N-(1-(3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

25



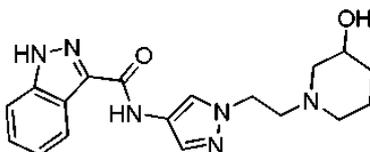
A una solución de 1-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol (0,20 g, 0,89 mmol) y ácido 1H-indazol-3-carboxílico (1,4 g, 8,6 mmol) en THF (150 ml) se añadió HATU (5,0 g, 0,015 mol) y DIPEA (2,2 g, 0,020 mol). Después de agitar la mezcla a la ta durante una noche, se concentró y parte del residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada para dar el compuesto del título (34 mg, 10 %). RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J =$

30

35

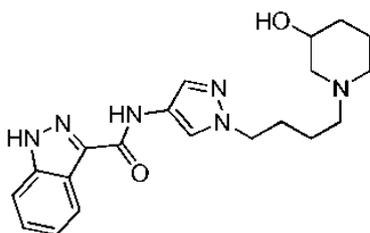
7,6 Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,30 - 2,96 (m, 6H), 2,24 - 2,0 (m, 2H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 3H). EM: $m/z = 368,9$ (M + H)⁺.

Ejemplo 75: *N*-(1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



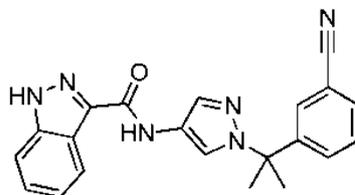
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 74, sustituyendo el 1-(2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-3-ol por 1-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,64 - 3,45 (m, 4H), 3,19 - 3,00 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1 H), 1,95 - 1,70 (m, 3H). EM: $m/z = 355,1$ (M + H)⁺.

Ejemplo 76: *N*-(1-(4-(3-hidroxipiperidin-1-il)butil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



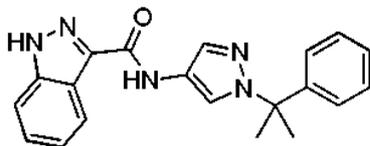
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 74, sustituyendo el 1-(4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)butil)piperidin-3-ol por 1-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 8,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,29 (td, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 4,34 - 4,31 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 4 H), 2,87 (s, 1H), 2,0 - 1,67 (m, 8H). EM: $m/z = 382,9$ (M + H)⁺.

Ejemplo 77: *N*-(1-(2-(3-cianofenil)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



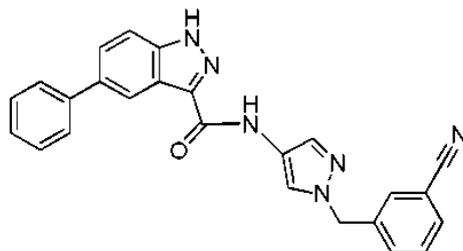
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 74, sustituyendo el 3-(2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propan-2-il) benzonitrilo por 1-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,74 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,210 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 1,95 (s, 6H). EM: $m/z = 371,1$ (M + H)⁺.

Ejemplo 78: *N*-(1-(2-fenilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



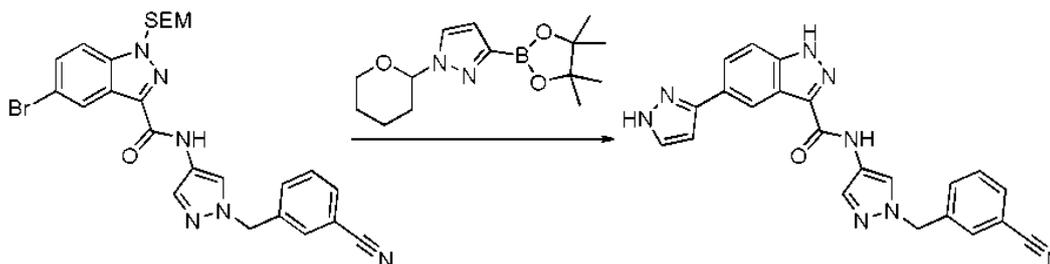
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 74, sustituyendo la 1-(2-fenilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-amina por 1-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 4H), 7,10 - 7,08 (m, 2H), 2,0 (s, 6H). EM: $m/z = 367,9$ (M + Na)⁺.

Ejemplo 79: *N*-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fenil-1H-indazol-3-carboxamida



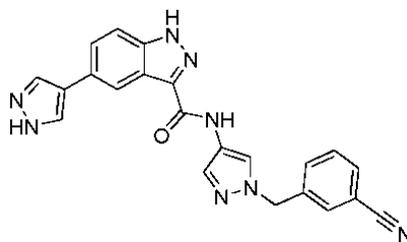
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 74, sustituyendo el 3-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil) benzonitrilo por el 1-(3-(4-amino-1H-pirazol-1-il)propil)piperidin-3-ol y el ácido 5-fenil-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,72 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 - 7,75 (m, 6H), 7,71 (m, 2H), 7,58 - 7,57 (m, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 5,40 (s, 1H). EM: *m/z* = 419,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 80: *N*-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-5-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



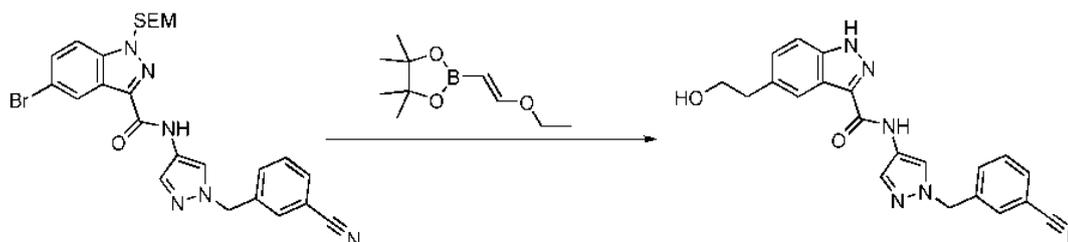
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 43, sustituyendo la 5-bromo-*N*-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida por la (1-tiazol-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico y el 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por el ácido 1H-pirazol-2-borónico. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,45 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,29 (s, 2H). EM: *m/z* = 409,1 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 81: *N*-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-5-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 80, sustituyendo el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol por el 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,80 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 5,43 (s, 2H). EM: *m/z* = 409,1 (M + H)⁺.

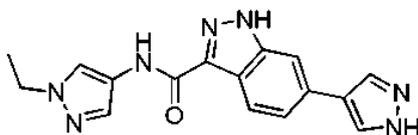
Ejemplo 82:



30 A una solución de 5-bromo-*N*-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (1,0 g, 1,8 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (435 mg, 2,18 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (165 mg, 0,18 mmol) y K₂CO₃ (497 mg, 3,6 mmol). Después agitar la mezcla a 100 °C bajo N₂ durante una noche, el material de partida se había consumido según indicó la TLC. Se enfrió hasta la ta, se filtró, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (PE:EtOAc = desde 1:1 hasta 1:2) para dar la (E)-*N*-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-5-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-

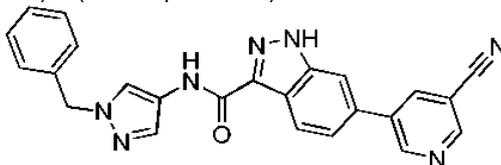
3-carboxamida (700 mg, 72 %). El éter enólico se diluyó en EtOH (50 ml) y se añadió HCl concentrado (3,0 ml). Después de agitar mezcla de reacción a la ta durante 3 h, el material de partida se había consumido según indicó la TLC. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ hasta un pH = 8 - 9. Se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y se concentró para dar la *N*-(1-(3-cianobencil)-1*H*-pirazol-4-il)-5-(2-oxoetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxamida, que se usó sin purificación adicional (400 mg, 60 %). A una solución de este aldehído en MeOH (30 ml), se añadió NaBH₄ (45 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a la ta durante una noche. Después de que la mayoría del material de partida se hubiera consumido, según indicó la TLC, se añadió NaHCO₃ saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y se concentró para dar la *N*-(1-(3-cianobencil)-1*H*-pirazol-4-il)-5-(2-hidroxi)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxamida sin purificación adicional (280 mg, 69 %). A una solución de este alcohol en EtOH (20 ml) se añadió HCl concentrado (2,0 ml). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 5 h, el material de partida se había consumido según indicó la TLC. Se concentró y se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,5 mg, 5,5 %). RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,62, (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H). EM: *m/z* = 387,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 83: *N*-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



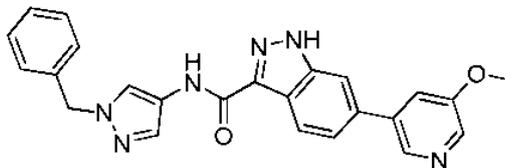
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 9, sustituyendo el bromoetano por 8-bromometilquinolina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,01 (s, 2H), 10,47 (s, 1H), 8,26 - 8,11 (m, *J* = 8,5 Hz, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H). EM: *m/z* = 322,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 84: *N*-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-cianopiridin-3-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



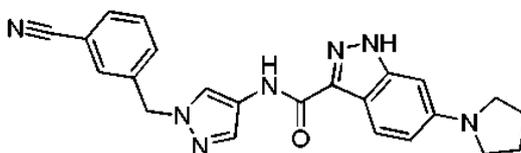
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 43, sustituyendo la *N*-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxamida por la (1-tiazol-4-il)metil-1*H*-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carboxílico y el éster de pinacol del ácido 3-cianopiridin-5-borónico por el ácido 1*H*-pirazol-2-borónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,40 - 7,22 (m, 6H), 5,32 (s, 2H). EM: *m/z* = 420,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 85: *N*-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 43, sustituyendo la *N*-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-3-carboxamida por la (1-tiazol-4-il)metil-1*H*-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-indazol-3-carboxílico y el éster de pinacol del ácido 5-metoxi-3-piridinborónico por el ácido 1*H*-pirazol-2-borónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 12,6, 5,5 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,19 (m, 5H), 5,32 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). EM: *m/z* = 425,0 (M + H)⁺.

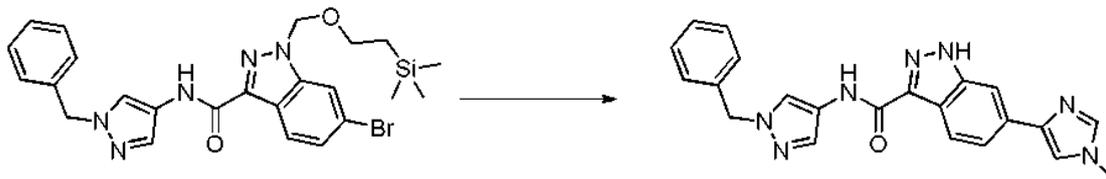
Ejemplo 86: *N*-(1-(3-cianobencil)-1*H*-pirazol-4-il)-6-(pirrolidin-1-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 6-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxílico por el ácido 5-cloro-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,99 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H). EM: $m/z = 412,1$ (M + H) $^+$.

5

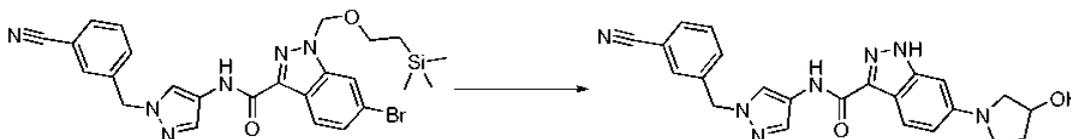
Ejemplo 87: N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



Se cargó un vial con la (1-bencil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (0,202 g, 0,383 mmol) y 4-(butildipentilestanil)-1-metil-1H-imidazol (0,344 g, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y se añadió bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaldio (II) (0,0271 g, 0,0383 mmol) y acetonitrilo (2,00 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó térmicamente a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con un gran volumen de EtOAc y la orgánica se lavó con agua, solución salina y se secó (Na_2SO_4), después se concentró a vacío hasta un sólido. Este residuo se purificó mediante una CombiFlash (12 g; carga seca; desde 90:10 hasta 0:100 de heptano:EtOAc) para proporcionar 96 mg (> 100 %) de la N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida. El sólido se diluyó con TFA (1 ml) y triisopropilsilano (5,0 eq) y unas gotas de CH_2Cl_2 . La solución resultante se agitó durante 90 minutos, después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,60 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,45 - 7,21 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). EM: $m/z = 398,0$ (M + H) $^+$.

25

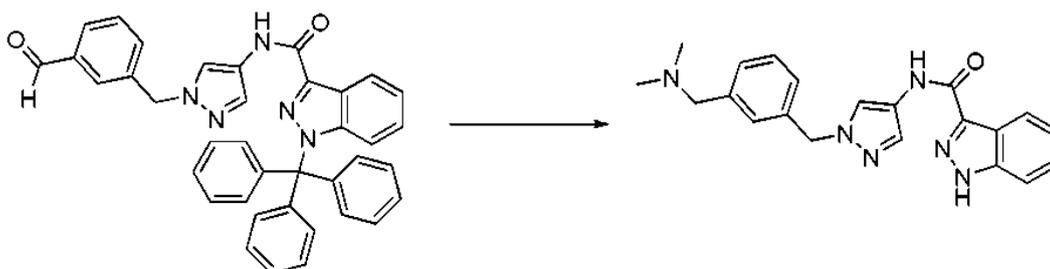
Ejemplo 88: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida



A una solución de 6-bromo-N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-carboxamida en t-BuOH en un vial se añadió carbonato de cesio, (RuPhos) cloruro de paladio (II) fenotilamina, RuPhos (ligando) y 3-hidroxipirrolidina. Después de precintar el vial de reacción, la mezcla se desgasificó burbujando N_2 a través de la suspensión durante varios minutos. Después, el vial precintado se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se calentó con agua, solución salina, se secó (Na_2SO_4), después se concentró hasta un sólido. La purificación mediante una CombiFlash (12 g; carga seca; desde 90:10 hasta 10:90 de heptano:EtOAc) proporcionó 170 mg de la N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida. El sólido se diluyó con TFA (1 ml) y triisopropilsilano (5,0 eq) y unas gotas de CH_2Cl_2 . La solución resultante se agitó durante 90 minutos, después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 23,2, 9,3$ Hz, 3H), 7,63 - 7,47 (m, 2H), 6,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,43 (s, 1H). EM: $m/z = 429,1$ (M + H) $^+$.

40

Ejemplo 89: N-(1-(3-((dimetilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



45

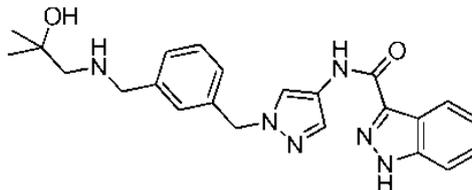
A una solución de N-(1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida (115 mg, 0,20 mmol) en metanol (3 ml) se añadió dimetilamina HCl (160 mg, 2,0 mmol), después cianoborhidruro de sodio (291 mg, 1,4 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a la ta, después la mezcla se diluyó con 20 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 200 ml de H_2O :salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se diluyó con 1,0 ml de ácido trifluoroacético, después se añadieron triisopropilsilano (80,9 μl , 0,394 mmol) y

50

unas gotas de CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante 2 horas a la ta. La mezcla se concentró a vacío, después se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada, que proporcionó 25 mg (32 %) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 20,4, 12,2$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 34,7, 26,2$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 37,0, 18,7, 5,6$ Hz, 7H), 5,30 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 16,7$ Hz, 6H), 2,13 (s, 8H). EM: $m/z = 375,2$ (M + H) $^+$.

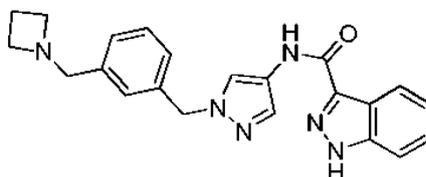
5

Ejemplo 90: N-(1-(3-((2-hidroxi-2-metilpropilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



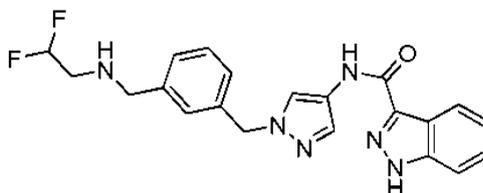
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo el 1-amino-2-metilpropan-2-ol por HCl de dimetilamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,08 (s, 7H). EM: $m/z = 419,2$ (M + H) $^+$.

15 Ejemplo 91: N-(1-(3-(azetidín-1-ilmetil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



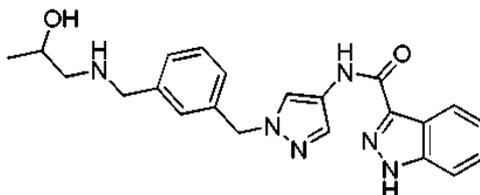
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la azetedina por HCl de dimetilamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,71 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (dt, $J = 7,4, 2,7$ Hz, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,09 (t, $J = 6,9$ Hz, 5H), 1,95 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H). EM: $m/z = 387,1$ (M + H) $^+$.

25 Ejemplo 92: N-(1-(3-((2,2-difluoroetilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la 2,2-difluoroetanamina por HCl de dimetilamina. EM: $m/z = 411,1$ (M + H) $^+$.

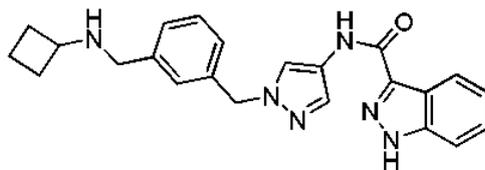
Ejemplo 93: N-(1-(3-((2-hidroxiopropilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo el 1-aminopropan-2-ol por HCl de dimetilamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 405,2$ (M + H) $^+$.

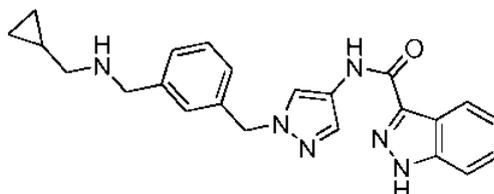
40

Ejemplo 94: N-(1-(3-((ciclobutilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



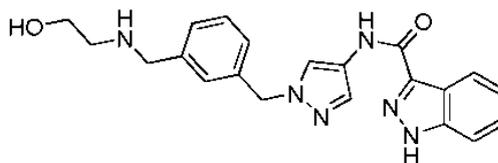
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la ciclobutilamina por HCl de dimetilamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,72 - 1,43 (m, 4H). EM: $m/z = 401,2$ ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 95: N-(1-(3-((ciclopropilmetilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



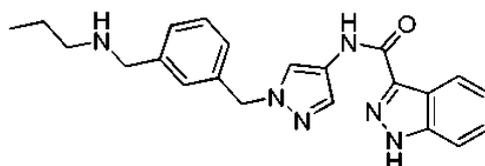
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la ciclopropilmetilamina por HCl de dimetilamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,70 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 4H), 7,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,95 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,34 (m, 2H), 0,12 - 0,05 (m, 2H). EM: $m/z = 401,2$ ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 96: N-(1-(3-((2-hidroxietilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



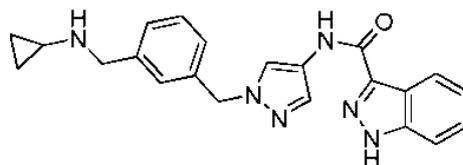
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la etanolamina por HCl de dimetilamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,46 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H). EM: $m/z = 391,1$ ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 97: N-(1-(3-((propilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



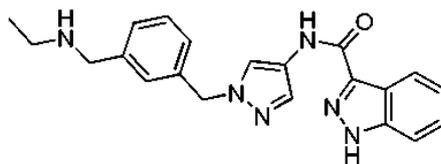
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la propilamina por HCl de dimetilamina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM: $m/z = 389,2$ ($M + H$) $^+$.

35 Ejemplo 98: N-(1-(3-((ciclopropilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



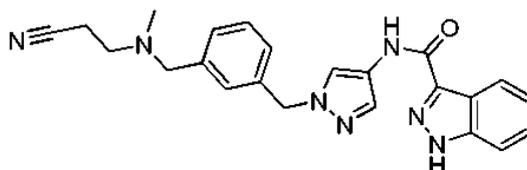
40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la ciclopropilamina por HCl de dimetilamina. EM: $m/z = 387,2$ ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 99: N-(1-(3-((etilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



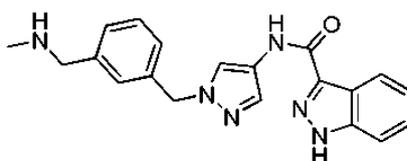
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la etilamina por HCl de dimetilamina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,53 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM: *m/z* = 375,2 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 100: N-(1-(3-(((2-cianoetil)(metil)amino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo el 3-(metilamino) propanonitrilo por HCl de dimetilamina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 7,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). EM: *m/z* = 414,2 (M + H)⁺.

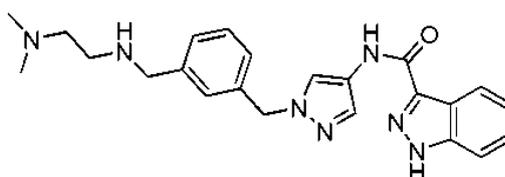
Ejemplo 101: N-(1-(3-((metilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo el HCl de metilamina por HCl de dimetilamina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). EM: *m/z* = 361,1 (M + H)⁺.

25

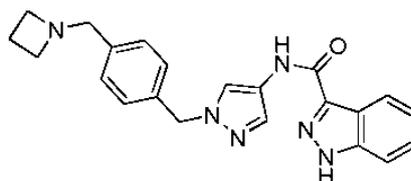
Ejemplo 102: N-(1-(3-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina por HCl de dimetilamina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,54 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,08 (s, 6H). EM: *m/z* = 418,2 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 103: N-(1-(4-(azetidín-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

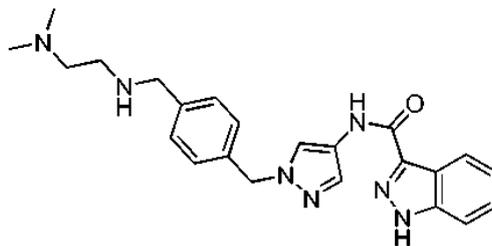


40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 89, sustituyendo la azetidina por HCl de dimetilamina y la N-(1-(4-formilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida por N-(1-(3-formilbencil)-1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H),

8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 5H), 5,27 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,09 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,95 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H). EM: $m/z = 387,2$ (M + H)⁺.

Ejemplo 104: N-(1-(4-((2-dimetilamino)etilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

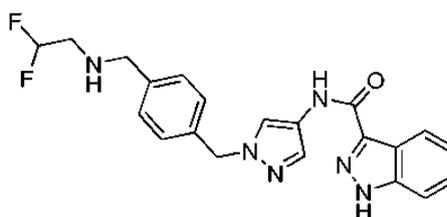
5



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo la N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina por azetidina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 6H), 5,28 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,53 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,09 (s, 6H). EM: $m/z = 418,2$ (M + H)⁺.

10

Ejemplo 105: N-(1-(4-((2,2-difluoroetilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

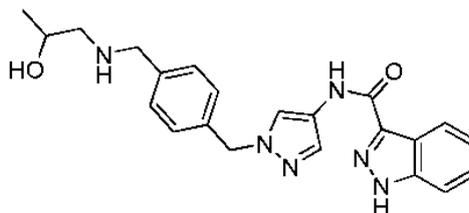


15

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo la 2,2-difluoroetanamina por azetidina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 5H), 5,98 (tt, $J = 56,4, 4,2$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,82 (td, $J = 15,9, 4,2$ Hz, 2H). EM: $m/z = 411,1$ (M + H)⁺.

20

Ejemplo 106: N-(1-(4-((2-hidroxiopropilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

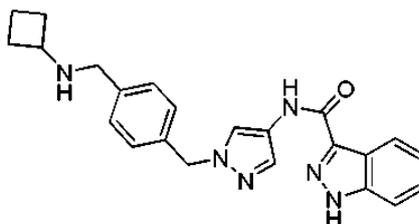


25

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo el 1-aminopropan-2-ol por azetidina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 4,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 3H), 2,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 405,2$ (M + H)⁺.

30

Ejemplo 107: N-(1-(4-((ciclobutilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

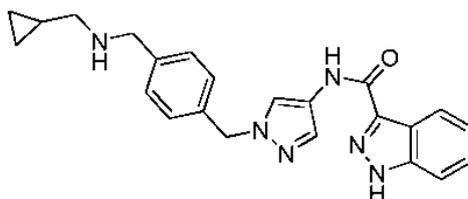


35

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo la ciclobutilamina por azetidina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,72 - 1,44 (m, 4H). EM: $m/z = 401,2$ (M + H)⁺.

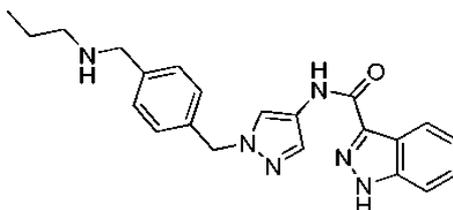
40

Ejemplo 108: N-(1-(4-((ciclopropilmetilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



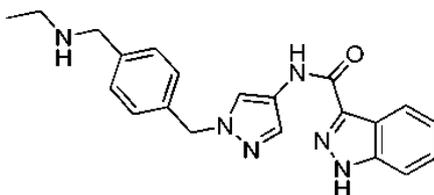
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo la ciclopropilmetilamina por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,70 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,39 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,96 - 0,82 (m, 1H), 0,43 - 0,36 (m, 2H), 0,12 - 0,05 (m, 2H). EM: $m/z = 401,2$ (M + H) $^+$.

10 Ejemplo 109: N-(1-(4-((propilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



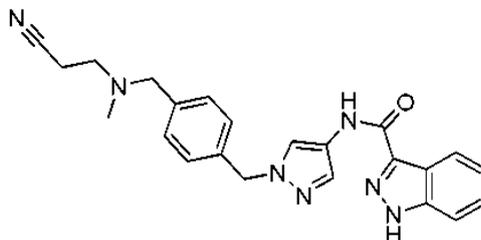
15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo la propilamina por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM: $m/z = 389,2$ (M + H) $^+$.

20 Ejemplo 110: N-(1-(4-((etilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo la etilamina por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 5H), 5,29 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,53 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM: $m/z = 375,2$ (M + H) $^+$.

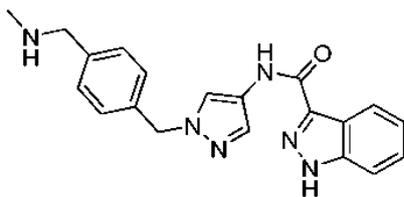
Ejemplo 111: N-(1-(4-(((2-cianoetil)(metil)amino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo el 3-(metilamino) propanonitrilo por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). EM: $m/z = 414,2$ (M + H) $^+$.

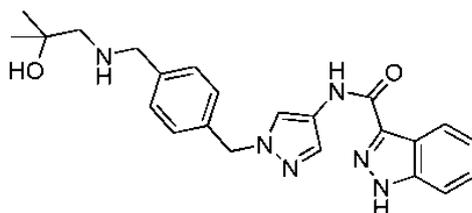
35

Ejemplo 112: N-(1-(4-((metilamino)metil)bencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



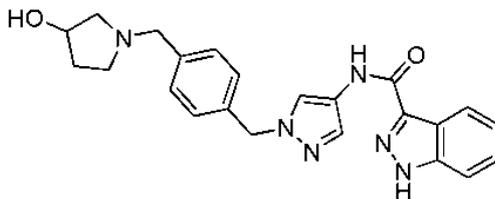
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo el HCl de metilamina por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,66 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). EM: $m/z = 361,1$ ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 113: N-(1-(4-((2-hidroxi-2-metilpropilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



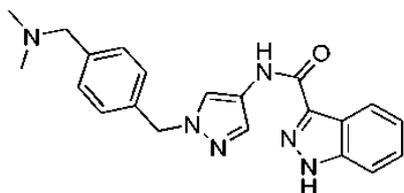
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo el 1-amino-2-metilpropan-2-ol por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,75 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,08 (s, 6H). EM: $m/z = 419,2$ ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 114: N-(1-(4-((3-hidroxi-2-metilpropilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



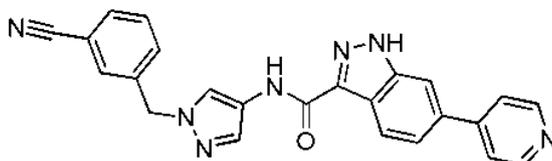
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo la 3-hidroxi-2-metilpropilamina por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,70 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,8 - 3,1 (m a, 5H). EM: $m/z = 417,2$ ($M + H$) $^+$.

25 Ejemplo 115: N-(1-(4-((dimetilamino)metil)encil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



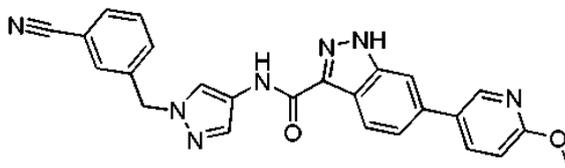
30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 103, sustituyendo el HCl de dimetilamina por azetidina. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 5H), 5,29 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,12 (s, 6H). EM: $m/z = 375,2$ ($M + H$) $^+$.

35 Ejemplo 116: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



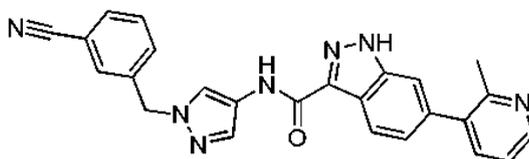
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 43, sustituyendo el ácido 4-piridinilborónico por el ácido 1H-pirazol-2-borónico y la [1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico por la (1-tiazol-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,42 - 8,21 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 - 7,43 (m, 5H), 5,41 (s, 2H). EM: m/z = 420,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 117: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



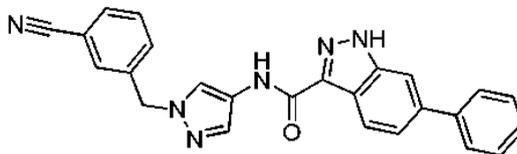
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo el ácido 4-metoxi-3-piridinilborónico por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 14,02 - 13,50 (m, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 65,5, 6,6 Hz, 3H), 7,93 - 7,43 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). EM: m/z = 450,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 118: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(2-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



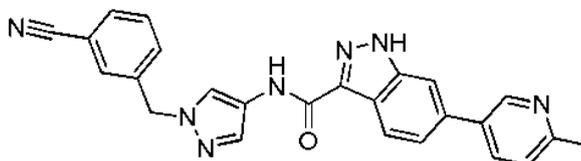
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo el ácido 2-metilpiridin-3-borónico por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,46 (m, 5H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,54 (s, 3H). EM: m/z = 434,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 119: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-fenil-1H-indazol-3-carboxamida



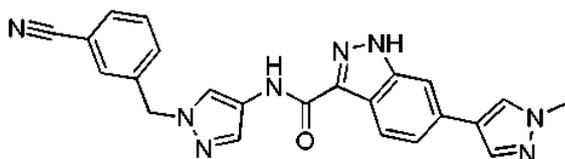
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo el ácido fenilborónico por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,65 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 3H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H). EM: m/z = 419,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 120: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



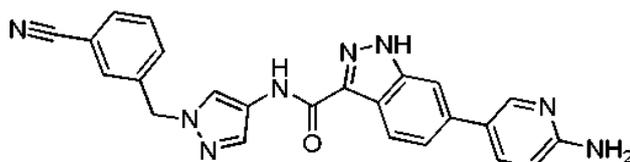
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo el ácido 2-picolin-5-borónico por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). EM: m/z = 434,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 121: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



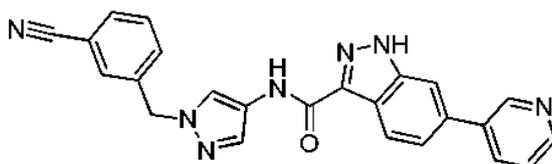
5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo el éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,60 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). EM: *m/z* = 423,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 122: 6-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



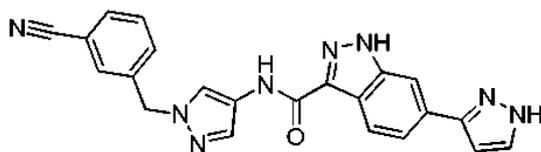
10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,40 (s, 2H). EM: *m/z* = 435,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 123: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



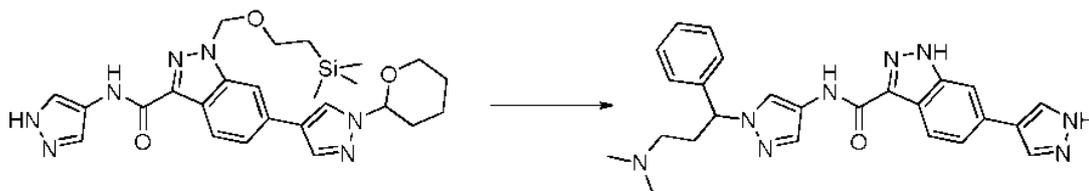
20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo el ácido 3-piridinilborónico por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,88 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H). EM: *m/z* = 420,1 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 124: N-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida



30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo el ácido 1H-pirazol-3-ilborónico por el ácido 4-piridinilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,40 (s, 2H). EM: *m/z* = 409,1 (M + H)⁺.

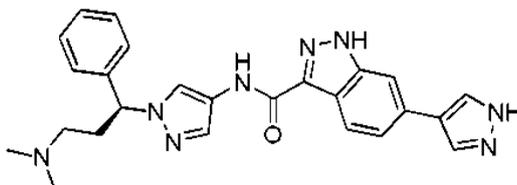
35 Ejemplo 125: N-(1-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



40 A una solución de N-(1H-pirazol-4-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (561 mg, 1,13 mmol) en THF (5 ml) se añadió tributilfosfina (752 mg, 3,3 mmol), 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol (600 mg, 3,3 mmol) y diamida (588 mg, 3,3 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 70 °C, después la mezcla se diluyó con 300 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 200 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash

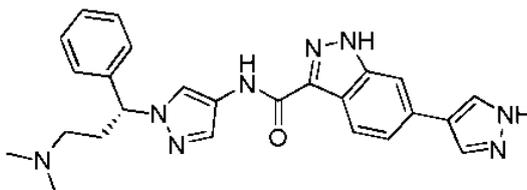
(columna de 40 g; 1 % - 5 % de MeOH en DCM durante 15 minutos) proporcionó 525 mg (75 %) de la N-(1-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida. El residuo se diluyó con 1,0 ml de ácido trifluoroacético, después se añadieron triisopropilsilano (80,9 μ l, 0,394 mmol) y unas gotas de CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante 2 horas a la ta. La mezcla se concentró a vacío, después se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada, que proporcionó 300 mg (66 %) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 5H), 5,47 (dd, $J = 9,0, 5,7$ Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,11 - 2,01 (m, 2H). EM: $m/z = 455,2$ (M + H) $^+$.

10 Ejemplo 126: (S)-N-(1-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



15 El compuesto del título se separó de su racemato (N-(1-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida; Ejemplo 125) mediante el uso de una cromatografía de FSC automatizada mediante el uso de una fase estacionaria quiral. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 5H), 5,47 (dd, $J = 9,0, 5,7$ Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,11 - 2,01 (m, 2H). EM: $m/z = 455,2$ (M + H) $^+$.

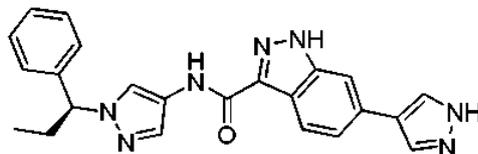
20 Ejemplo 127: (R)-N-(1-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



25 El compuesto del título se separó de su racemato (N-(1-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida; Ejemplo 125) mediante el uso de una cromatografía de FSC automatizada mediante el uso de una fase estacionaria quiral. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 5H), 5,47 (dd, $J = 9,0, 5,7$ Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,11 - 2,01 (m, 2H). EM: $m/z = 455,2$ (M + H) $^+$.

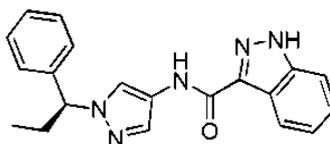
30

Ejemplo 128: (S)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 125, sustituyendo el (R)-1-fenilpropan-1-ol por 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,30 (dd, $J = 9,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 412,2$ (M + H) $^+$.

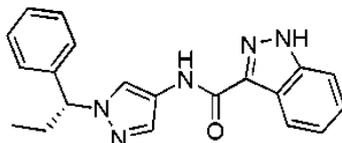
40 Ejemplo 129: (S)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 125, sustituyendo el (R)-1-fenilpropan-1-ol por 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol y la N-(1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida por la N-(1H-pirazol-4-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida. RMN ^1H

(400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 7H), 5,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM: $m/z = 346,1$ (M + H)⁺.

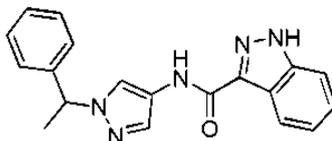
5 Ejemplo 130: (R)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 125, sustituyendo el (S)-1-fenilpropan-1-ol por 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol y la N-(1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida por la N-(1H-pirazol-4-il)-6-(-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 7H), 5,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM: $m/z = 455,2$ (M + H)⁺.

15

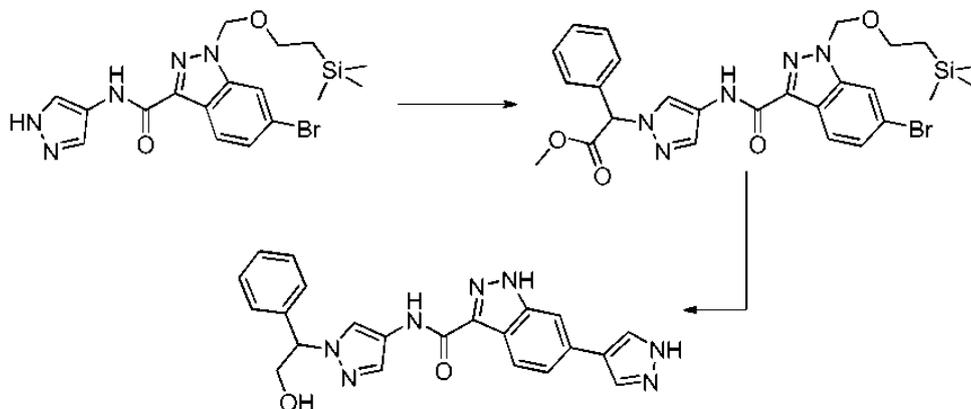
Ejemplo 131: N-(1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 125, sustituyendo el 1-feniletanol por 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol y la N-(1H-pirazol-4-il)-1-tritil-1H-indazol-3-carboxamida por N-(1H-pirazol-4-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida. EM: $m/z = 332,1$ (M + H)⁺.

25

Ejemplo 132: N-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



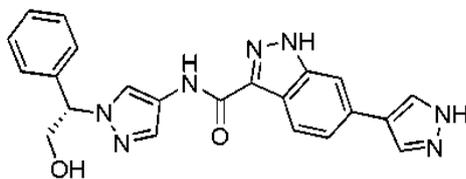
30 A una solución de N-(1H-pirazol-4-il)-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (561 mg, 1,13 mmol) en THF (5 ml) se añadió tributilfosfina (752 mg, 3,3 mmol), 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol (600 mg, 3,3 mmol) y diamida (588 mg, 3,3 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 70 °C, después la mezcla se diluyó con 300 ml de EtOAc y se lavó con 2 x 200 ml de H₂O:salmuera a 1:1. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación mediante una CombiFlash (40 g; desde 50:50 hasta 0:100 de heptano:EtOAc) proporcionó 2-(4-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)-2-fenilacetato de metilo. Una solución de 2-(4-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamido)-1H-pirazol-1-il)-2-fenilacetato de metilo (650 mg, 1,1 mmol) en THF (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se cargó con hidruro de litio y aluminio (3,3 mmol). Después la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, seguido de una inactivación con agua y 3 ml de HCl 1 M. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron, y la acuosa se desechó. Después la orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar la 6-bromo-N-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida en bruto. Este material se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-trifluoroborato de potasio (2,5 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenocloruro de paladio (II) (0,1 mmol) y carbonato de sodio (3 mmol) en forma de una solución 1,0 M en H₂O, y la mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la ta, la mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 100 ml salmuera. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con 100 ml de EtOAc, después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se diluyó con 5 ml de TFA y se añadieron trisopropilsilano (5 mmol) y unas gotas de CH₂Cl₂. Después de agitar durante 90 minutos a la ta, la mezcla se

45

concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante una HPLC en fase inversa automatizada para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 5H), 5,44 (dd, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 5,09 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,22 (ddd, *J* = 13,9, 8,4, 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H). EM: *m/z* = 414,2 (M + H)⁺.

5

Ejemplo 133: (S)-N-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

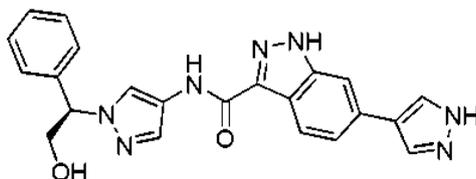


10

El compuesto del título se separó de su racemato (N-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida; Ejemplo 132) mediante el uso de una cromatografía de FSC automatizada mediante el uso de una fase estacionaria quiral. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 5H), 5,44 (dd, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 5,09 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,22 (ddd, *J* = 13,9, 8,4, 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H). EM: *m/z* = 414,2 (M + H)⁺.

15

Ejemplo 134: (R)-N-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



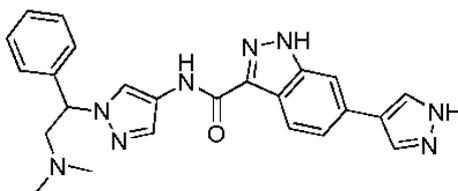
20

El compuesto del título se separó de su racemato (N-(1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida; Ejemplo 132) mediante el uso de una cromatografía de FSC automatizada mediante el uso de una fase estacionaria quiral. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,59 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 5H), 5,44 (dd, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 1H), 5,09 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,22 (ddd, *J* = 13,9, 8,4, 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H). EM: *m/z* = 414,2 (M + H)⁺.

25

Ejemplo 135: N-(1-(2-(dimetilamino)-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

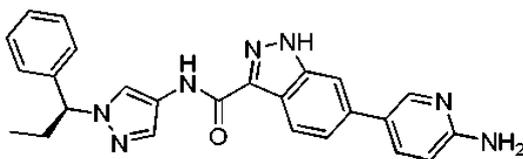
30



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 125, sustituyendo el 2-(dimetilamino)-1-feniletanol por 3-(dimetilamino)-1-fenilpropan-1-ol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 5,60 (dd, *J* = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 12,9, 9,2 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 12,9, 5,7 Hz, 1H), 2,20 (s, 6H). EM: *m/z* = 441,2 (M + H)⁺.

35

Ejemplo 136: (S)-6-(6-aminopiridin-3-il)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida



40

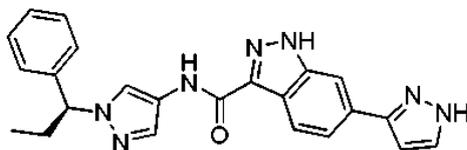
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 116, sustituyendo la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina por el ácido 4-piridinilborónico y la (S)-6-bromo-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-3-carboxamida por la [1-(3-ciano-bencil)-1H-pirazol-4-il]-amida del ácido 6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,83 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, *J* =

45

8,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,31 (dd, $J = 9,2, 6,2$ Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 438,2$ (M + H)⁺.

Ejemplo 137: (S)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

5

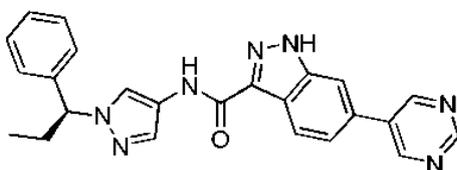


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo el ácido 1H-pirazol-3-ilborónico por la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,69 (s, 1H), 10,57 (d, $J = 20,5$ Hz, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 9,1, 6,2$ Hz, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 412,2$ (M + H)⁺.

10

Ejemplo 138: (S)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida

15

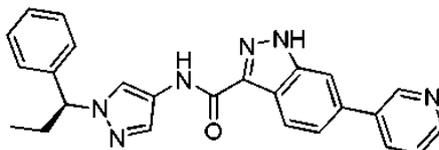


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo el ácido pirimidin-5-borónico por la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,94 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), 9,23 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 5,31 (dd, $J = 9,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 424,2$ (M + H)⁺.

20

Ejemplo 139: (S)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida

25

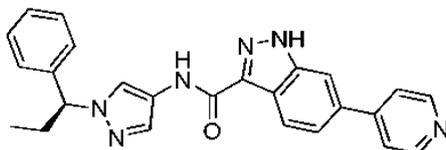


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo el ácido piridin-3-borónico por la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,85 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J = 7,6, 2,9$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,25 - 8,15 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 5,31 (dd, $J = 9,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 423,2$ (M + H)⁺.

30

Ejemplo 140: (S)-N-(1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il)-6-(piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida

35

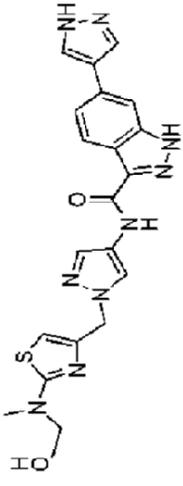
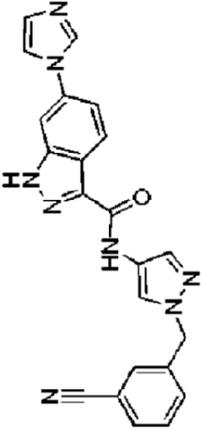
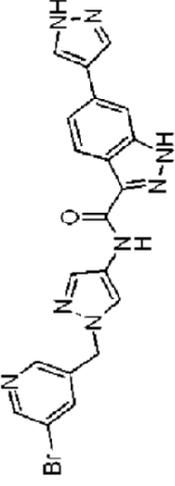
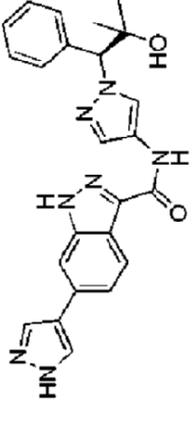


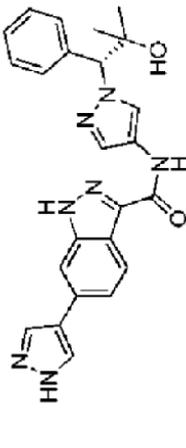
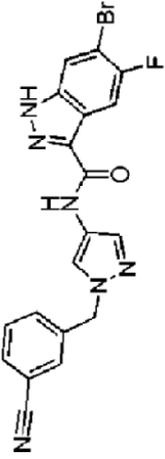
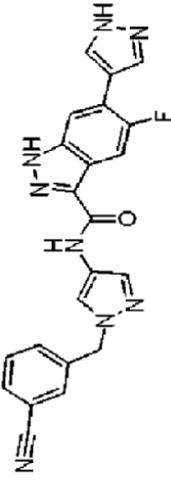
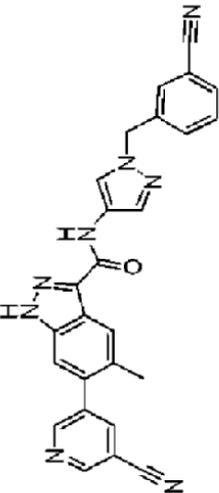
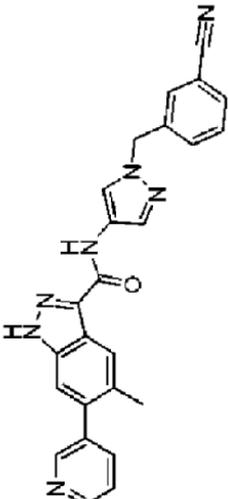
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo el ácido 4-piridinilborónico por la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,99 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,82 - 8,75 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,31 (dd, $J = 9,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM: $m/z = 423,2$ (M + H)⁺.

40

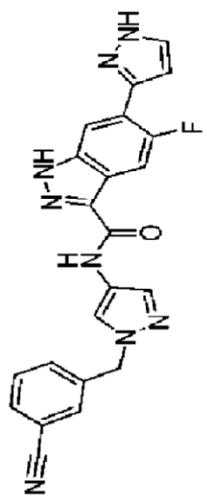
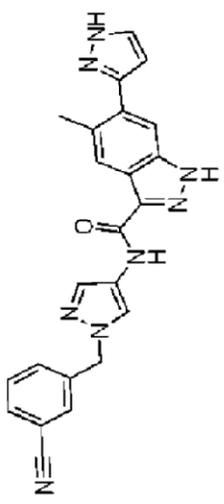
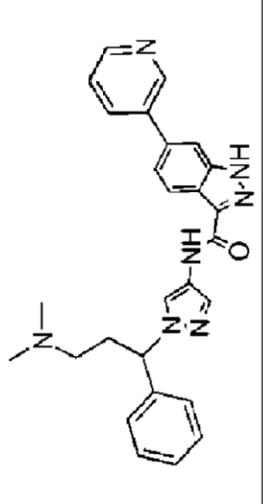
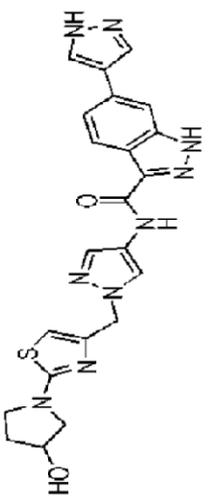
Los siguientes ejemplos de la Tabla 1 se elaboraron de acuerdo con los anteriores procedimientos generales.

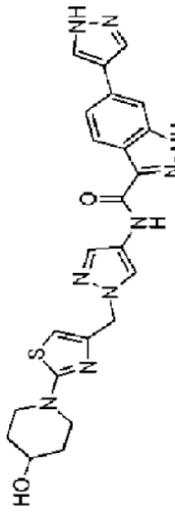
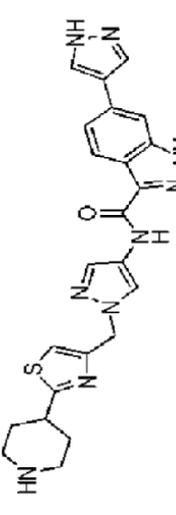
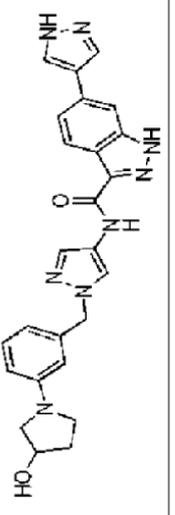
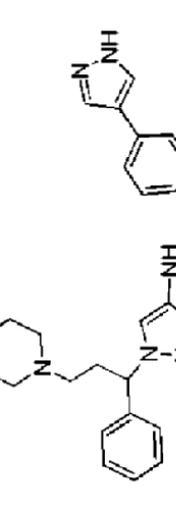
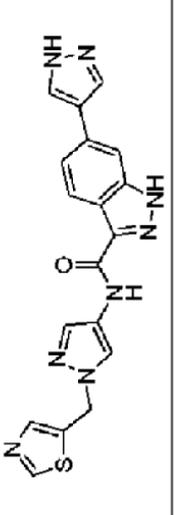
Tabla 1

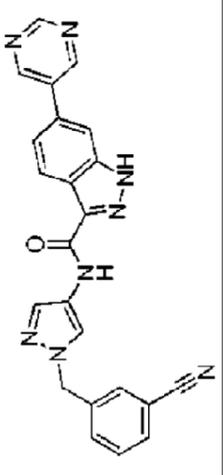
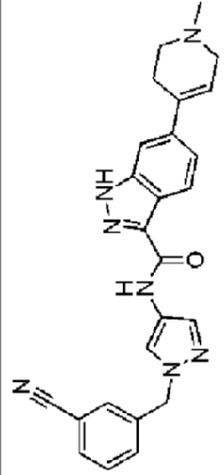
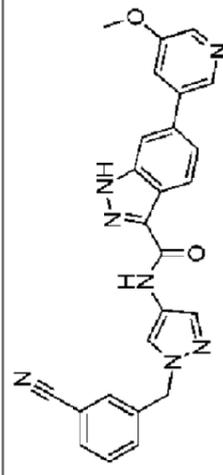
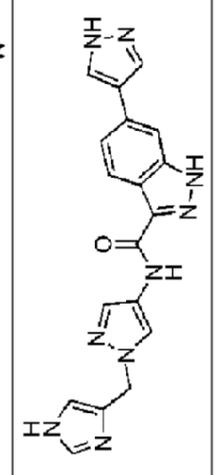
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
141		N-[1-[[2-[2-hidroxi-etil(metil)amino]triazol-4-il]metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	464,2	0,0028
142		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-imidazol-1-il-1H-indazol-3-carboxamida	409,0	0,0324
143		N-[1-[(5-bromo-3-piridil)metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	465,0	0,000614
144		N-[1-[(1S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenil-propil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	442,2	0,000235

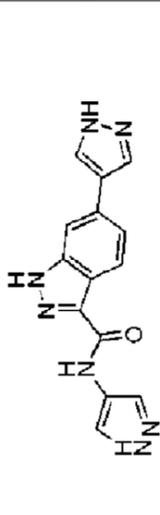
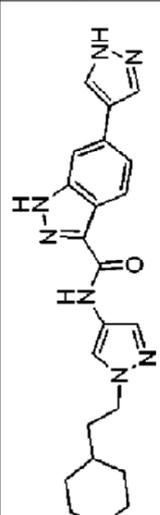
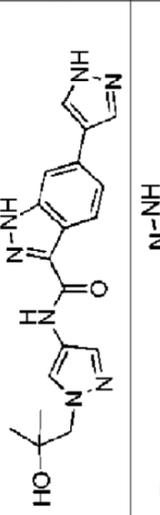
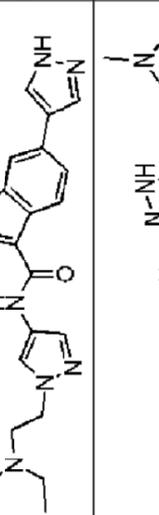
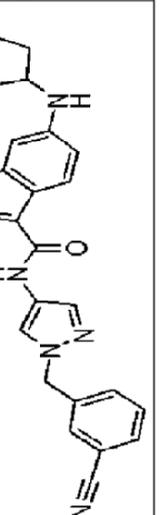
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
145		N-[1-(1R)-2-hidroxi-2-metil-1-fenil-propil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	442,2	0,000812
146		6-bromo-N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida	439,0	0,111
147		N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	427,2	0,00779
148		N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(5-ciano-3-piridil)-5-metil-1H-indazol-3-carboxamida	459,0	0,0572
149		N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-metil-6-(3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	433,9	0,0711

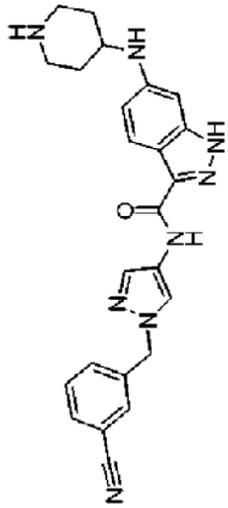
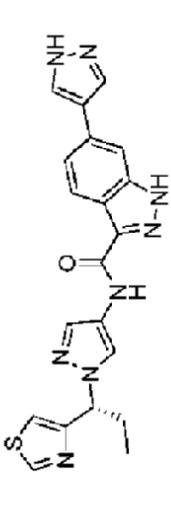
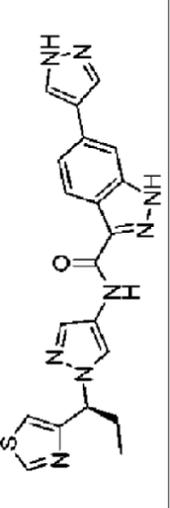
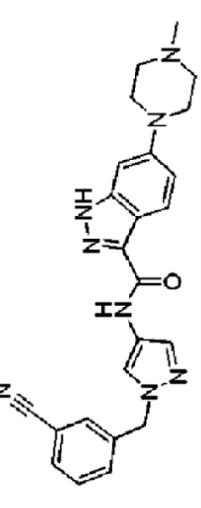
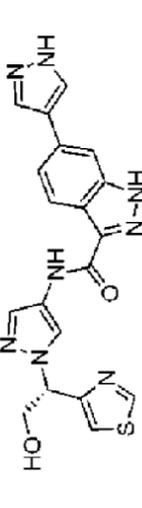
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
150		6-(6-amino-3-piridil)-N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-metil-1H-indazol-3-carboxamida	449,0	0,0201
151		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	423,0	0,0164
152		6-(6-amino-3-piridil)-N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida	453,2	0,0128
153		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-fluoro-6-(3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	438,1	0,0575
154		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-fluoro-6-pirimidin-5-il-1H-indazol-3-carboxamida	439,2	0,112

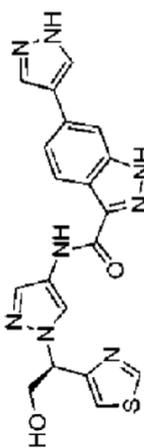
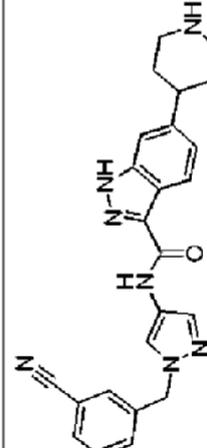
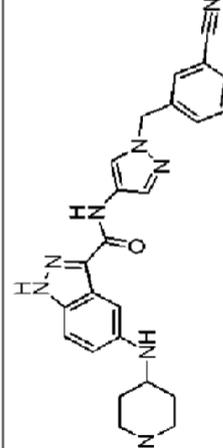
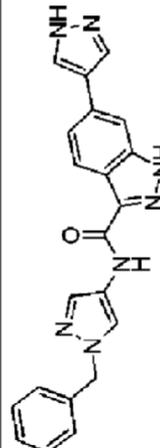
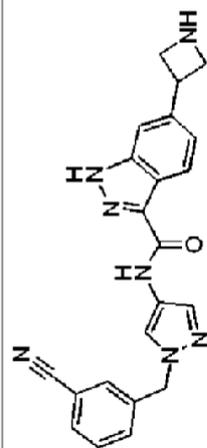
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
155		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-fluoro-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	427,1	0,0999
156		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-metil-6-(1H-pirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	423,0	0,0808
157		N-[1-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-6-(3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	466,2	0,00781
158		N-[1-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)iazol-4-il]metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	476,2	0,00393

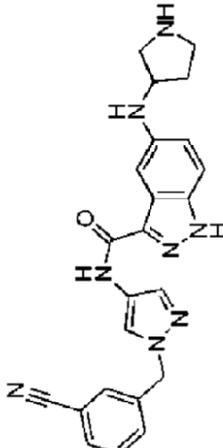
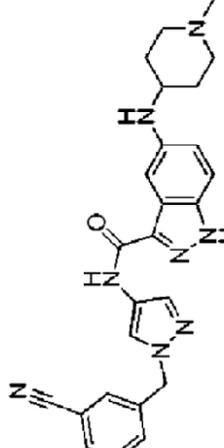
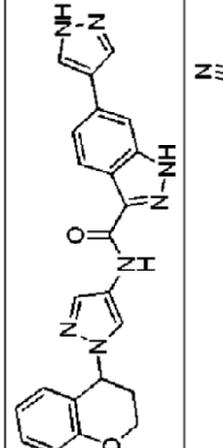
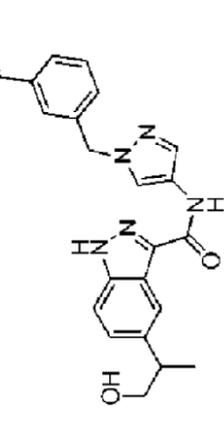
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
159		N-[1-[[2-(4-hidroxi-1-piperidil)tiazol-4-il]metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	490,2	0,00311
160		N-[1-[[2-(4-piperidil)tiazol-4-il]metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	474,2	0,00465
161		N-[1-[[3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil]metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	469,2	0,00115
162		N-[1-(3-morfolino-1-fenilpropil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	497,3	0,00028
163		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(tiazol-5-ilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	391,1	0,00116

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
164		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-pirimidin-5-il-1H-indazol-3-carboxamida	421,8	0,0169
165		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	438,1	0,654
166		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-(5-metoxi-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	450,1	0,00774
167		N-[1-(1H-imidazol-4-ilmetil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	374,2	0,00768

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Kí de la ITK (µm)
168		N,6-bis(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	294,0	0,0216
169		N-[1-(2-ciclohexilietil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	404,1	0,00765
170		N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	366,1	0,00874
171		N-[1-(2-(dietilamino)etil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	393,1	0,00799
172		N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)amino]-1H-indazol-3-carboxamida	441,4	1,4

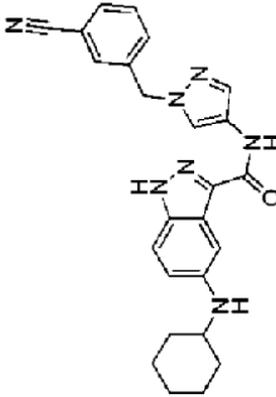
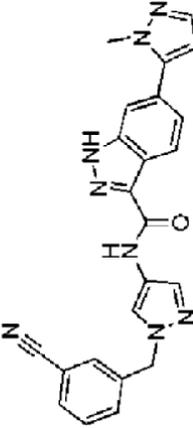
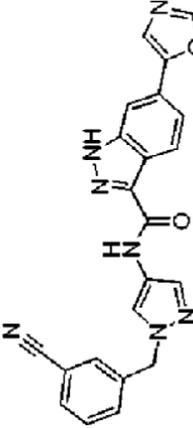
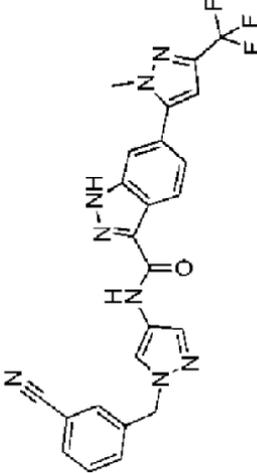
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
173		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(4-piperidilamino)-1H-indazol-3-carboxamida	441,1	1,2
174		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-[(1R)-1-tiazol-4-ilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	419,1	0,00142
175		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-[(1S)-1-tiazol-4-ilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	419,0	0,00070
176		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida	441,1	0,374
177		N-[1-[(1R)-2-hidroxi-1-tiazol-4-il-etil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	421,0	0,0075

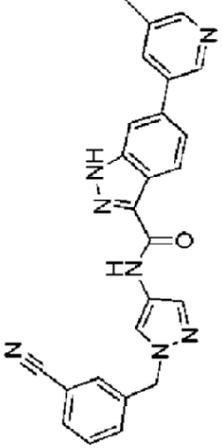
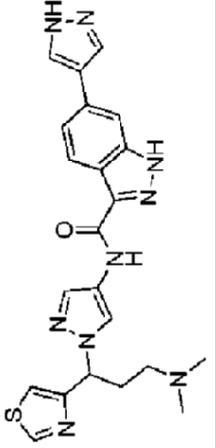
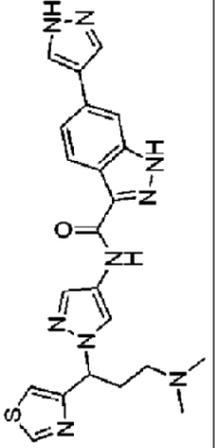
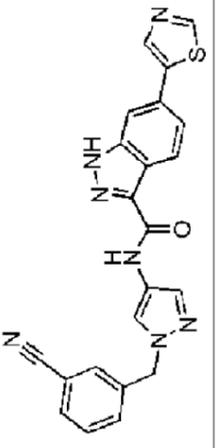
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
178		N-[1-(1S)-2-hidroxi-1-tiazol-4-il-etil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	421,0	0,00619
179		N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(4-piperidil)-1H-indazol-3-carboxamida	426,0	0,154
180		N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-(4-piperidilamino)-1H-indazol-3-carboxamida	441,1	0,00271
181		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	384,0	0,00107
182		6-(azetidin-3-il)-N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	398,0	0,24

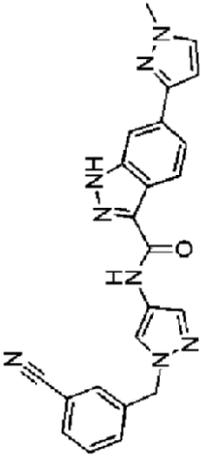
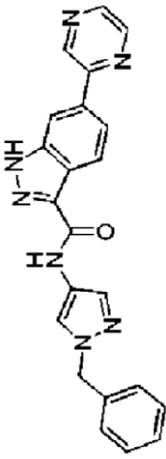
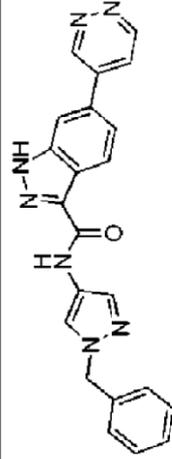
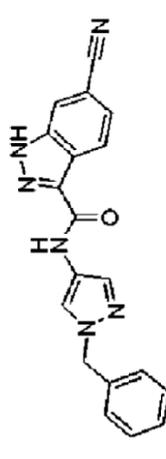
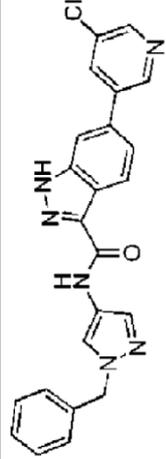
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
183		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-(pirolidin-3-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida	427,0	0,00752
184		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-[(1-metil-4-piperidil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida	465,1	0,00133
185		N-(1-croman-4-ilpirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	426,2	0.759
186		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-(2-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indazol-3-carboxamida	400,9	0.022

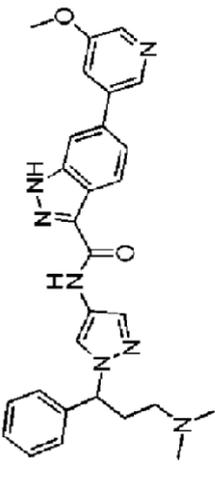
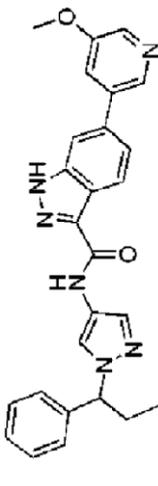
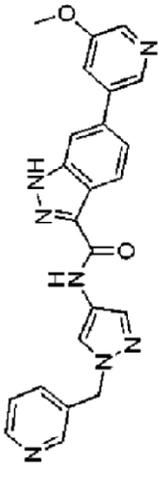
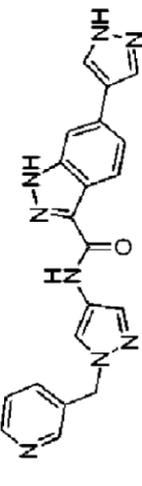
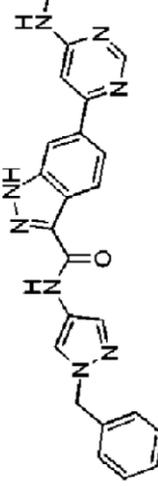
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
187		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-(2-hidroxi-1-metil-etil)-1H-indazol-3-carboxamida	401,1	0,0078
188		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	426,2	1,6
189		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-[6-(metilamino)pirazin-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	425,2	0,0248
190		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-[2-(metilamino)tiazol-5-il]-1H-indazol-3-carboxamida	430,1	0,0185

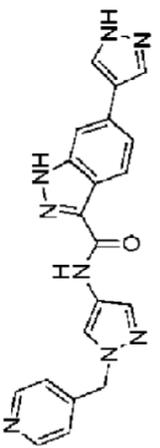
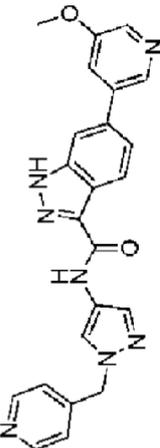
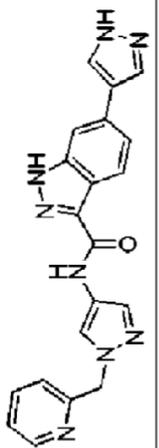
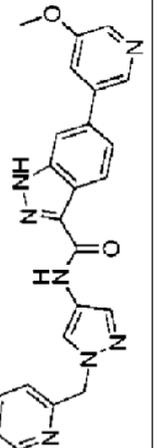
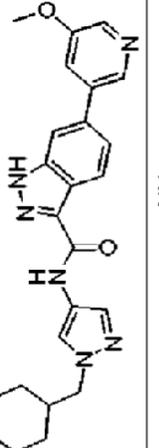
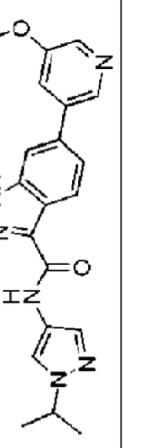
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
191		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(1-metilazetidín-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	412,2	2,4
192		N-(1-isopropilpirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	336,2	0,0102
193		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-1H-indazol-3-carboxamida	413,0	0,0263
194		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-5-(tetrahidropiran-4-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida	442,0	0,106

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
195		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-5-(ciclohexilamino)-1H-indazol-3-carboxamida	440,0	0,0424
196		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-(2-metilpirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	454,1	0.354
197		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-oxazol-5-il-1H-indazol-3-carboxamida	410,1	0,00204
198		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida	491,1	0.183

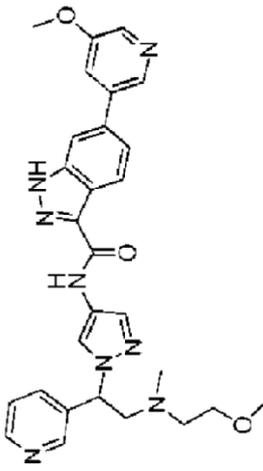
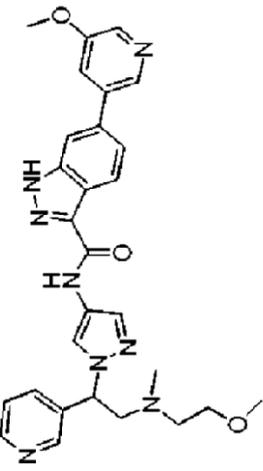
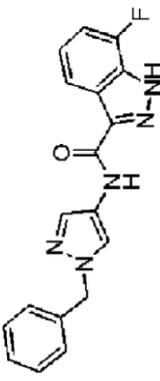
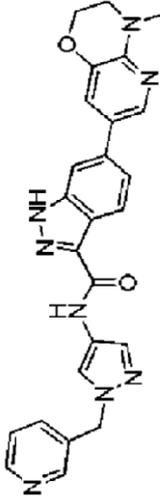
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
199		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-(5-metil-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	434,2	0,00841
200		N-[1-((3-(dimetilamino)-1-tiazol-4-il-propil)pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	462,1	0,000727
201		N-[1-((3-(dimetilamino)-1-tiazol-4-il-propil)pirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	462,1	0,00289
202		N-[1-((3-cianofenil)metil)pirazol-4-il]-6-tiazol-5-il-1H-indazol-3-carboxamida	426,1	0,00577

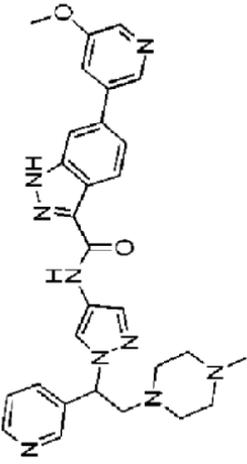
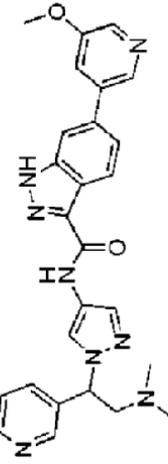
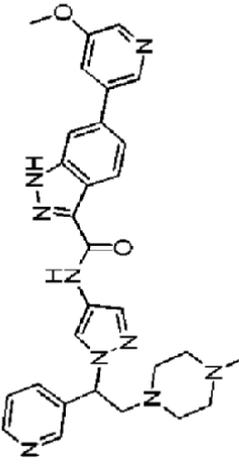
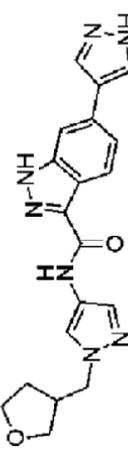
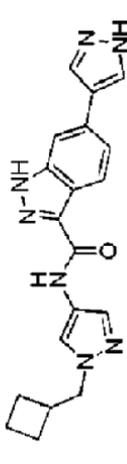
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
203		N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(1-metilpirazol-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	423,1	1,1
204		N-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6-(pirazin-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	396,1	0,0378
205		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-piridazin-4-il-1H-indazol-3-carboxamida	396,1	0,131
206		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida	343,1	0,129
207		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-(5-cloro-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	429,1	0,00939

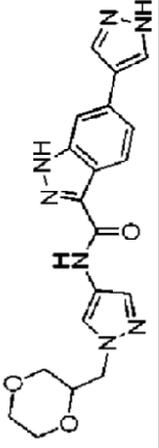
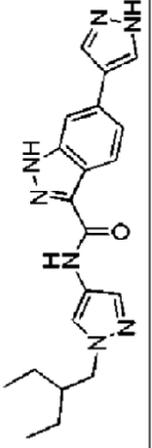
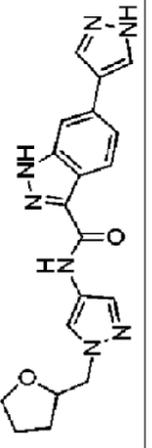
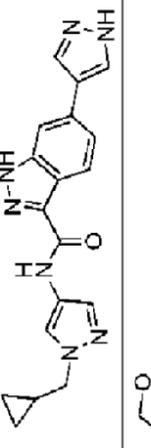
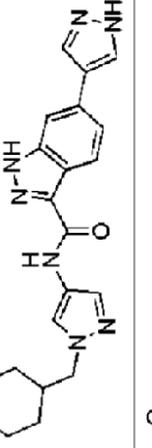
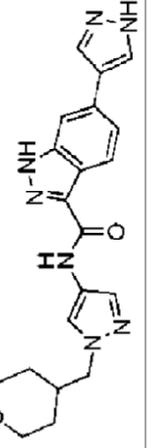
Ej.	Estructura	Nombre	EM	K _i de la ITK (µm)
213		N-[1-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropil)pirazol-4-il]-6-(5-metoxi-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	496,2	0,00801
214		6-(5-metoxi-3-piridil)-N-[1-(1-fenilpropil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	453,2	0,00717
215		6-(5-metoxi-3-piridil)-N-[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	426,1	0,0172
216		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	385,1	0,00112
217		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	425,2	0,404

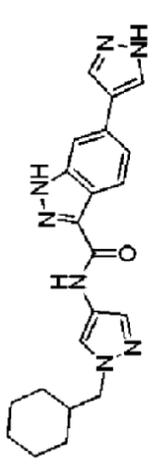
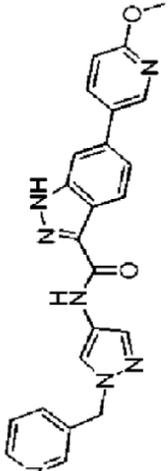
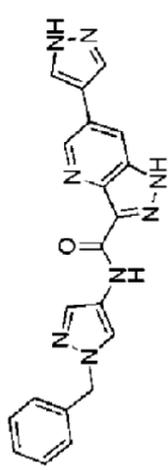
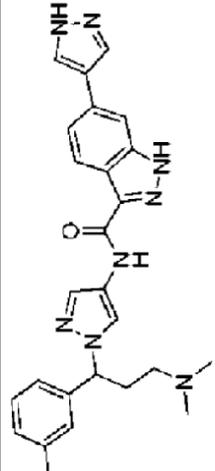
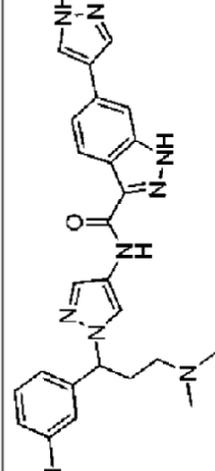
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
218		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(4-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	385,1	0,00319
219		6-(5-metoxi-3-piridil)-N-[1-(4-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	426,2	0,023
220		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	385,1	0,00293
221		6-(5-metoxi-3-piridil)-N-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	426,2	0,0514
222		N-[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]-6-(5-metoxi-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	431,2	0,0753
223		N-(1-isopropilpirazol-4-il)-6-(5-metoxi-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	377,0	0,090

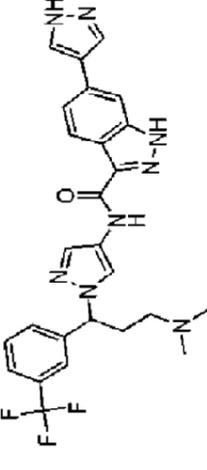
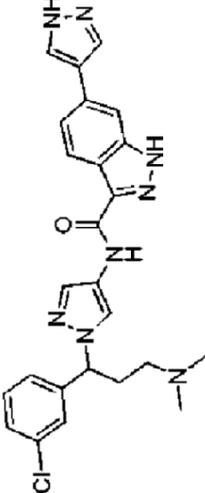
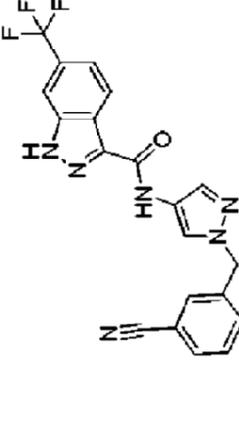
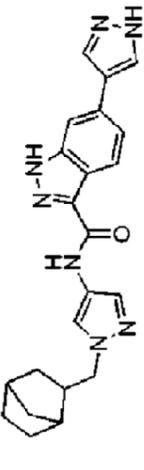
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
224		6-(5-cloro-3-piridi)-N-[1-[(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	423,2	0,00518
225		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(piridazin-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	386,0	0,00485
226		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(pirimidin-5-ilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	386,0	0,00112
227		N-[1-(2-morfolinopirimidin-5-il)metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	471,0	0,00236

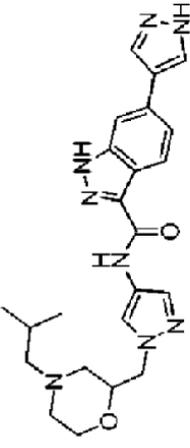
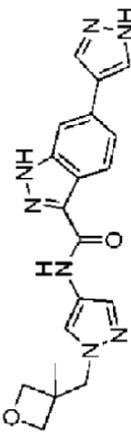
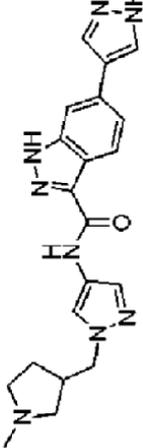
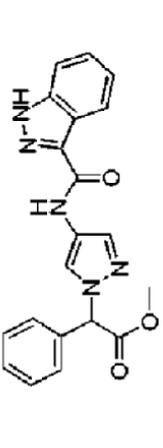
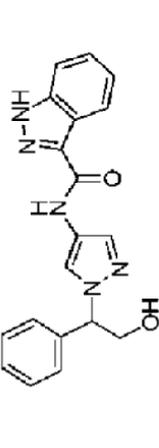
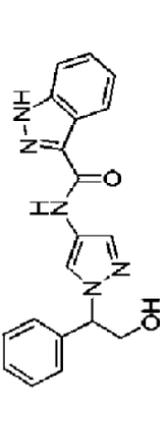
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
228		N-[1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]-1-(3-piridil)etil]pirazol-4-il]-6-(5-metoxi-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	527,2	0,00554
229		N-[1-[2-[2-metoxietil(metil)amino]-1-(3-piridil)etil]pirazol-4-il]-6-(5-metoxi-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	627,2	0,0324
230		N-(1-bencilpirazol-4-il)-7-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida	335,9	0,726
231		6-(4-metil-2,3-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-N-[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	467,2	0,0408

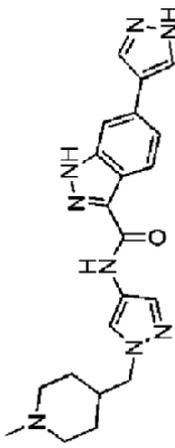
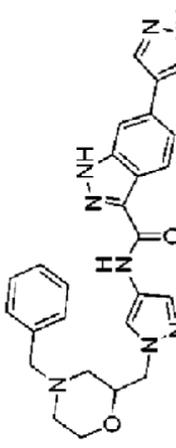
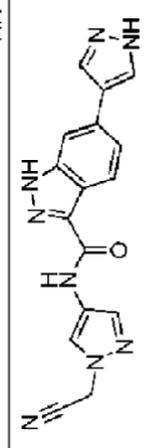
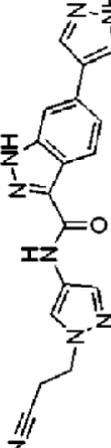
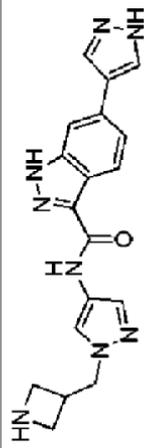
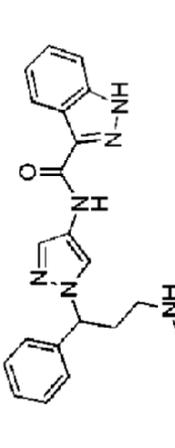
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
232		6-(5-metoxi-3-piridil)-N-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3-piridil)etil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	538,2	0,0314
233		N-[1-[2-(dimetilamino)-1-(3-piridil)etil]pirazol-4-il]-6-(5-metoxi-3-piridil)-1H-indazol-3-carboxamida	483,2	0,051
234		6-(5-metoxi-3-piridil)-N-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3-piridil)etil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	538,2	0,00538
235		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	398,1	0,00464
236		N-[1-(ciclobutilmetil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	362,1	0,00609

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
237		N-[1-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)pyrazol-4-yl]-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	394,2	0,0037
238		N-[1-(2-ethylbutyl)pyrazol-4-yl]-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	378,2	0,00279
239		6-(1H-pyrazol-4-yl)-N-[1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)pyrazol-4-yl]-1H-indazol-3-carboxamida	378,2	0,00658
240		N-[1-(ciclopropilmetil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	348,1	0,00533
241		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(tetrahidropiran-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	392,1	0,00279
242		6-(1H-pirazol-4-il)-N-[1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	392,2	0,00247

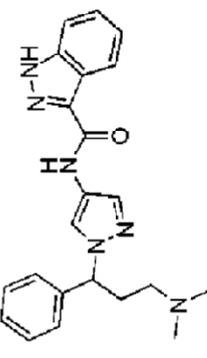
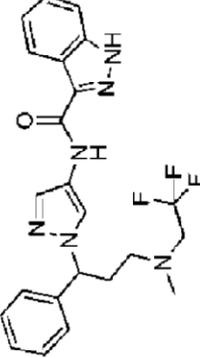
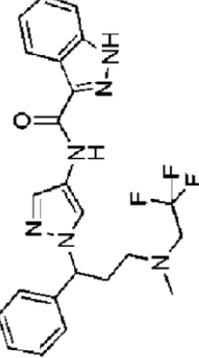
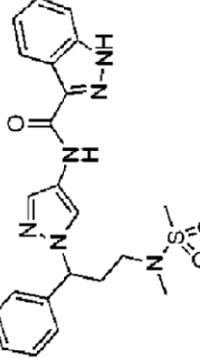
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
243		N-[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	390,1	0,00243
244		6-(6-metoxi-3-piridil)-N-[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	379,1	0,0323
245		N-(1-bencilpirazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida	385,0	0,0189
246		N-[1-[3-(dimetilamino)-1-(m-toil)propil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	469,3	0,0000734
247		N-[1-[1-(3-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	489,0	0,000127

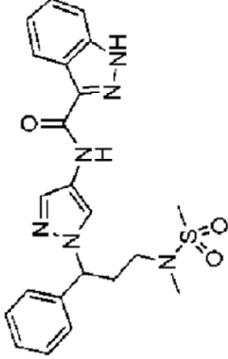
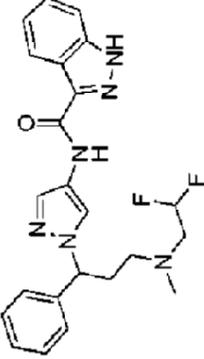
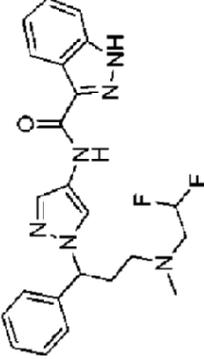
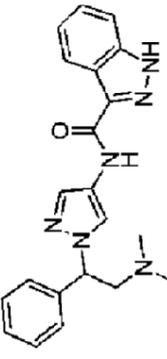
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
248		N-[1-(3-(dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]propil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	532,3	0,000128
249		N-[1-(1-(3-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	489,2	0,000060
250		N-[1-(3-cianofenil)metil]pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida	411,1	0,103
251		N-[1-(norbornan-2-il)metil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida	402,2	0,00050

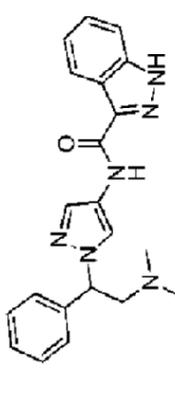
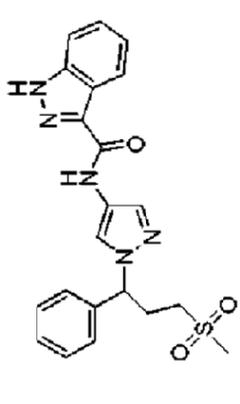
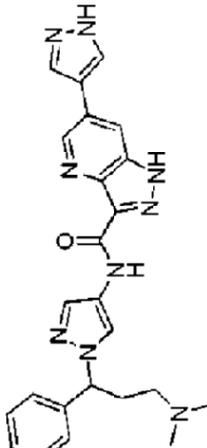
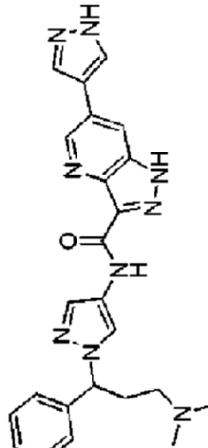
Ej.	Estructura	Nombre	EM	Kt de la ITK (µm)
252		N-[1-((4-isobutylmorpholin-2-yl)methyl)pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	449,2	0,00358
253		N-[1-((3-methyloxetan-3-yl)methyl)pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	378,1	0,0367
254		N-[1-((1-metilpirrolidin-3-yl)methyl)pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	391,2	0,0065
255		2-[4-(1H-indazol-3-carbonilamino)pirazol-1-yl]-2-fenil-acetato de metilo	376,1	0,0383
256		N-[1-(2-hidroxi-1-feniletil)pirazol-4-yl]-1H-indazol-3-carboxamida	348,1	0,146
257		N-[1-(2-hidroxi-1-feniletil)pirazol-4-yl]-1H-indazol-3-carboxamida	348,1	0,0355

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
258		N-[1-(1-metil-4-piperidil)metil]pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	405,2	0,00568
259		N-[1-(4-bencilmorfolin-2-yl)metil]pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	483,2	0,00276
260		N-[1-(cianometil)pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	333,1	0,0119
261		N-[1-(2-cianoetil)pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	347,1	0,00481
262		N-[1-(azetidina-3-ilmetil)pirazol-4-yl]-6-(1H-pirazol-4-yl)-1H-indazol-3-carboxamida	363,1	0,00469
263		N-[1-[3-(metilamino)-1-fenilpropil]pirazol-4-yl]-1H-indazol-3-carboxamida	375,2	0,00514

Ej	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
264		N-[1-[3-(metilamino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	375,2	0,0555
265		N-[1-[3-(acetil(metil)amino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	417,2	0,0238
266		N-[1-[3-(acetil(metil)amino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	417,2	0,10
267		N-[1-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	389,2	0,0769

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
268		N-[1-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	389,2	0,00598
269		N-[1-[3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1-fenil-propil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	457,2	0,105
270		N-[1-[3-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1-fenil-propil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	457,2	0,00892
271		N-[1-[3-[metil(metilsulfonil)amino]-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	no EM	0,00692

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
272		N-[1-[3-[metil(metilsulfonil)amino]-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	no EM	0,0416
273		N-[1-[3-[2,2-difluoroetil(metil)amino]-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	439,2	0,0083
274		N-[1-[3-[2,2-difluoroetil(metil)amino]-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	439,2	0,0848
275		N-[1-[2-(dimetilamino)-1-feniletil]pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida	375,2	0,00783

Ej.	Estructura	Nombre	EM	Ki de la ITK (µm)
276		N-[1-[2-(dimetilamino)-1-feniletil]pirazol-4-il]-1-H-indazol-3-carboxamida	375,2	0,152
277		N-[1-(3-metilsulfonil-1-fenilpropil)pirazol-4-il]-1-H-indazol-3-carboxamida	424,0	0,114
278		N-[1-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida	456,0	0,00129
279		N-[1-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida	456,0	0,0367

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo (i)

5 La capacidad de la ITK purificada (Invitrogen PV3875) para catalizar la fosforilación de péptidos es monitorizada mediante el uso de una unidad microfluida Caliper LabChip 3000 (ensayo de Caliper) o mediante una cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM) mediante el uso de un sistema Waters Acquity (ensayo de CLEM). En el ensayo de Caliper, la ITK se incuba a la temperatura ambiente con los compuestos de ensayo durante 45 minutos en tampón de ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il]etansulfónico 100 mM (HEPES) (a pH 7,2) que contiene MgCl₂ 10 mM, ditioneitol 2 mM (DTT), trifosfato de adenosina-5' 20 μM (ATP), 0,015 % de Brij 35, 2 % de dimetilsulfóxido (DMSO) y sustrato peptídico de (5-carboxifluoresceína)-EFPIYDFLPAKKK-NH₂ 2 μM. Las reacciones se inactivan mediante la adición de ácido 2,2',2'',2'''-(etan-1,2-diildinitril) tetraacético (50 mM final). El sustrato no fosforilado y los productos peptídicos fosforilados se separan y se cuantifican mediante el uso de un instrumento Caliper LabChip 3000. En el ensayo de CLEM, la ITK se incuba a la temperatura ambiente con los compuestos de ensayo durante 1 hora en tampón HEPES 50 mM (a pH 7,2) que contiene MgCl₂ 15 mM, DTT 2 mM, ATP 20 μM, 0,015 % de Brij 35, 2 % de DMSO y sustrato peptídico de acetil-EFPIYDFLPAKKK-NH₂ 2 μM. Las reacciones se inactivan mediante la adición de ácido tricloroacético (al 5 % v/v final). El sustrato no fosforilado y los productos peptídicos fosforilados se separan mediante una CL de resolución ultra alta y se detectan mediante un dispositivo de EM de triple cuadrupolo mediante la aplicación de una monitorización de reacciones múltiples (MRM) para la cuantificación. El área de la señal de MRM-masa extraída se usa para la evaluación de la inhibición por parte de los compuestos de ensayo. Los valores de la constante de disociación en equilibrio (K_i) para los inhibidores de la ITK se calculan a partir de las representaciones gráficas de la actividad frente a la concentración de inhibidor mediante el uso de la ecuación cuadrática de Morrison que tiene en cuenta el potencial de unión fuerte, y también mediante la aplicación del factor de conversión que tiene en cuenta la inhibición competitiva y la concentración de ATP usada en el ensayo con respecto a su constante de Michaelis aparente (K_{m app}).

Los Ejemplos 1 - 140 fueron ensayados en el ensayo anterior, y los resultados de los ensayos se muestran a continuación en la Tabla 2 (en la que + es 0,01 - 1 nM, ++ es 1 - 100 nM y +++ es 100 - 3.500 nM o mayor).

Tabla 2

30

Ejemplo nº	K _i de la ITK
1	++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	++
7	++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	+
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
22	++
23	++
24	+
25	++
26	++
27	+
28	++
29	+
30	+
31	++
32	++
33	++
34	++
35	++
36	+
37	+

ES 2 573 336 T3

Ejemplo nº	K _i de la ITK
38	++
39	+
40	+
41	++
42	++
43	++
44	++
45	++
46	+
47	++
48	+
49	++
50	++
51	++
52	++
53	++
54	++
55	++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	+++
61	+++
62	++
63	++
64	+++
65	++
66	++
67	++
68	++
69	++
70	++
71	++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	+++
79	+++
80	++
81	++
82	++
83	++
84	++
85	++
86	++
87	++
88	++
89	++
90	++
91	++
92	++
93	++
94	++
95	++
96	++
97	++
98	++
99	++
100	++
101	++
102	++
103	++
104	++

ES 2 573 336 T3

Ejemplo nº	K _i de la ITK
105	++
106	++
107	++
108	++
109	++
110	++
111	++
112	++
113	++
114	++
115	++
116	++
117	++
118	+++
119	+++
120	++
121	++
122	++
123	++
124	++
125	+
126	+
127	+
128	++
129	++
130	++
131	++
132	+
133	++
134	+
135	+
136	++
137	++
138	++
139	++
140	++

Los valores específicos para ciertos ejemplos ensayados en el Ejemplo (i) de ensayo anterior están incluidos en la Tabla 3:

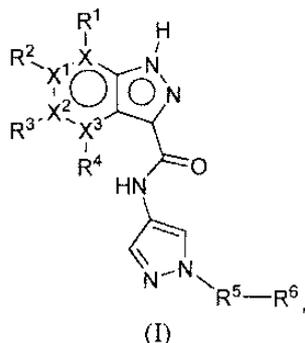
Tabla 3

5

Ejemplo nº	K _i de la ITK (μM)
1	0,0377
2	0,0165
3	0,0185
4	1,3
5	> 3,5
9	0,00742
14	0,0020
16	0,0069
17	0,0018
19	0,0023
54	0,0532
58	0,0392
66	0,0377
75	0,428
77	0,307
96	0,0387
118	0,11
137	0,0099
138	0,0056

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

X, X¹, X² son C y X³ es C o N;

R¹, R², R³ y R⁴ independientemente no existen, son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, halógeno, -CN, -OR⁷, -SR⁷, -NR⁷R⁸, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁷S(O)₁₋₂R⁸, -S(O)₁₋₂NR⁷R⁸, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en los que R¹, R², R³ y R⁴ están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹;

R⁵ independientemente no existe, es alquilenilo C₁-C₆, alqueniileno C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, en el que dichos alquilenilo, alqueniileno y alquinileno están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -CN, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -NR¹⁶C(O)R¹⁷, -NR¹⁶S(O)₁₋₂R¹⁷, -CF₃, -OCF₃, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, y en los que dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹;

R⁶ es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en el que R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con R⁹;

cada R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros o fenilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, -CN, -CF₃, -OCF₃, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R⁷ y R⁸ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;

cada R⁹ es independientemente hidrógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, halógeno, -(alquilenilo C₀-C₆)CN, -(alquilenilo C₀-C₆)OR¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₆)SR¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₆)NR¹⁰R¹¹, -(alquilenilo C₀-C₆)CF₃, -(alquilenilo C₀-C₆)NO₂, -(alquilenilo C₀-C₆)C(O)R¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₆)C(O)OR¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₆)C(O)NR¹⁰R¹¹, -(alquilenilo C₀-C₆)NR¹⁰C(O)R¹¹, -(alquilenilo C₀-C₆)S(O)₁₋₂R¹⁰, -(alquilenilo C₀-C₆)NR¹⁰S(O)₁₋₂R¹¹, -(alquilenilo C₀-C₆)S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹, -(alquilenilo C₀-C₆)(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquilenilo C₀-C₆)(heterociclilo de entre 3 y 10 miembros), -(alquilenilo C₀-C₆)(arilo de entre 6 y 10 miembros), en el que cada R⁹ está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, -CF₃, -CN, -OR¹², -SR¹², -NR¹²R¹³, -C(O)R¹², -S(O)₁₋₂R¹², alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno, alqueniilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno, o alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con oxo o halógeno;

cada R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, en los que dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, heterociclilo, fenilo y cicloalquilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -NR¹⁴R¹⁵, -CN, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

R¹⁰ y R¹¹ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;

cada R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;

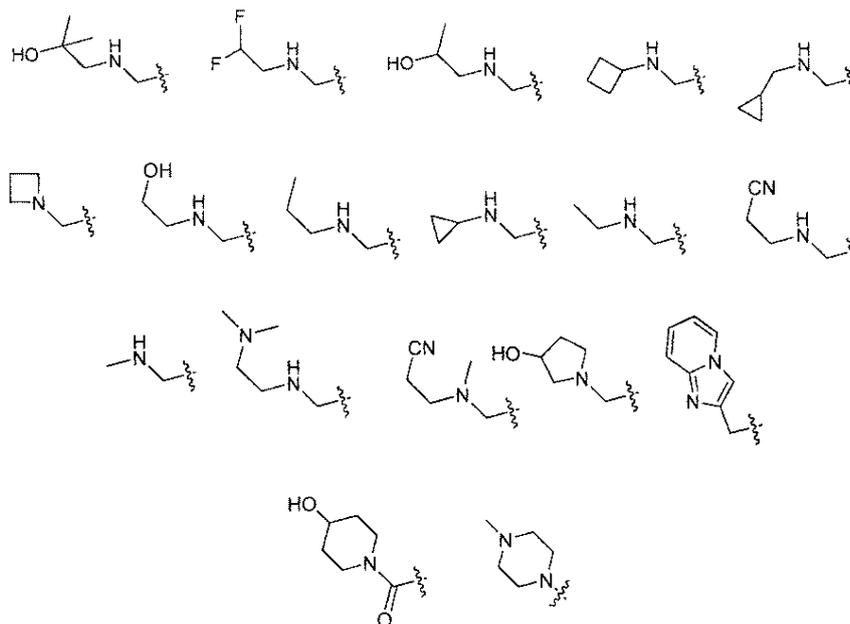
o R¹² y R¹³ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

cada R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o

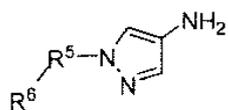
R¹⁴ y R¹⁵ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno;

cada R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo o cicloalquilo C₃-C₆, en el que dichos alquilo, alqueniilo, alquinilo, heterociclilo, fenilo y cicloalquilo están independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR¹⁸, -SR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, -CN, heterociclilo de entre 3 y 6 miembros, fenilo, cicloalquilo C₃-C₆ o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, -OR²⁰, -NR²⁰R²¹ u oxo; o

- R¹⁶ y R¹⁷ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo;
- 5 cada R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o R¹⁸ y R¹⁹ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno; y
- 10 cada R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; distintos a
- 10 N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
5-amino-N-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
5-amino-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
N-[1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
N-[1-[2-(dietilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
- 15 N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida;
N-[1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
ácido 4-[(2H-indazol-3-ilcarbonil)amino]-1H-pirazol-1-acético;
N-[1-[2-(fenilmetoxi)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida;
N-[1-(4-cianobutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida; o
- 20 N-[1-[(3-cianofenil)metil]-1H-pirazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X, X¹, X² y X³ son C.
3. El compuesto de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno u -OR⁷.
- 25 4. El compuesto de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es hidrógeno, halógeno, -OR⁷, CF₃, CN o -NR⁷R⁸, dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo, piridzainilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazinilo, pirrolidinilo, azetidino, piperazinilo, 3,6-dihidropiridinilo, pirazolilo, piperidinilo, 2,3-dihidropirido[3,2-b][1,4]oxazina o pirimidinilo, en el que R² está opcionalmente sustituido con R⁹.
- 30 5. El compuesto de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ es hidrógeno, halógeno, -OR⁷, -NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₁₂, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, en el que R³ está opcionalmente sustituido con R⁹.
- 35 6. El compuesto de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁵ es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, (R)-CH(CH₃)-, (S)-CH(CH₃)-, (R)-CH(CH₂(CH₃)₂)-, (S)-CH(CH₂(CH₃)₂)-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, (R)-CH(CH₂CH₃)-, (S)-CH(CH₂CH₃)- o -C(CH₃)₂-, en el que R⁹ está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, oxo, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -NR¹⁶R¹⁷, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -NR¹⁶C(O)R¹⁷, NR¹⁶S(O)¹⁻²R¹⁷, heterociclilo de entre 3 y 10 miembros o arilo de entre 6 y 10 miembros, y en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo y fenilo están independientemente opcionalmente sustituidos con R⁹.
- 40 7. El compuesto de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁶ es hidrógeno, ciclohexilo, ciclobutilo, norbornilo imidazolilo, pirrolidinilo, azetidino, piridazinilo, cromanilo, pirimidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dioxano, morfolinilo, oxetano, fenilo, pirazolilo, benzoisoxazolilo, furano, isoxazolilo, benzotiazolilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo, piperidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o quinolinilo, en el que R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con R⁹.
- 45 8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en el que dicho alquilo está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, -CF₃, -OCF₃, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o R⁷ y R⁸ están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo.
- 50 9. El compuesto de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁹ es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, -CN, -OCH₃, -OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -CF₃, -OCF₃, Br, Cl, F, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)CH₂OH, -CH₂OH, morfolinilo, -C(O)piperidinilo, etinilo, piperazinilo, piridinilo, tetrazolilo, fenilo, -C(O)NH(CH₃), -CH₂morfolinilo, isopropilo, tienilo,
- 55

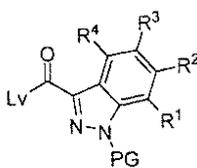


10. El compuesto de las reivindicaciones 1-9, en el que cada R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo, en el que dicho alquilo está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno u oxo; o R^{10} y R^{11} están independientemente tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de entre 3 y 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, oxo o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno u oxo.
11. El compuesto de las reivindicaciones 1-10, en el que cada R^{12-21} es independientemente hidrógeno o metilo.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-11 y un portador, un diluyente o un excipiente terapéuticamente inerte.
13. Un compuesto de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inmunológica o inflamatoria.
14. Un método para la elaboración de un compuesto de las reivindicaciones 1-11, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1-3:



1-3

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula 1-4



1-4

o una sal del mismo, en el que PG es un grupo protector de amino y Lv es un grupo saliente.