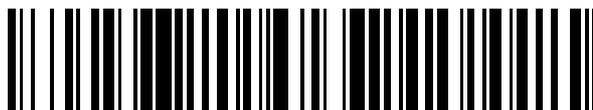


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 713**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 31/537** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2011 PCT/EP2011/073015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12084704**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11801711 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2655357**

54 Título: **Derivados de indazolil-triazol como inhibidores de IRAK**

30 Prioridad:

**20.12.2010 US 201061424890 P**

**20.12.2010 EP 10195867**

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

**01.12.2016**

73 Titular/es:

**MERCK SERONO S.A. (100.0%)**

**Centre Industriel**

**1267 Coinsins, CH**

72 Inventor/es:

**JORAND-LEBRUN, CATHERINE;**

**CROSIGNANI, STEFANO;**

**DORBAIS, JEROME;**

**GRIPPI-VALLOTTON, TANIA y**

**PRETRE, ADELINE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 592 713 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

Derivados de indazolil-triazol como inhibidores de IRAK

5 La presente invención proporciona derivados de indazolil-triazol de fórmula (I) como inhibidores de IRAK y su uso en el tratamiento de cáncer, y otras enfermedades relacionadas con la sobreexpresión de IRAK, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica.

Antecedentes

10 Las cinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y desempeñan papeles clave en todos los aspectos de la fisiología de células eucariotas. Especialmente, las proteínas cinasas y las lípido cinasas participan en los acontecimientos de señalización que controlan la activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia de células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos tales como factores de crecimiento, citocinas o quimiocinas. En general, las proteína cinasas se clasifican en dos grupos, las que fosforilan preferiblemente residuos de tirosina y las que fosforilan preferiblemente residuos de serina y/o treonina.

15 Las cinasas son importantes dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos antiinflamatorios (Cohen, 2009, *Current Opinion in Cell Biology* 21, 1-8), por ejemplo cinasas que están implicadas en la organización de respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. Dianas de cinasa de interés particular son miembros de la familia de IRAK.

20 Las cinasas asociadas con receptor de interleucina 1 (IRAK) están implicadas de manera crítica en la regulación de redes de señalización intracelular que controlan la inflamación (Ringwood y Li, 2008. *Cytokine* 42, 1-7). Las IRAK se expresan en muchos tipos de células y pueden mediar en señales de diversos receptores celulares incluyendo receptores de tipo Toll (TLR). Se piensa que IRAK4 es la proteína cinasa inicial activada aguas abajo del receptor de interleucina 1 (IL-1) y todos los receptores de tipo Toll (TLR) excepto TLR3, e inicia la señalización en el sistema inmunitario innato mediante la activación rápida de IRAK1 y la activación más lenta de IRAK2. IRAK1 fue la primera identificada mediante purificación bioquímica de la actividad cinasa dependiente de IL-1 que inmunoprecipita conjuntamente con el receptor de IL-1 tipo 1 (Cao *et al.*, 1996. *Science* 271(5252): 1128-31). IRAK2 se identificó mediante la búsqueda en la base de datos de etiquetas de secuencia expresada (EST) humana de secuencias homólogas a IRAK1 (Muzio *et al.*, 1997. *Science* 278(5343): 1612-5). IRAK3 (también denominado IRAKM) se identificó usando una secuencia de EST murina que codificaba para un polipéptido con homología significativa con respecto a IRAK1 para examinar una biblioteca de ADNc de leucocitos de sangre periférica (PBL) activados por fitohemaglutinina humanos (Wesche *et al.*, 1999. *J. Biol. Chem.* 274(27): 19403-10). IRAK4 se identificó mediante la búsqueda en bases de datos de secuencias de tipo IRAK y PCR de una biblioteca de ADNc universal (Li *et al.*, 2002. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(8):5567-5572).

35 Los ratones que expresan un mutante catalíticamente inactivo de IRAK4 en lugar de la cinasa de tipo natural son completamente resistentes a choque séptico desencadenado por varios agonistas de TLR y tienen su respuesta a IL-1 deteriorada. Los niños que carecen de actividad IRAK4 debido a un defecto genético padecen infección recurrente por bacterias piogénicas. Parece que IL-1R y TLR dependientes de IRAK son vitales para la inmunidad infantil frente a algunas bacterias piogénicas pero desempeñan un papel redundante en la inmunidad protectora frente a la mayoría de las infecciones en adultos. Por tanto, los inhibidores de IRAK4 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas en adultos sin hacer que sean demasiado propensos a infecciones bacterianas y víricas (Cohen, 2009. *Current Opinion in Cell Biology* 21, 1-8). Se han desarrollado potentes inhibidores de IRAK4 (Buckley *et al.*, 2008. *Bioorg Med Chem Lett.* 18(12):3656-60). IRAK1 es esencial para la activación mediada por TLR7 y mediada por TLR9 de IRF7 y la producción de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) lo que sugiere que los inhibidores de IRAK1 pueden ser útiles para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (SLE). IRAK2 se activa aguas abajo de IRAK4 y desempeña un papel en la producción de citocina proinflamatoria. Por tanto, los inhibidores de IRAK2 pueden ser útiles para enfermedades inflamatorias.

45 Técnica anterior relevante

50 El documento WO2008/154241 presenta indazoles sustituidos con 5-heteroarilo como inhibidores para diversas cinasas para el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias y otras. El documento US2006/258706 presenta 1-(5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)(1H-indazol-3-il))-3-(2-piperidiletóxi)benceno como inhibidor de cinasa JNK para el tratamiento de cáncer, enfermedades cardiovasculares y muchas otras enfermedades. El documento WO2004/039325 presenta otros indazoles como inhibidores de JNK para el tratamiento de dolor. El documento US2005/090529 presenta compuestos de indazol disustituidos en 3, 5 con heterociclos de 5 miembros que portan nitrógeno, composiciones farmacéuticas y métodos para mediar en o inhibir la proliferación celular en diversas enfermedades asociadas con angiogénesis no deseada.

Sumario de la invención

Según un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I). Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que pueden modular, especialmente inhibir, la actividad o función de IRAK en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

5 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos seleccionados de trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad de los espermatozoides, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y estados isquémicos.

10 Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son selectivos para IRAK-4 y/o IRAK-1 con respecto a las otras isoformas.

Según otro aspecto de la invención se proporciona un kit o un conjunto que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), preferiblemente en combinación con agentes inmunomoduladores. Preferiblemente, el kit consiste en envases separados de:

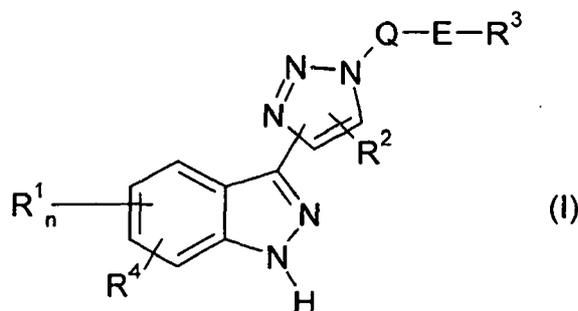
15 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) y/o solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente utilizables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo para medicamento adicional.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmulas (I) y fórmulas relacionadas.

20 Descripción detallada de la invención:

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

Q indica Ar o Het,

25 E indica  $-(CH_2)_mCO-$ ,  $-(CH_2)_mSO_2-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_mNHCO-$ , o un enlace sencillo,

R<sup>1</sup> indica H, OH, NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Cyc, Hal, Het<sup>1</sup>, O-Het<sup>1</sup>, CO-Het<sup>1</sup>, NH-Het<sup>1</sup>, CO-Ar<sup>1</sup>, O-Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, NH-Ar<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-CONH-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-CONH-Het^1$ ,  $-(CH_2)_qO-Het^1$ ,  $-(CH_2)_qO-Ar^1$ ,  $-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-CONH-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-CONH-Ar^1$ ,  $-CONH-cicloalquilo C_3-C_6$ ,  $-(CH_2)_qHal$ ,  $-(CH_2)_qCyc$ , CF<sub>3</sub>,  $-(CH_2)_sNH-(CH_2)_q-Het^1$ ,  $-(CH_2)_sNH-(CH_2)_q-Ar^1$ , en el que NH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, OH, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,

30

R<sup>2</sup> indica H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Hal, CF<sub>3</sub>, preferiblemente H,

R<sup>3</sup> indica Het<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, COOH,  $-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-(CH_2)_qNR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_qCOOH$ , o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar independientemente sustituidos por OH o CF<sub>3</sub>.

35 R<sup>4</sup> indica H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Hal;

R<sup>a</sup> indica H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico,

R<sup>b</sup> indica H, Het<sup>b</sup>, Ar<sup>b</sup>, -CO-Het<sup>b</sup>, -CO-Ar<sup>b</sup>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por Het<sup>b</sup>, Ar<sup>b</sup>, NH<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), NH(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, OH, CF<sub>3</sub>, Hal,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

5 m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

q es 1, 2 ó 3,

s es 0, 1, 2 ó 3,

Hal indica Cl, Br, I, F, preferiblemente Cl o F,

10 Ar indica un grupo arileno bicíclico condensado o monocíclico divalente que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que puede estar adicionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Hal, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 Het indica un grupo heterocíclico insaturado, saturado o aromático, bicíclico condensado o monocíclico divalente que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo -C=O, que puede estar adicionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Hal, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 Ar<sup>1</sup> indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, un grupo R<sup>b</sup> tal como -CH<sub>2</sub>O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

25 Het<sup>1</sup> indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico (condensado, en puente o espiro) que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo CO, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NHCO(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), un grupo R<sup>b</sup> tal como -CH<sub>2</sub>O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

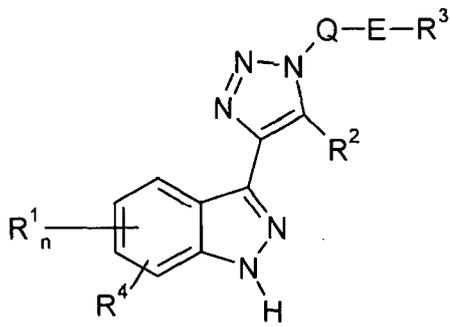
30 Het<sup>b</sup> indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico (condensado o espiro) que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo CO, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, o con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por NH<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), NH(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, OH, CF<sub>3</sub>, Hal, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o con un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

35 Ar<sup>b</sup> indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, o con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por NH<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), NH(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, OH, CF<sub>3</sub>, Hal, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o con un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

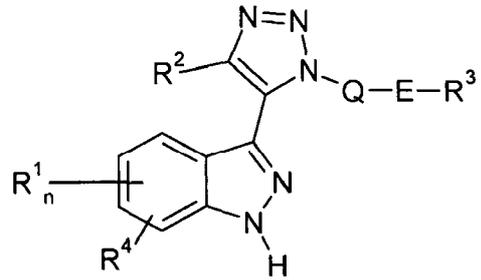
45 Cyc indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 5 átomos de H están sustituidos por Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, un grupo R<sup>b</sup> tal como -CH<sub>2</sub>O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

En otra realización, la fórmula (I) abarca compuestos de subfórmulas (Ia) y (Ib)



(Ia)



(Ib)

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas (Ia) y (Ib) relacionadas en las que

Q indica Ar, preferiblemente fenileno,

5 E indica  $-(CH_2)_mCO-$ ,

$R^1$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , Cyc, Hal, Het<sup>1</sup>, O-Het<sup>1</sup>, O-Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-(CH_2)_qOHet^1$ ,  $-(CH_2)_qO-Ar^1$ ,  $-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-(CH_2)_qHal$ ,  $-(CH_2)_qCyc$ ,  $CF_3$ ,

$R^2$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , Hal,  $CF_3$ , preferiblemente H,

$R^3$  indica Het<sup>1</sup> o  $NR^aR^b$ , preferiblemente Het<sup>1</sup>,

10  $R^4$  indica H,

en las que  $R^a$ ,  $R^b$ , Het<sup>1</sup>, Ar, Ar<sup>1</sup>, m son tal como se definieron anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas (Ia) y (Ib) relacionadas en las que

Q indica Ar, preferiblemente fenileno,

15 E indica  $-(CH_2)_mCO-$ ,

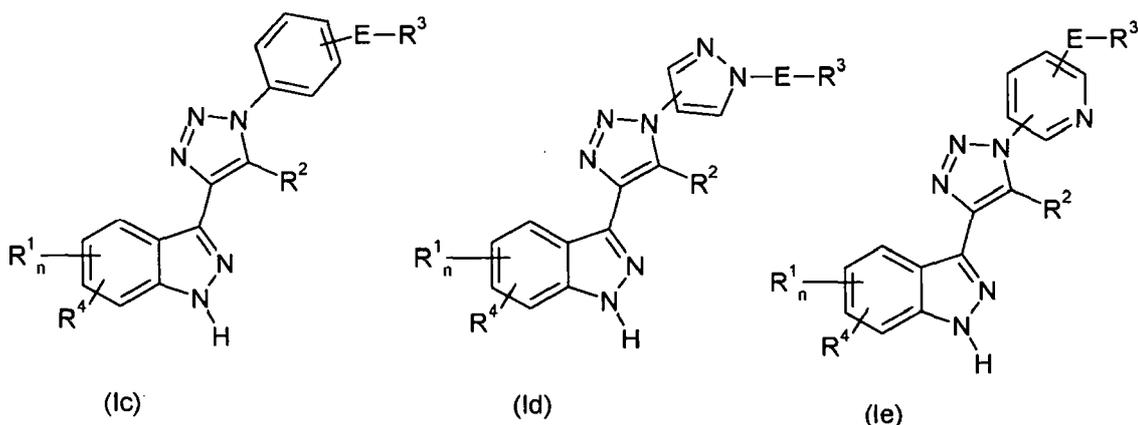
$R^1$ ,  $R^2$  son ambos H,

$R^3$  indica Het<sup>1</sup> o  $NR^aR^b$ , preferiblemente Het<sup>1</sup>,

$R^4$  indica H,

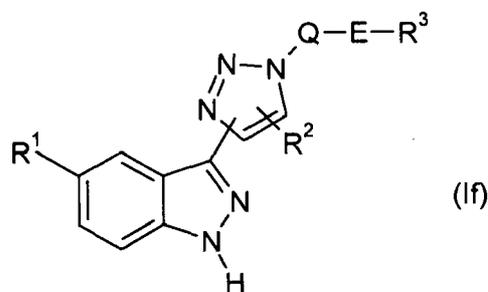
en las que  $R^a$ ,  $R^b$ , Het<sup>1</sup>, Ar, m son tal como se definieron anteriormente.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmulas (Ic), (Id) o (Ie)



en las que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^2$ , E, n son tal como se definieron anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (lf):



- 5 En otra realización, el grupo E en las fórmulas (l), (la), (lb), (lc), (ld), (le) o (lf) indica  $-(CH_2)_mCO-$  o  $-(CH_2)_mNHCO-$ , en el que m es tal como se definió anteriormente. Preferiblemente, m es 0, 1 ó 2, más preferiblemente m es 0 ó 1.

En otra realización, el grupo E en fórmula (l), (la), (lb), (lc), (ld), (le) o (lf) es  $-(CH_2)_q-$  o un enlace sencillo, en el que q es tal como se definió anteriormente. Preferiblemente, q es 1.

En otra realización, en el caso en el que Q es Ar, está disustituido en las posiciones para o meta.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (lf) en la que  $R^2$  es tal como se definió anteriormente, preferiblemente H,

Q es Ar,

E es  $-CO-$ ,  $-(CH_2)-$  o un enlace,

$R^3$  es  $Het^1$ ,

- 15  $R^1$  se selecciona de H, F,  $-CH_3$ ,  $Het^1$ ,  $-(CH_2)_q-Het^1$ ,  $-NH-Het^1$ ,  $-CONH-(CH_2)_q-Het^1$ ,  $-CONH-Het^1$ ,  $-CONH-Ar^1$ , o un alqueno  $C_2-C_6$  que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de O-alquilo  $C_1-C_3$ , OH,  $CONH_2$ , y  $NH_2$ , en el que q es tal como se definió anteriormente.

- 20 En otras realizaciones  $Het^1$  indica un anillo heterocíclico de 5-12 miembros saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico (condensado o espiro) que tiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, y un grupo CO, que no está sustituido o está monosustituido o disustituido con cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-COHet^b$ ,  $Het^b$ ,  $Ar^b$  o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar independientemente sustituidos por  $Het^b$ ,  $Ar^b$ , OH,  $CF_3$ .

- 25 En otra realización,  $Het^b$  indica un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o aromático que tiene 1 átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo  $C_1-C_6$ , OH, Hal. Preferiblemente,  $Het^b$  indica un anillo de piridina o un anillo de pirrolidina.

En otra realización, Ar<sup>b</sup> indica un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Hal, preferiblemente F, OH.

En otra realización, en el caso en el que Q es Ar, indica un fenileno en el que 1 átomo de H puede estar sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o CF<sub>3</sub>.

- 5 En otra realización, en el caso en el que Q es Het, indica un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado o aromático, monocíclico, divalente que tiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

En otra realización, sólo uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> en las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) indica H y el grupo restante tiene el significado definido en la fórmula (I).

- 10 “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” indica una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

“Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” o “grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” indica una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

- 15 “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” también pueden incluir halo-alquilo. Halo-alquilo contiene de 1 a 10 átomos de halógeno, preferiblemente de 1 a 3 átomos de halógeno. Halo-alquilo contiene por ejemplo un grupo -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>F.

“Alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” o “grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” indica una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 dobles enlaces.

“Alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” o “grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” indica una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 triples enlaces.

- 20 Un “grupo saliente” indica un resto químico que puede eliminarse o sustituirse por otro grupo químico.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, el término grupo saliente indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH modificado de manera reactiva, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

- 25 En la bibliografía se describen radicales de este tipo para la activación del grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas (por ejemplo en las obras de referencia, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Los ésteres activados se forman ventajosamente *in situ*, por ejemplo mediante adición de HOBt o N-hidroxisuccinimida.

- 30 Las siguientes abreviaturas se refieren a las abreviaturas usadas a continuación:

- AcNH<sub>2</sub> (acetamida), AcOH (ácido acético), 9-BBN (9-borabicyclo-3.3.1-nonano), BINAP (2,2'-bis(disfenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio), dba (dibencilidenacetona), tBu (terc-butilo), tBuOK (terc-butóxido de potasio), CDI (1,1'-carbonildiimidazol), COMU (hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxi)dimetilamino-morfolino-carbenio), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (diclorometano), DIAD (azodicarboxilato de diisobutilo), DIEA (di-isopropil-etilamina), DMA (dimetilacetamida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (N,N-dimetilformamida), EDC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), g (gramo), cHex (ciclohexano), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), h (hora), MHz (megahercios), MeOH (metanol), min (minuto), ml (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), EM (espectrometría de masas), MW (microondas), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), NBS (N-bromosuccinimida), PBS (solución salina tamponada con fosfato), PMB (para-metoxibencilo), TA (temperatura ambiente), SPA (ensayo de proximidad de centelleo), TBAF (fluoruro de tetra-butilamonio), TBTU (tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), PetEther (éter de petróleo), TBME (terc-butil metil éter), CCF (cromatografía de capa fina), TMS (trimetilsililo), TMSI (yoduro de trimetilsililo), UV (ultravioleta).

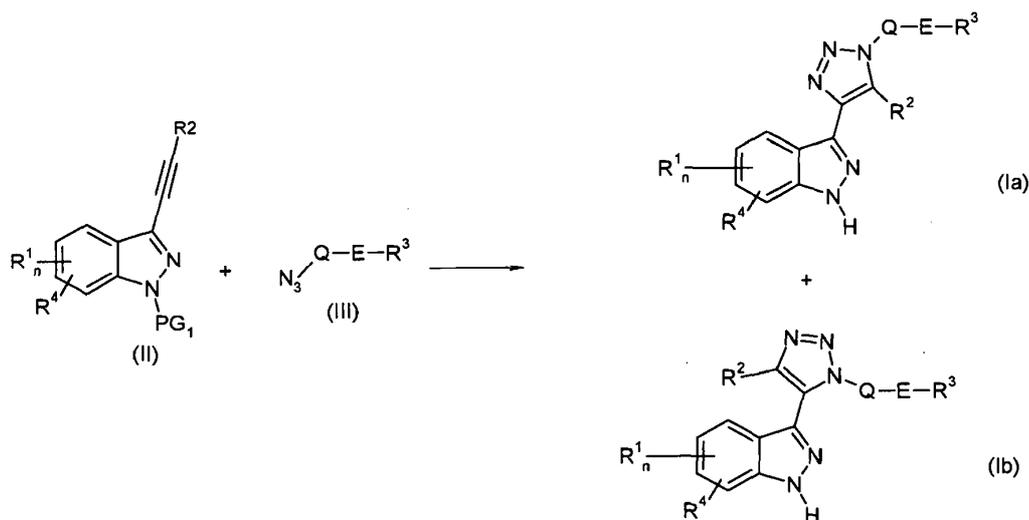
En general, los compuestos según la fórmula (I) y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si tales materiales de partida no están comercialmente disponibles, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales. En general, las rutas de síntesis para

cualquier compuesto individual de fórmula (I) y fórmulas relacionadas dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula, apreciando tales factores los expertos habituales en la técnica. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en el presente documento en los ejemplos pueden emplearse para preparar compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción representadas en los siguientes, tales como temperaturas, disolventes o co-reactivos, se facilitan únicamente como ejemplos y no son restrictivas. Se apreciará que cuando se facilitan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales a menos que se mencione lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones puede determinarlas el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización rutinarios. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

Dependiendo de la naturaleza de Q, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, n, m, q, pueden seleccionarse diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el procedimiento ilustrado en los siguientes esquemas, Q, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, n, m, q, son tal como se definieron anteriormente en la descripción a menos que se mencione lo contrario.

Generalmente, compuestos de triazolo-indazol de fórmula (I) y fórmulas (Ia) y (Ib) relacionadas, en las que Q, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, n, m, q se definen como anteriormente, pueden prepararse mediante cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino de fórmula general (II) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n son tal como se definieron anteriormente y PG<sub>1</sub> es H o un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitarse a, terc-butiloxicarbonilo, acetilo, tetrahidropirano, PMB y una azida de fórmula general (III), tal como se expone en el esquema 1 y en la que Q, E y R<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal cicloadición, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Esta reacción se realiza preferiblemente con sales de Cu(II) tales como sulfato de cobre pentahidratado o acetato de cobre en presencia de agente reductor tal como ascorbato de sodio o cobre metálico como sistema catalizador en una mezcla de terc-butanol, THF, dioxano o acetonitrilo, con agua. También puede usarse disolvente orgánico tal como THF, tolueno, DCM, acetonitrilo en presencia de una cantidad estequiométrica de sal de Cu(I) tal como CuI, Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, CuBr(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o CuIP(OEt)<sub>3</sub> o sales de Cu(II) y un exceso de una base tal como TEA, DIEA, 2,6-lutidina, piridina. La cicloadición puede llevarse a cabo a temperatura que aumenta desde TA hasta 150°C en condiciones térmicas o con MW en de 15 min a 72 h. En el caso en el que PG<sub>1</sub> es un grupo protector de nitrógeno, la cicloadición va seguida por una etapa de desprotección adecuada. Las condiciones adecuadas de la etapa de desprotección pueden ser, por ejemplo, una hidrólisis en condiciones ácidas usando por ejemplo ácido clorhídrico en dioxano, a temperatura ambiente o a una temperatura de desde 20°C hasta 100°C.

Esquema 1

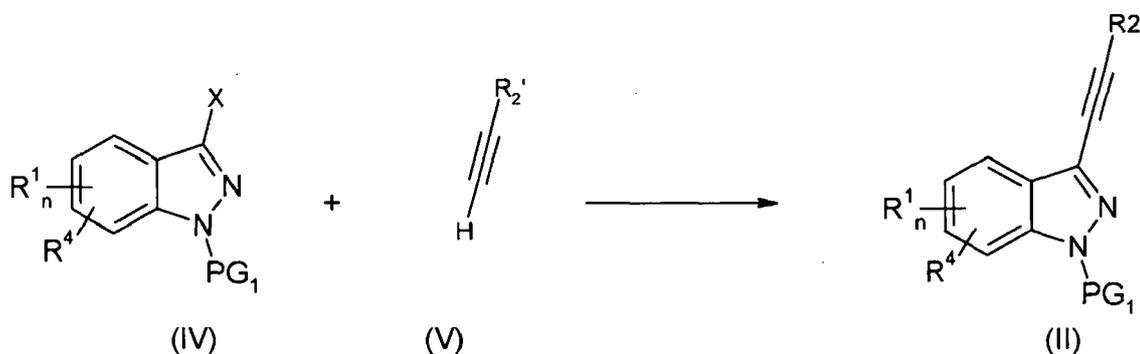


Estas condiciones son aplicables a cualquier compuesto de fórmula general (I).

Compuestos de alquino de fórmula general (II) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n, PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente pueden obtenerse mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (IV) en la que R<sup>1</sup>, n y PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente y X indica triflato o haluro, preferiblemente bromuro o yoduro, con un compuesto de fórmula (V) en la que R<sup>2</sup> es un grupo protector tal como, pero sin limitarse a, Me<sub>3</sub>Si, o R<sup>2</sup> cuando R<sup>2</sup> se define como anteriormente pero preferiblemente no es H, tal como se expone en el esquema 2. A continuación en los ejemplos

se facilitan protocolos generales para tal acoplamiento, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para realizar tal acoplamiento. Esta reacción se realiza preferiblemente con un catalizador apropiado tal como, pero sin limitarse a, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (II), Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o Pd/C en presencia o ausencia de un ligando adicional, tal como, pero sin limitarse a, P(tBu)<sub>3</sub>, P(oTol)<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, BINAP. La reacción también puede realizarse en presencia de una sal de cobre adecuada tal como, pero sin limitarse a, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I) o cloruro de cobre (I). La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de bases tales como TEA, DIEA, NMM, piperidina, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, fosfato de sodio, en presencia o ausencia de un disolvente adecuado tal como THF, ACN, DMF o acetona. Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente 70°C, durante algunas horas, tal como de una hora a 24 h. Para una lista de condiciones descritas para el acoplamiento de un aril-alquino con un triflato o haluro de arilo o heteroarilo, véase también Chem. Rev. 2007, 107, 874-892.

Esquema 2



15 El método para preparar compuestos de alquino de fórmula (II) seleccionados a continuación:

3-etinil-1H-indazol

3-etinil-5-metil-1H-indazol

4-(3-etinil-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

3-etinil-5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

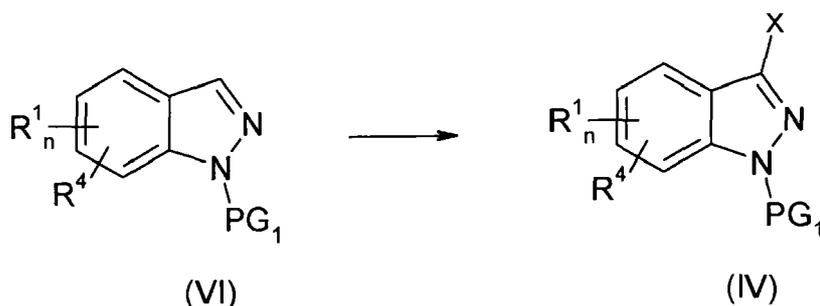
20 3-etinil-5-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

5-bromo-3-etinil-1H-indazol

se describe más particularmente en los ejemplos.

25 Pueden obtenerse compuestos de fórmula general (IV) mediante condiciones de halogenación convencionales cuando X es I, Cl, Br mediante tratamiento de indazol (VI) en el que R<sup>1</sup>, n y PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente con X<sub>2</sub> o NBX en un disolvente tal como DCM, DMF, acetonitrilo, THF o AcOH a temperaturas que aumentan desde 0°C hasta 100°C durante de 1 h a 48 h tal como se expone en el esquema 3.

Esquema 3

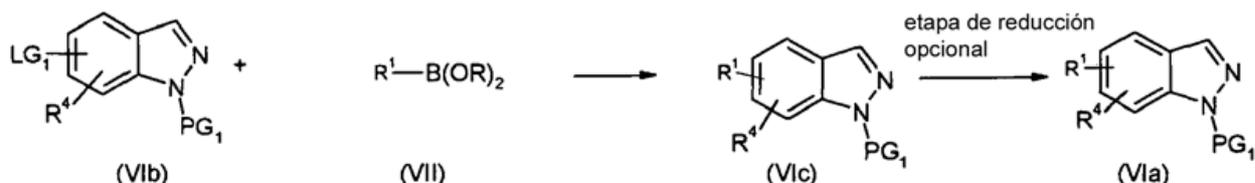


Los compuestos de fórmula general (VI) en la que  $R^1$ ,  $n$  y  $PG_1$  son tal como se definieron anteriormente están comercialmente disponibles o pueden obtenerse siguiendo procedimientos de formación de indazol convencionales descritos en la bibliografía (por ejemplo Synthesis, 1972, 375; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 1153-1156; Bioorg. Med. Chem., 2008, 16, 1966-1982).

- 5 Pueden convertirse indazoles de fórmula (VI) y fórmulas relacionadas, en las que  $R^1$ ,  $n$  y  $PG_1$  son tal como se definieron anteriormente, en indazoles alternativos de fórmula (VI) y fórmulas relacionadas en las que  $R^1$ ,  $n$  y  $PG_1$  son tal como se definieron anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por los expertos en la técnica.

10 Compuestos de indazol de fórmula general (VIa) en la que  $R^1$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_6$ , alqueniilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , Cyc, Het<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_q$ Het<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_q$ O-Het<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_q$ O-Ar<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_q$ Ar<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_q$ Cyc,  $-(CH_2)_q$ NH- $(CH_2)_q$ -Het<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_q$ NH- $(CH_2)_q$ -Ar<sup>1</sup>, en el que NH-alquilo  $C_1-C_6$ , O-alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueniilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de O-alquilo  $C_1-C_3$ , OH, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  $R^4$  es tal como se definió anteriormente y  $PG_1$  es tal como se definió anteriormente, pueden prepararse mediante reacción de acoplamiento entre compuestos de indazol de fórmula general (VIb) en la que LG<sub>1</sub> es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o un éster de sulfonato tal como triflato, y derivados de éster o ácido borónico de fórmula (VII) en la que R es H o un grupo alquilo y  $R^1$  es tal como se definió anteriormente, para dar compuestos de indazol de fórmula general (VIc) en la que  $R^1$  y  $PG_1$  son tal como se definieron anteriormente, seguido, o no seguido, por una reducción del doble enlace resultante tal como se expone en el esquema 4. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal acoplamiento, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para realizar tal acoplamiento. En un procedimiento típico, se calientan indazol (VIb) y éster o ácido borónico (VII) en un disolvente adecuado, tal como THF, tolueno o dioxano, en presencia o ausencia de agua como codisolvente, en presencia de una base, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsF, y con un catalizador apropiado tal como, pero sin limitarse a, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II), Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o Pd/C en presencia o ausencia de un ligando adicional, tal como, pero sin limitarse a, P(tBu)<sub>3</sub>, P(oTol)<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, BINAP. Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 150°C, preferiblemente a aproximadamente 120°C, durante de algunos minutos a algunas horas, posiblemente con irradiación de microondas. La etapa de reducción se realiza habitualmente bajo presión de hidrógeno, entre 1 y 60 bar, a una temperatura que oscila entre TA y 80°C en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd/C, Pt<sub>2</sub>O o Ra-Ni. Pueden usarse otras fuentes de hidrógeno tales como formiato de amonio.  $R^1$  en la fórmula (VII) y (VIc) puede ser precursores de síntesis de  $R^1$  en la fórmula (VIa).

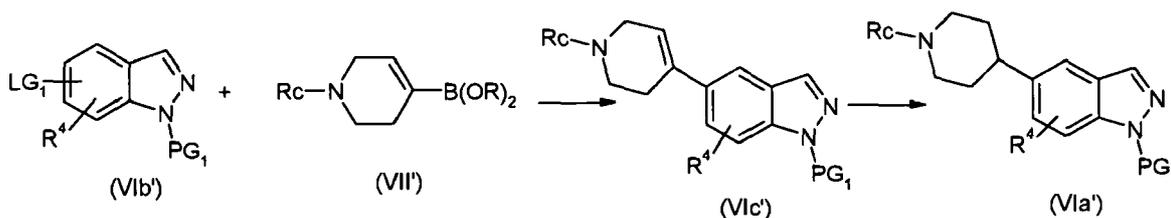
Esquema 4



35 Las condiciones mencionadas anteriormente son aplicables por ejemplo en la reacción del esquema 4a en el que compuestos de indazol de fórmula general (VIa') en la que  $R^c$  es H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$  y  $PG_1$  es tal como se definió anteriormente pueden prepararse mediante reacción de acoplamiento entre compuestos de indazol de fórmula general (VIb') en la que LG<sub>1</sub> es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o un éster de sulfonato tal como triflato, y derivados de éster o ácido borónico de fórmula (VII') en la que R es H o un grupo alquilo y  $R^c$  es tal como se definió anteriormente.

40

Esquema 4a



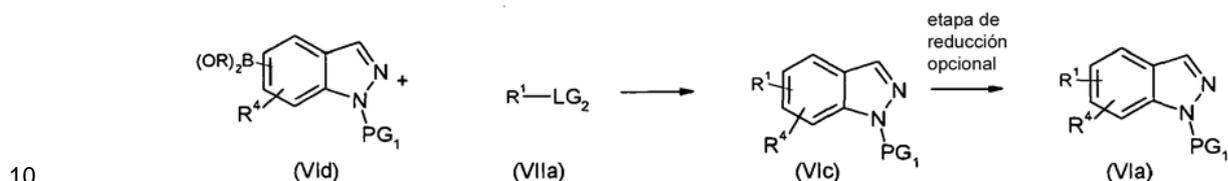
El método para preparar indazoles derivados de fórmula (VIa) seleccionados a continuación:

4-(1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

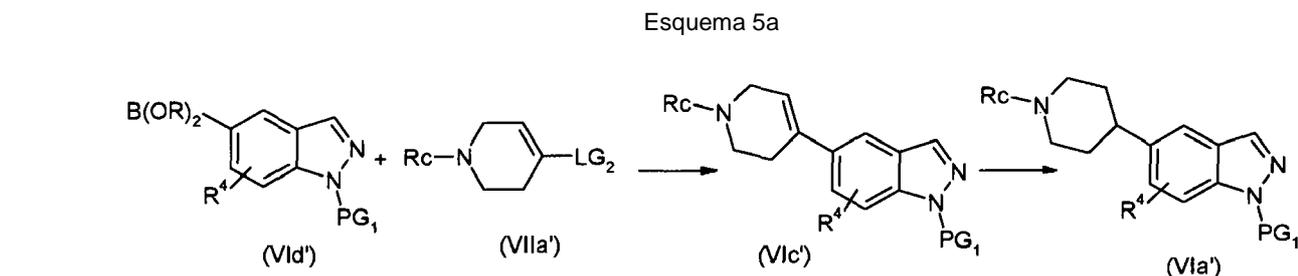
se describe más particularmente en los ejemplos.

Alternativamente, compuestos de indazol de fórmula general (VIa) en la que  $R^1$ ,  $R^4$ , y  $PG_1$  son tal como se definieron anteriormente pueden prepararse mediante reacción de acoplamiento entre un compuesto de indazol de fórmula general (VIc) en la que R es H o un grupo alquilo y  $PG_1$  es tal como se definió anteriormente y compuesto de fórmula general (VIIa) en la que  $R^1$  es tal como se definió anteriormente y  $LG_2$  es éster de sulfonato tal como triflato, seguido, o no seguido, por una reducción del doble enlace resultante tal como se expone en el esquema 5. Los protocolos generales que pueden usarse para tal transformación son los mismos que los descritos anteriormente.

Esquema 5



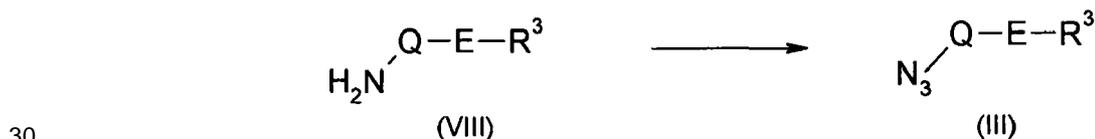
Las condiciones mencionadas anteriormente son aplicables por ejemplo en la reacción del esquema 5a en el que compuestos de indazol de fórmula general (VIa') en la que  $R^c$  es H, alquilo, amida, sulfonamida y  $PG_1$  es tal como se definió anteriormente pueden prepararse mediante reacción de acoplamiento entre un compuesto de indazol de fórmula general (VIc') en la que R es H o un grupo alquilo y  $PG_1$  es tal como se definió anteriormente y compuesto de fórmula general (VIIa') en la que  $R^c$  es tal como se definió anteriormente y  $LG_2$  es éster de sulfonato tal como triflato.



20

Compuestos de azida de fórmula general (III) en la que Q, E y  $R^3$  son tal como se definieron anteriormente pueden prepararse a partir de aminas de fórmula general (VIII) en la que Q, E y  $R^3$  son tal como se definieron anteriormente tal como se expone en el esquema 6. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tales reacciones, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Como ejemplo, puede usarse un procedimiento de dos etapas en el que en primer lugar se tratan aminas (VIII) con nitrito de sodio en un ácido fuerte tal como, pero sin limitarse a, AcOH, TFA o  $H_2SO_4$  seguido por  $NaN_3$  en agua a temperatura que aumenta desde  $0^\circ C$  hasta TA. También puede usarse un procedimiento de una sola etapa usando nitrito de terc-butilo y TMS-azida en un disolvente tal como EtOAc a TA durante de 1 h a 12 h para tal transformación. Para una lista de condiciones descritas para la formación de azidas véase también *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 5188-5244.

Esquema 6

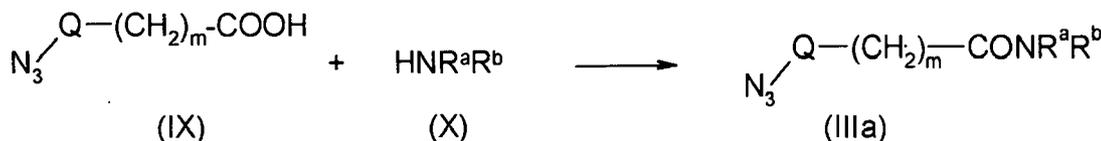


35

Alternativamente, compuestos de fórmula general (IIIa) en la que Q, m,  $R^a$ ,  $R^b$  son tal como se definieron anteriormente pueden prepararse mediante acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (IX) en la que Q y m son tal como se definieron anteriormente con una amina de fórmula general (X) en la que  $R^a$ ,  $R^b$  son tal como se definieron anteriormente tal como se expone en el esquema 7. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal acoplamiento, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Pueden usarse agentes de acoplamiento convencionales, tales como TBTU, COMU, EDC o cloroformiato de isobutilo en presencia o no de una base tal como DIEA, TEA o NMM en un disolvente adecuado tal como DMF,

5 acetonitrilo, THF o DCM a una temperatura que aumenta desde aproximadamente 0°C hasta 50°C, preferiblemente a 0°C durante un tiempo de 30 minutos a algunas horas. Alternativamente, puede acoplarse un derivado de ácido carboxílico (tal como cloruro de acilo) con la amina (X), usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, en presencia de una base tal como piridina o DIEA en un disolvente adecuado tal como tolueno, DCM, THF o DMF, a una temperatura que aumenta desde aproximadamente 0°C hasta TA, preferiblemente a TA, durante algunas horas.

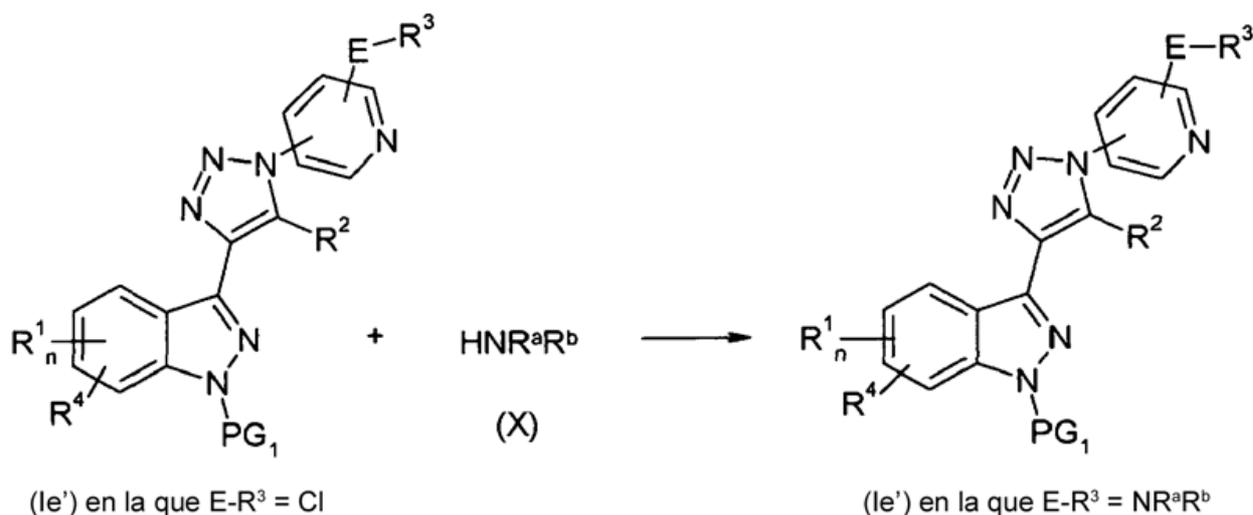
Esquema 7



10 Compuestos de triazolo-indazol de fórmula (I) y fórmulas relacionadas, en las que Q, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, n, m, q son tal como se definieron anteriormente, pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en las que Q, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, n, m, q son tal como se definieron anteriormente, empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por los expertos en la técnica.

15 Compuestos de piridina de fórmula general (Ie') en la que el grupo ER<sup>3</sup> indica NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y en la que R<sup>1</sup>, n, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> son tal como se definieron anteriormente y PG<sub>1</sub> es H o un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitarse a, terc-butiloxicarbonilo, acetilo, tetrahidropirano, PMB pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de cloropiridina de fórmula general (Ie') en la que R<sup>1</sup>, n, R<sup>2</sup> y PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente, y en la que el grupo ER<sup>3</sup> indica Cl, y una amina de fórmula general (X) en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son tal como se definieron anteriormente tal como se expone en el esquema 8. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal reacción, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Esta reacción se realiza preferiblemente a temperatura que aumenta desde TA hasta 250°C en presencia o no de una base tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA o DIEA y en un disolvente tal como DMF, DMSO, THF o la amina HNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

Esquema 8



El método para preparar derivados de piridina de fórmula (e') seleccionados a continuación:

25 3-[1-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol

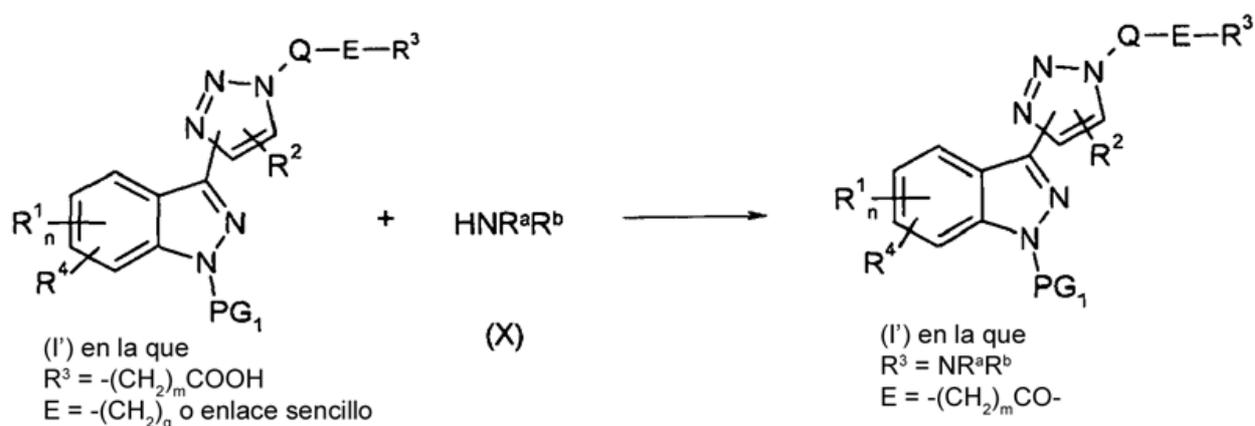
se describe más particularmente en los ejemplos.

30 Compuestos de amida de fórmula general (I') en la que R<sup>3</sup> indica NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y E indica -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Q, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, m, n son tal como se definieron anteriormente, y PG<sub>1</sub> es H o un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitarse a, terc-butiloxicarbonilo, acetilo, tetrahidropirano, PMB, pueden prepararse mediante acoplamiento de un compuesto de ácido carboxílico de fórmula general (I') en la que R<sup>3</sup> indica -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH y E indica -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> o un enlace sencillo, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, Q, m, n, q y PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente y una amina de fórmula general (X) en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son tal como se definieron anteriormente tal como se expone en el esquema 9. A

continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal reacción, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Puede usarse agente de acoplamiento convencional, tal como TBTU, COMU, EDC o cloruro de isobutilo en presencia o no de una base tal como DIEA, TEA o NMM en un disolvente adecuado tal como DMF, acetonitrilo, THF o DCM a una temperatura que aumenta desde aproximadamente 0°C hasta 50°C, preferiblemente a 0°C durante un tiempo de 30 minutos a algunas horas. Alternativamente, puede acoplarse un derivado de ácido carboxílico (tal como cloruro de acilo) con la amina HNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, en presencia de una base tal como piridina o DIEA en un disolvente adecuado tal como tolueno, DCM, THF o DMF, a una temperatura que aumenta desde aproximadamente 0°C hasta TA, preferiblemente a TA, durante algunas horas.

10

Esquema 9



El método para preparar derivados de amida de fórmula (I') seleccionados a continuación:

- 3-{1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 3-{1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 15 3-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-N,N-dimetilpropanamida
- 3-{1-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 3-{1-[4-(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 3-(1-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol
- 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxi-N,N-dimetilbenzamida
- 20 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}pirrolidin-3-ol
- 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina
- (1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-4-il)metanol
- 1-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina
- 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-ol
- 25 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida
- 3-{1-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 3-(1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol
- 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-4-ol

## ES 2 592 713 T3

- 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}-N,N-dimetilpiperidin-4-amina
- 3-[1-(4-[[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol
- 3-[1-(4-[[3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol
- 1-[[1-(4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)piperidin-3-il]metil]pirrolidin-2-ona
- 5 2-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}-8-metil-2,8-diazaespiro[5.5]undecano
- 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]benzamida
- 3-{1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 3-(1-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol
- 3-{1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 10 3-{1-[3-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 3-{1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol
- 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]benzamida
- 1-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina
- 2-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-2-il)-N,N-dimetiletanamina
- 15 (3R)-1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-ol
- (3S)-1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-ol
- 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida
- ((2S)-1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}pirrolidin-2-il)metanol
- (1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-2-il)metanol
- 20 N-ciclohexil-N-(2-hidroxietyl)-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida
- 3-[1-(4-[[2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol
- 3-(1-{4-[[4-metoxipiperidin-1-il]carbonil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol
- 6-metil-2-[[3-(1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol-5-il]metil]piridazin-3(2H)-ona
- 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(2-morfolin-4-iletel)-1H-pirazol-4-il]benzamida
- 25 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida
- 3-[1-(4-[[3-(2-metoxietil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol
- 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}azetidid-3-ol
- 3-{1-[4-[[3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-1-il]carbonil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol
- 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida
- 30 2-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-2-il)etanol
- 3-[1-(4-[[3-(metoximetil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol

N-(2-hidroxi-butil)-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida

3-(1-{4-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol

4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida

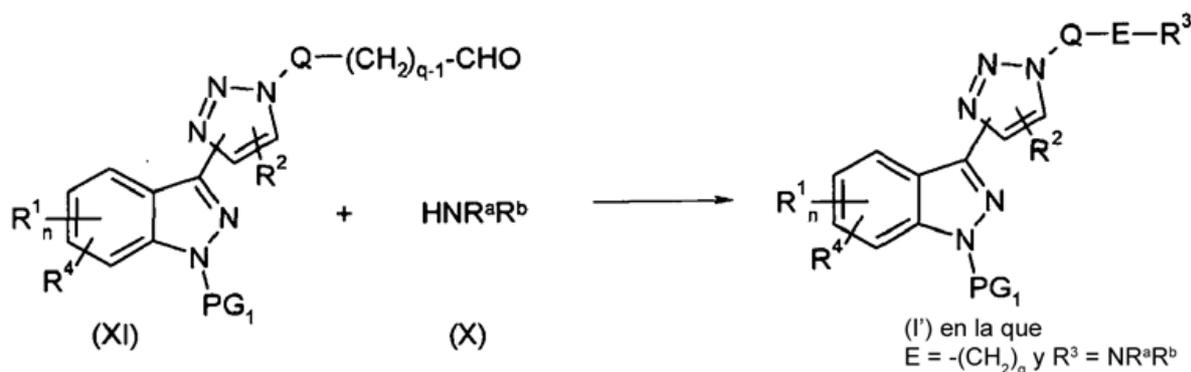
3-[1-(4-{[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol

5 3-(1-{4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol

se describe más particularmente en los ejemplos.

Compuestos de fórmula general (I') en la que E indica  $-(CH_2)_q$ ,  $R^3$  es  $NR^aR^b$ , y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , Q, q,  $R^a$ ,  $R^b$ , n son tal como se definieron anteriormente y  $PG_1$  es H o un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitarse a, terc-butiloxycarbonilo, acetilo, tetrahidropirano, PMB, pueden prepararse mediante aminación reductora entre un compuesto de aldehído de fórmula general (XI) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , Q, q, m y  $PG_1$  son tal como se definieron anteriormente y una amina de fórmula general (X) en la que  $R^a$  y  $R^b$  son tal como se definieron anteriormente tal como se expone en el esquema 10. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal reacción, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Pueden usarse agentes reductores convencionales tales como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en disolventes adecuados tales como DCM, 1,2-dicloroetano a temperatura que aumenta desde TA hasta 70°C durante algunas horas, tal como de una hora a 24 horas.

Esquema 10



El método para preparar derivados de amina de fórmula (I') seleccionados a continuación:

20 5-metil-3-{1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

5-metil-3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

N-metil-1-{4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina

5-metil-3-(1-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol

N,N-dimetil-1-{4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina

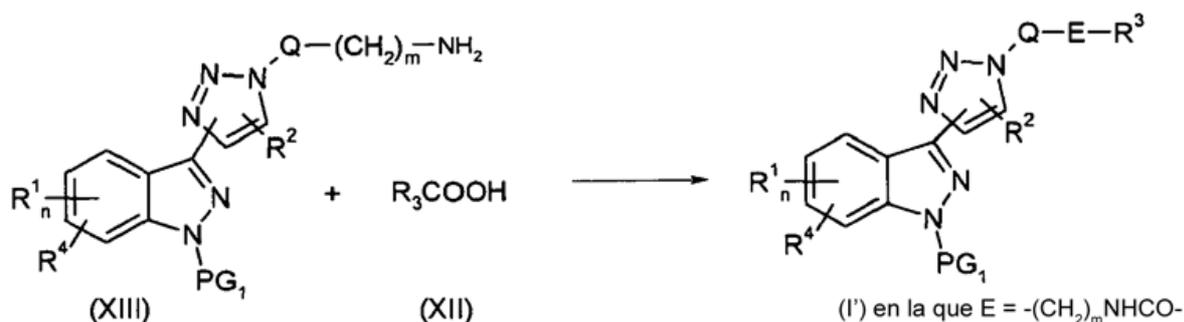
25 5-metil-3-{1-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

se describe más particularmente en los ejemplos.

Compuestos de amida de fórmula general (I') en la que E indica  $-(CH_2)_mCO-$ , y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m, n son tal como se definieron anteriormente y  $PG_1$  es H o un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitarse a, terc-butiloxycarbonilo, acetilo, tetrahidropirano, PMB, pueden prepararse mediante acoplamiento de un compuesto de amina de fórmula general (XIII) en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , Q, m, n y  $PG_1$  son tal como se definieron anteriormente y un ácido de fórmula general (XII) en la que  $R^3$  es tal como se definió anteriormente tal como se expone en el esquema 11. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal reacción, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Puede usarse agente de acoplamiento convencional, tal

- como TBTU, COMU, EDC o cloroformiato de isobutilo en presencia o no de una base tal como DIEA, TEA o NMM en un disolvente adecuado tal como DMF, acetonitrilo o THF o DCM a una temperatura que aumenta desde aproximadamente 0°C hasta 50°C, preferiblemente a 0°C durante un tiempo de 30 minutos a algunas horas. Alternativamente, puede acoplarse un derivado de ácido carboxílico (tal como cloruro de acilo, R<sup>3</sup>COCl) con la amina (XIII), usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, en presencia de una base tal como piridina o DIEA en un disolvente adecuado tal como tolueno, DCM, THF o DMF, a una temperatura que aumenta desde aproximadamente 0°C hasta TA, preferiblemente a TA, durante algunas horas.

Esquema 11



- 10 El método para preparar derivados de amida de fórmula (I') seleccionados a continuación:

N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}ciclopentanocarboxamida

N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}acetamida

N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}isonicotinamida

N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}-2-morfolin-4-ilacetamida

- 15 N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

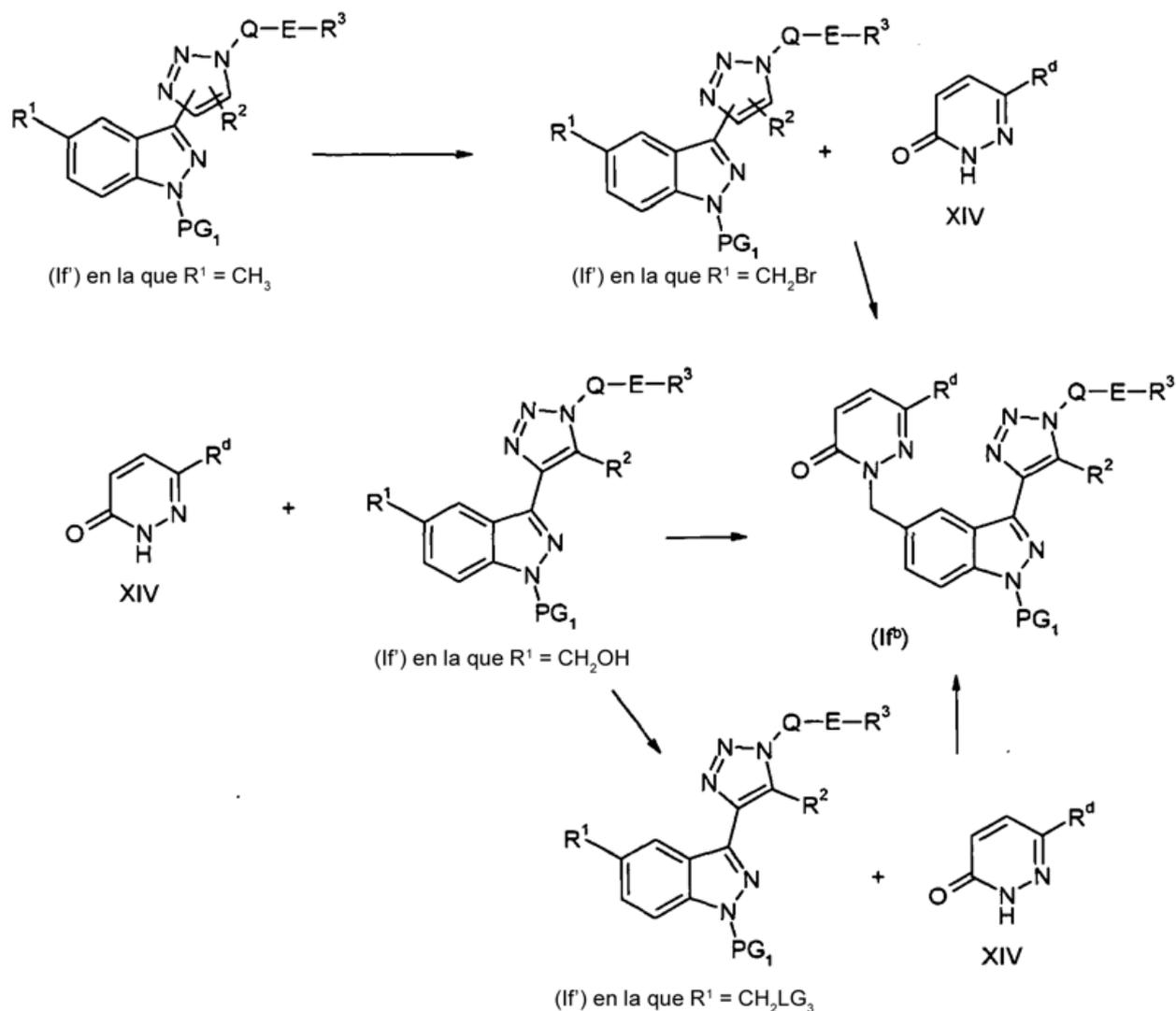
se describe más particularmente en los ejemplos.

- Compuestos de piridazinona de fórmula general (If<sup>b</sup>) en la que Q, E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente, PG<sub>1</sub> es H o un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitarse a, terc-butiloxycarbonilo, acetilo, tetrahidropirano, PMB y R<sup>d</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Ar<sup>1</sup>, o Het<sup>1</sup>, pueden prepararse siguiendo la ruta de síntesis expuesta en el esquema 12. Una ruta de síntesis preferida implica la reacción de un compuesto de alcohol de fórmula general (If<sup>c</sup>) en la que R<sup>1</sup> indica CH<sub>2</sub>OH y Q, E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente con un compuesto de piridazinona de fórmula general (XIV) en la que R<sup>d</sup> es tal como se definió anteriormente en condiciones de reacción de Mitsunobu. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal reacción, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente tal como DCM, THF, DMF a una temperatura que aumenta desde 0°C hasta 50°C, preferiblemente a TA en presencia de una fosfina, tal como, pero sin limitarse a, trifenilfosfina, y un azadicarboxilato, tal como, pero sin limitarse a, azadicarboxilato de diisopropilo. Una segunda ruta de síntesis preferida implica la reacción de compuesto de fórmula general (If<sup>c</sup>) en la que R<sup>1</sup> indica CH<sub>2</sub>Hal, preferiblemente CH<sub>2</sub>Br, y Q, E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente o (If<sup>c</sup>) en la que R<sup>1</sup> indica CH<sub>2</sub>LG<sub>3</sub> y Q, E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente y LG<sub>3</sub> es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, o un éster de sulfonato tal como mesilato con una piridazinona (XIV) en la que R<sup>d</sup> es tal como se definió anteriormente. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal reacción, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, NaH, terc-BuOK, NaOEt, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente tal como THF, ACN, DMF, EtOH a una temperatura que aumenta desde TA hasta 80°C. El producto intermedio de fórmula general (If<sup>c</sup>) en la que R<sup>1</sup> indica CH<sub>2</sub>Br puede obtenerse mediante bromación de compuesto de metilo de fórmula general (If<sup>c</sup>) en la que R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub> y en la que Q, E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, en presencia de una fuente adecuada de bromo tal como NBS o Br<sub>2</sub>, un iniciador de radicales tal como AIBN, peróxido de benzoílo, o luz en un disolvente adecuado tal como CCl<sub>4</sub>, HCCl<sub>3</sub>, ACN a una temperatura que aumenta desde aproximadamente TA hasta 120°C durante algunas horas. Se describe una condición preferida para esta transformación en Synlett, (2005), 18, 2837-2842 y usa NBS en presencia de ZrCl<sub>4</sub> en DCM. El producto intermedio de fórmula general (If<sup>c</sup>) en la que R<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>LG<sub>3</sub> puede obtenerse mediante sulfonilación o halogenación usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las condiciones convencionales para la

sulfonilación usan cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base tal como TEA, DIEA o piridina en un disolvente tal como DCM o THF a una temperatura que aumenta desde 0°C hasta 50°C, preferiblemente a TA. La condición convencional para la halogenación usa SOCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub> en un disolvente tal como DCM a una temperatura que aumenta desde 0°C hasta 60°C, preferiblemente a TA durante algunas horas.

5

Esquema 12



El método anterior también es adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en las que R<sup>1</sup> está unido en otra posición del anillo de indazol, por ejemplo las posiciones 4, 6 ó 7.

El método para preparar derivados de amida de fórmula (If<sup>b</sup>) seleccionados a continuación:

10 6-(3,5-difluorofenil)-2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona

2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona

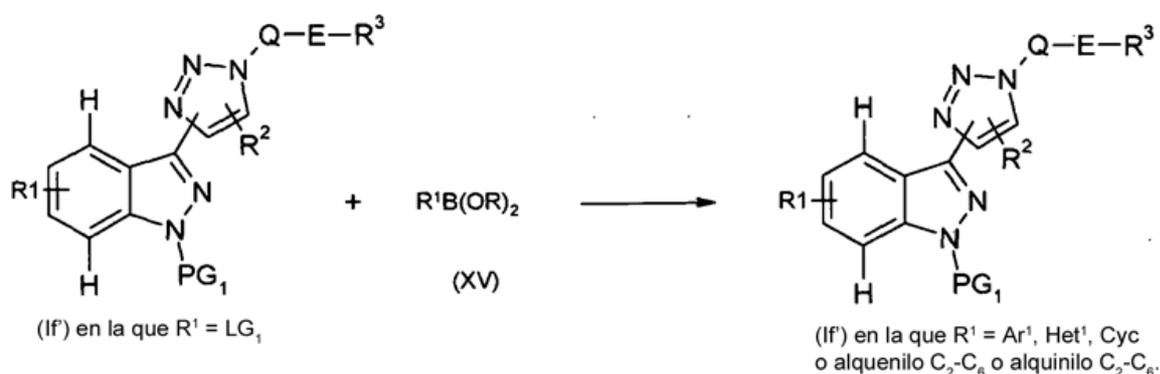
2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

6-metil-2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona

15 se describe más particularmente en los ejemplos.

Indazoles de fórmula (If') en la que R<sup>1</sup> es un Ar<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o Cyc y PG<sub>1</sub> es tal como se definió anteriormente pueden prepararse mediante reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyura entre un indazol de fórmula (If'), en la que LG<sub>1</sub> es Cl, Br, I o un éster de sulfonato tal como triflato, y un éster o ácido borónico de fórmula (XV) en la que R<sup>1</sup> es tal como se definió anteriormente y R es H o un grupo alquilo (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. y Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577) tal como se expone en el esquema 13. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal acoplamiento, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para realizar tal acoplamiento. En un procedimiento típico, se calientan indazol (If') en el que R<sup>1</sup> es LG<sub>1</sub> y éster o ácido borónico (XV) en un disolvente adecuado, tal como THF, tolueno o dioxano, en presencia o ausencia de agua como codisolvente, en presencia de una base, tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsF, y con un catalizador apropiado tal como, pero sin limitarse a, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio (II), Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(Cl)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o Pd/C en presencia o ausencia de un ligando adicional, tal como, pero sin limitarse a, P(tBu)<sub>3</sub>, P(oTol)<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, BINAP. Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 150°C, preferiblemente a aproximadamente 120°C, durante de algunos minutos a algunas horas, posiblemente con irradiación de microondas.

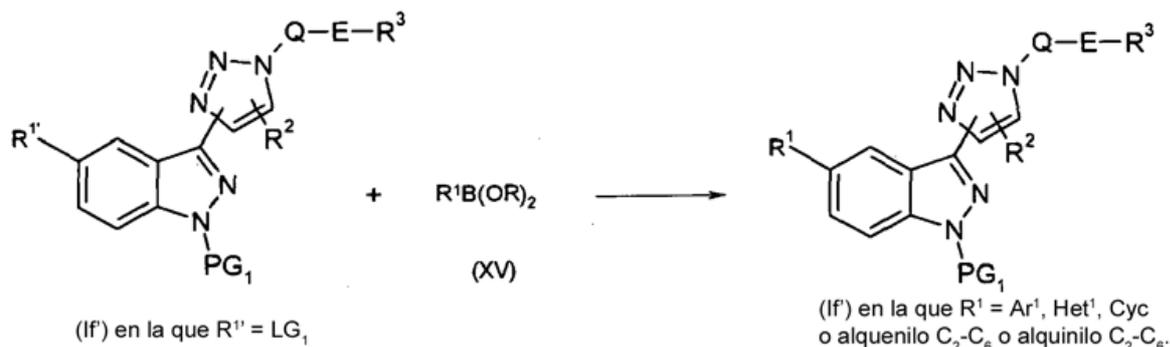
Esquema 13



Las condiciones descritas anteriormente son aplicables a la reacción del esquema 13a en el que R<sup>1</sup>, PG<sub>1</sub>, R<sup>2</sup>, Q, E, R<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente.

20

Esquema 13a



El método anterior también es adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en las que R<sup>1</sup> está unido en otra posición del anillo de indazol, por ejemplo las posiciones 4, 6 ó 7.

El método para preparar amida derivados de fórmula (If') seleccionados a continuación:

25 5-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

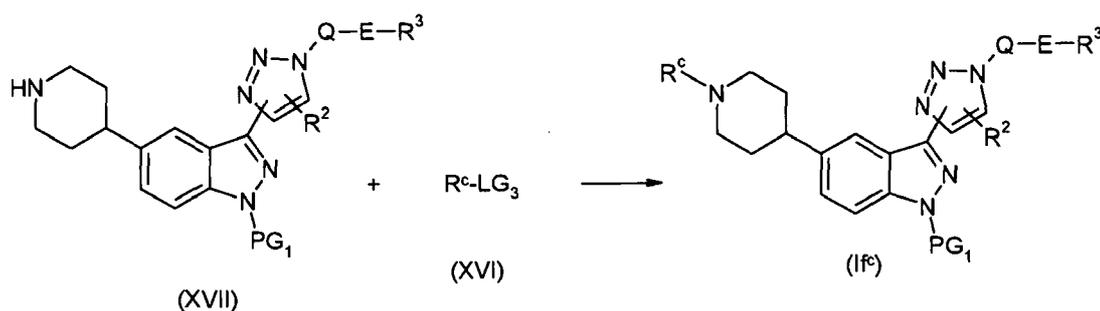
5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

se describe más particularmente en los ejemplos.

Indazoles de fórmula (If<sup>c</sup>) en la que Q, E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente y R<sup>c</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula general (XVII) en la que Q, E, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y PG<sub>1</sub> son tal como se definieron anteriormente con un compuesto de fórmula general (XVI) en la que R<sup>c</sup> es tal como se describió anteriormente y LG<sub>3</sub> es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, o un éster de sulfonato tal como mesilato tal como se expone en el esquema 14. A continuación en los ejemplos se facilitan protocolos generales para tal reacción, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Esta reacción se realiza preferiblemente en un disolvente tal como DCM, THF, DMF, ACN en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en presencia o no de KI o NaI a una temperatura que aumenta desde 0°C hasta 100°C, posiblemente con irradiación de microondas.

Esquema 14



El método anterior también es adecuado para la preparación de compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en las que R<sup>1</sup> está unido en otra posición del anillo de indazol, por ejemplo las posiciones 4, 6 ó 7.

El método para preparar indazoles derivados de fórmula (If<sup>c</sup>) seleccionados a continuación:

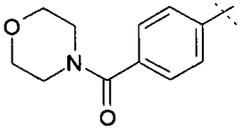
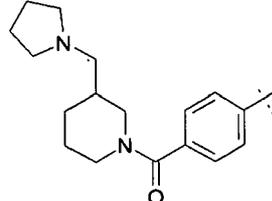
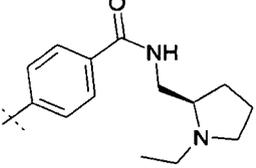
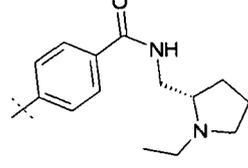
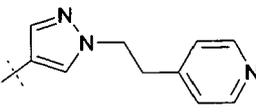
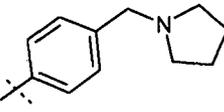
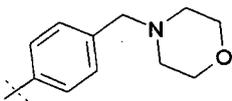
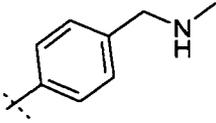
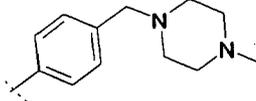
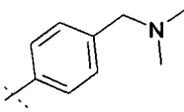
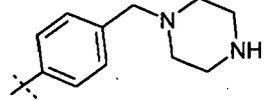
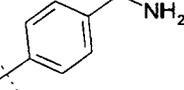
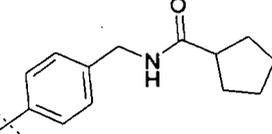
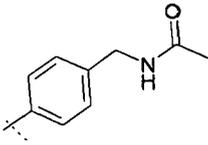
5-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

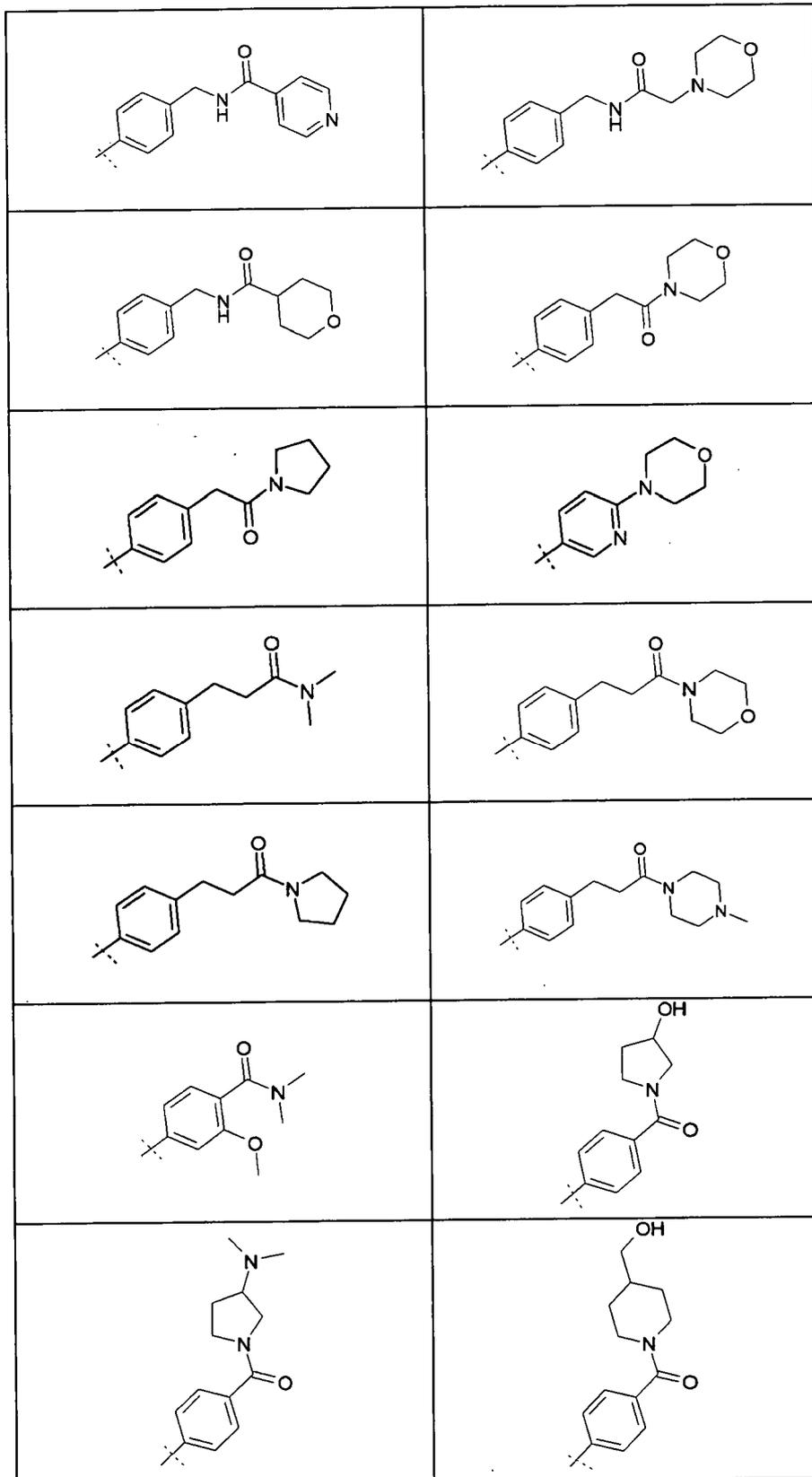
5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

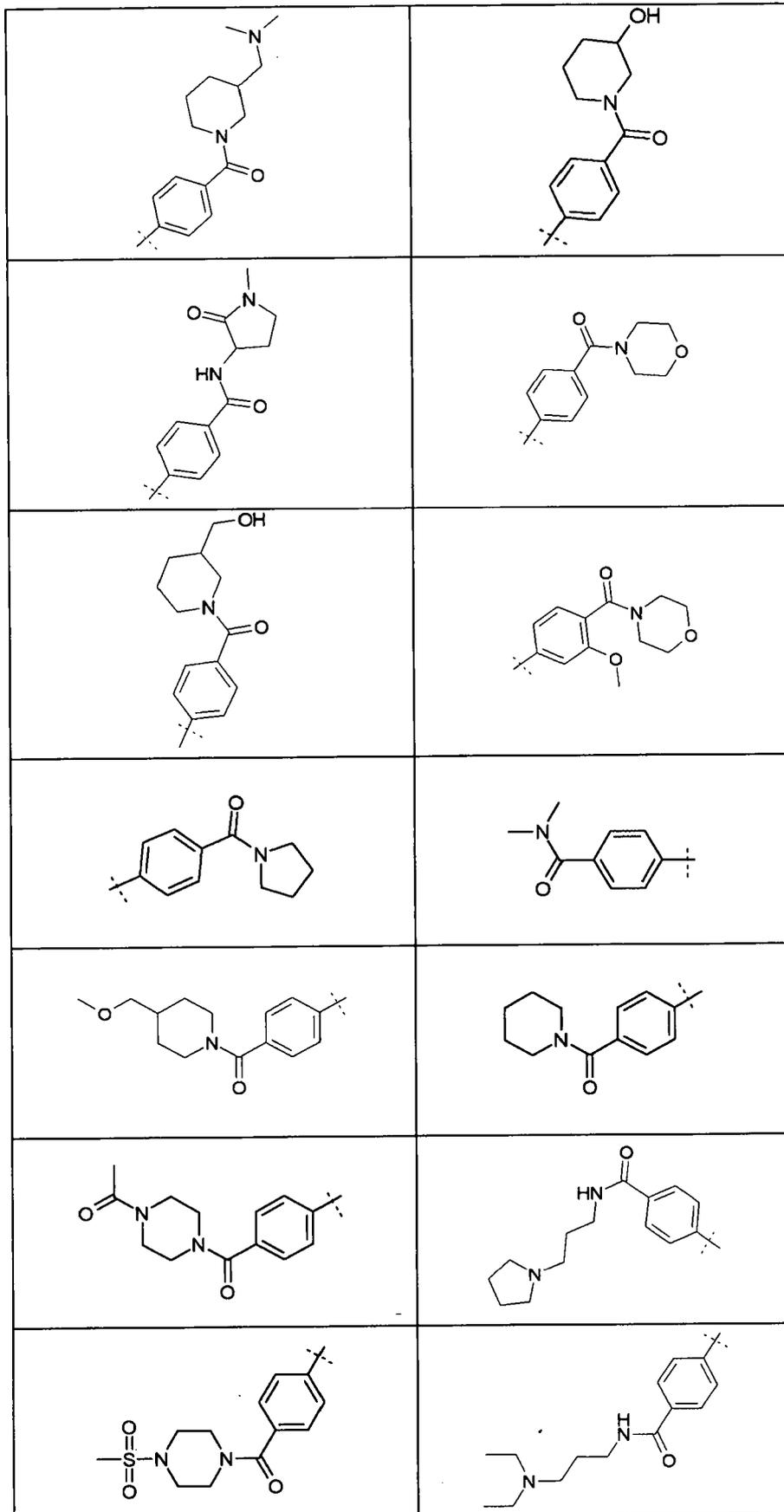
Según un procedimiento general adicional, pueden convertirse compuestos de fórmula I en compuestos alternativos de fórmula I, empleando técnicas de interconversión adecuadas tal como se describe a continuación en el presente documento en los ejemplos.

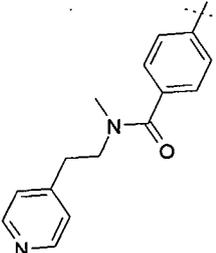
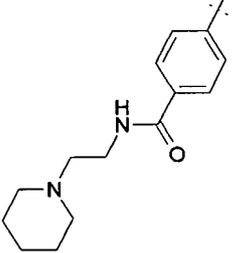
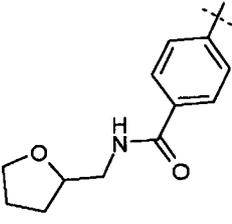
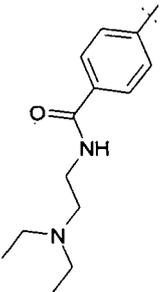
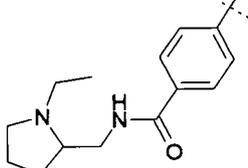
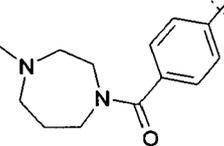
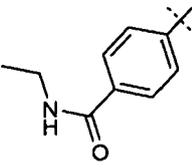
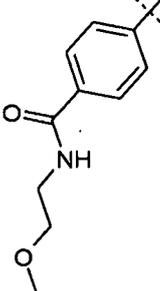
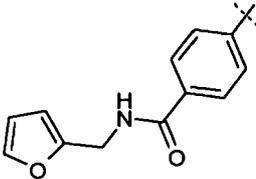
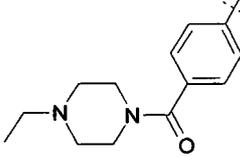
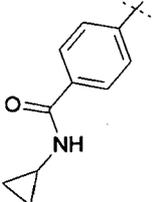
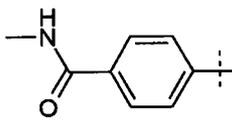
Si los métodos de síntesis generales expuestos anteriormente no son aplicables para obtener compuestos según la fórmula I y/o productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula I, deben usarse métodos de preparación adecuados conocidos por un experto en la técnica. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula I dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; apreciando de nuevo tales factores los expertos habituales en la técnica. Para todos los métodos de protección, desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, 1991.

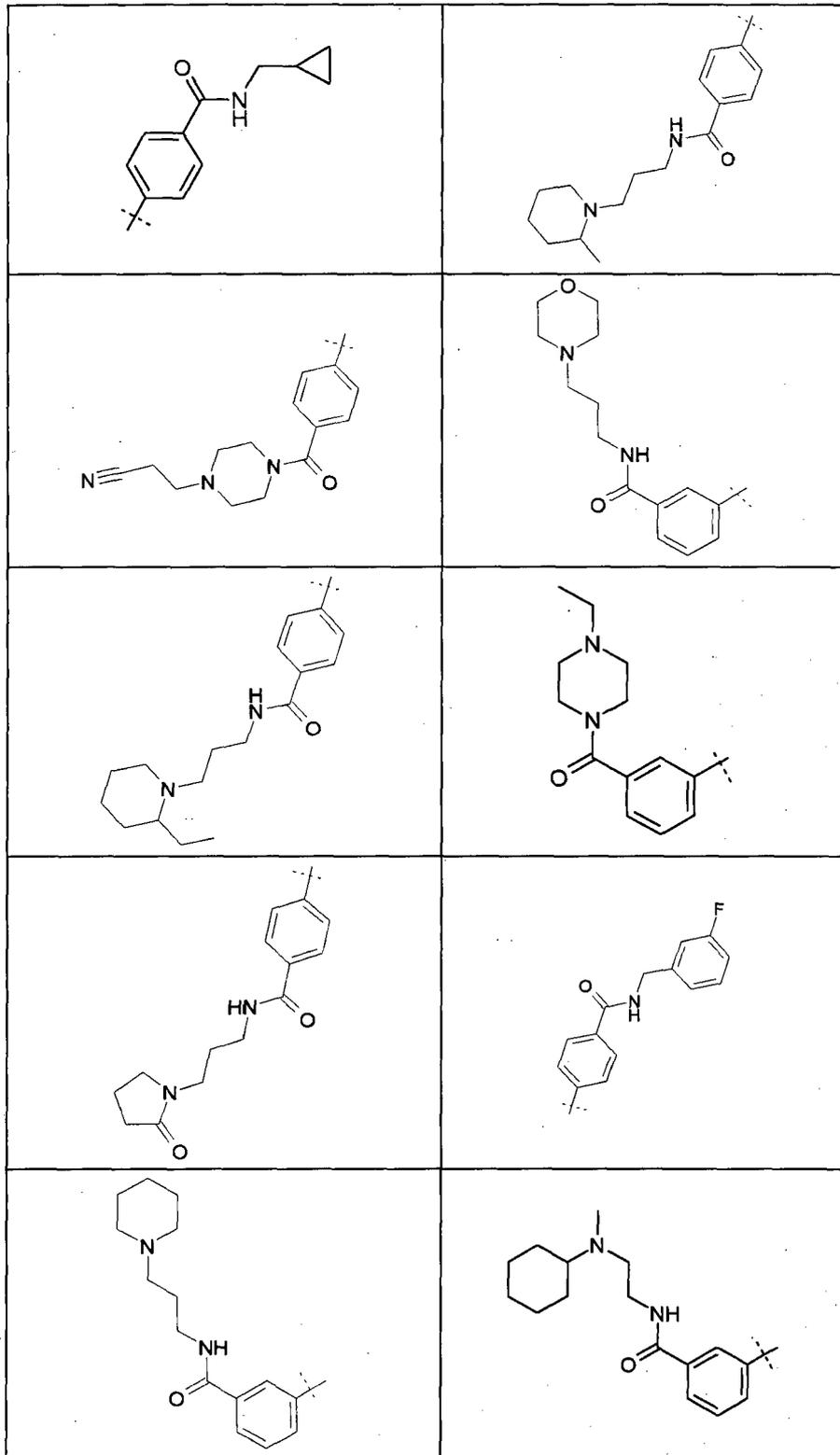
El grupo Q-E-R<sup>3</sup> en la fórmula (I) y fórmulas relacionadas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) indica preferiblemente uno de los siguientes grupos:

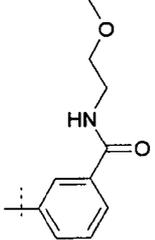
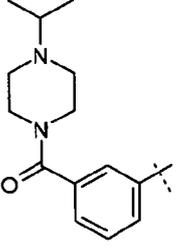
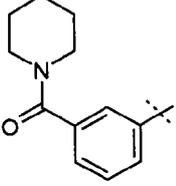
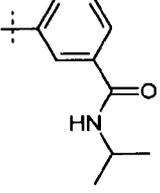
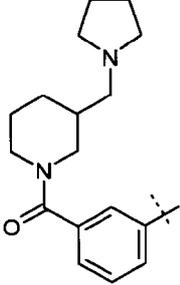
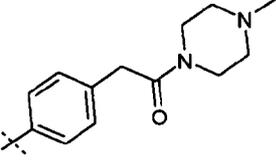
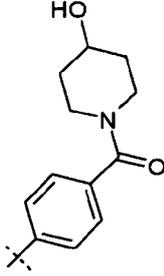
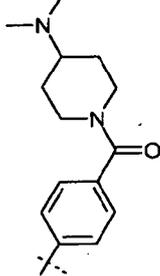
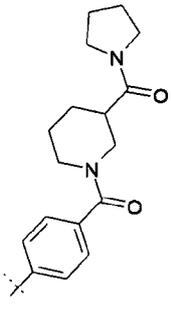
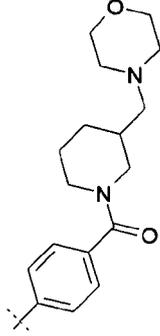
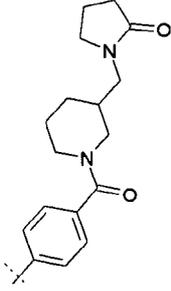
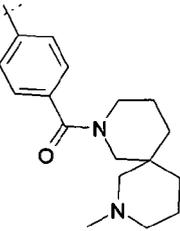
	
	
	
	
	
	
	

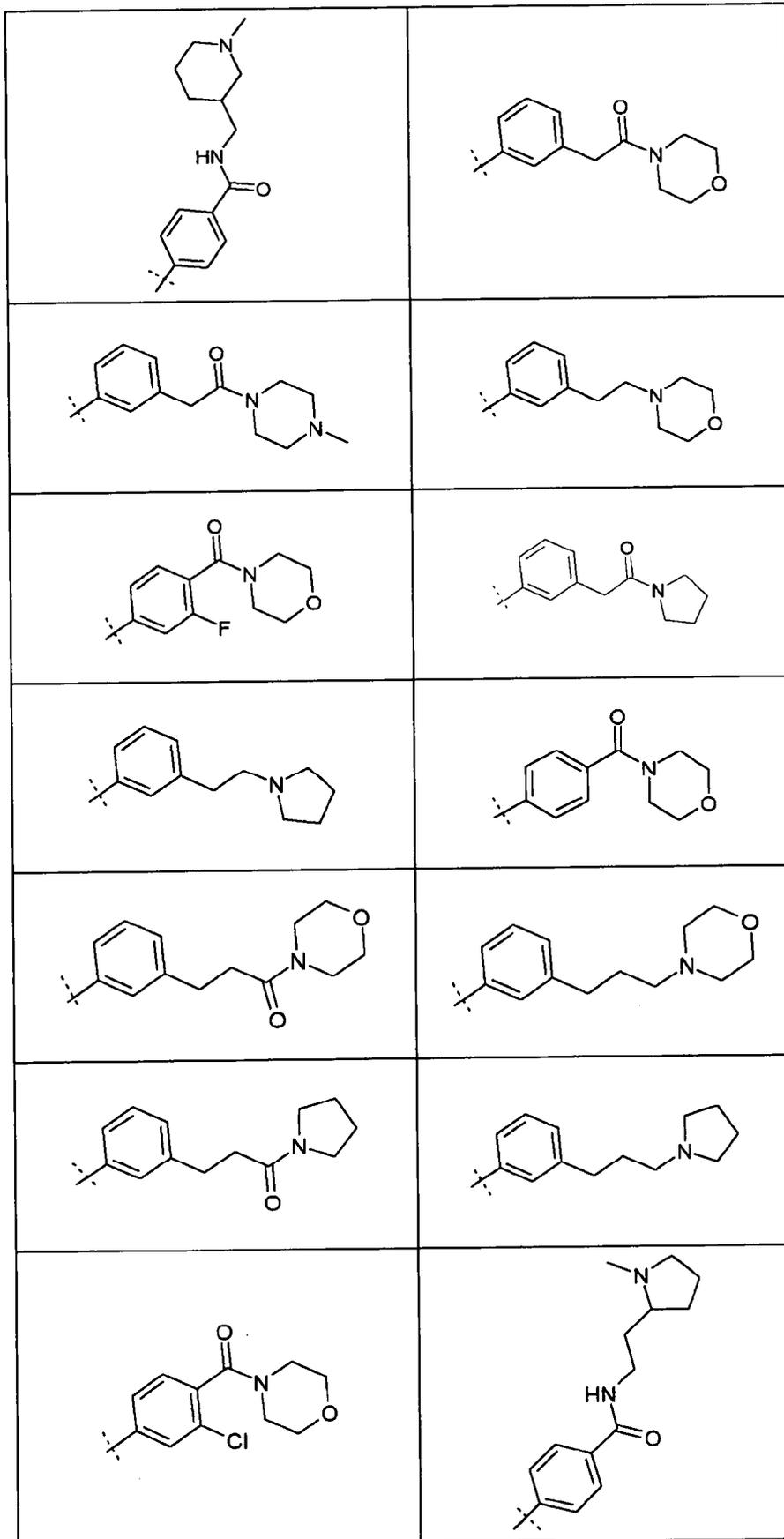


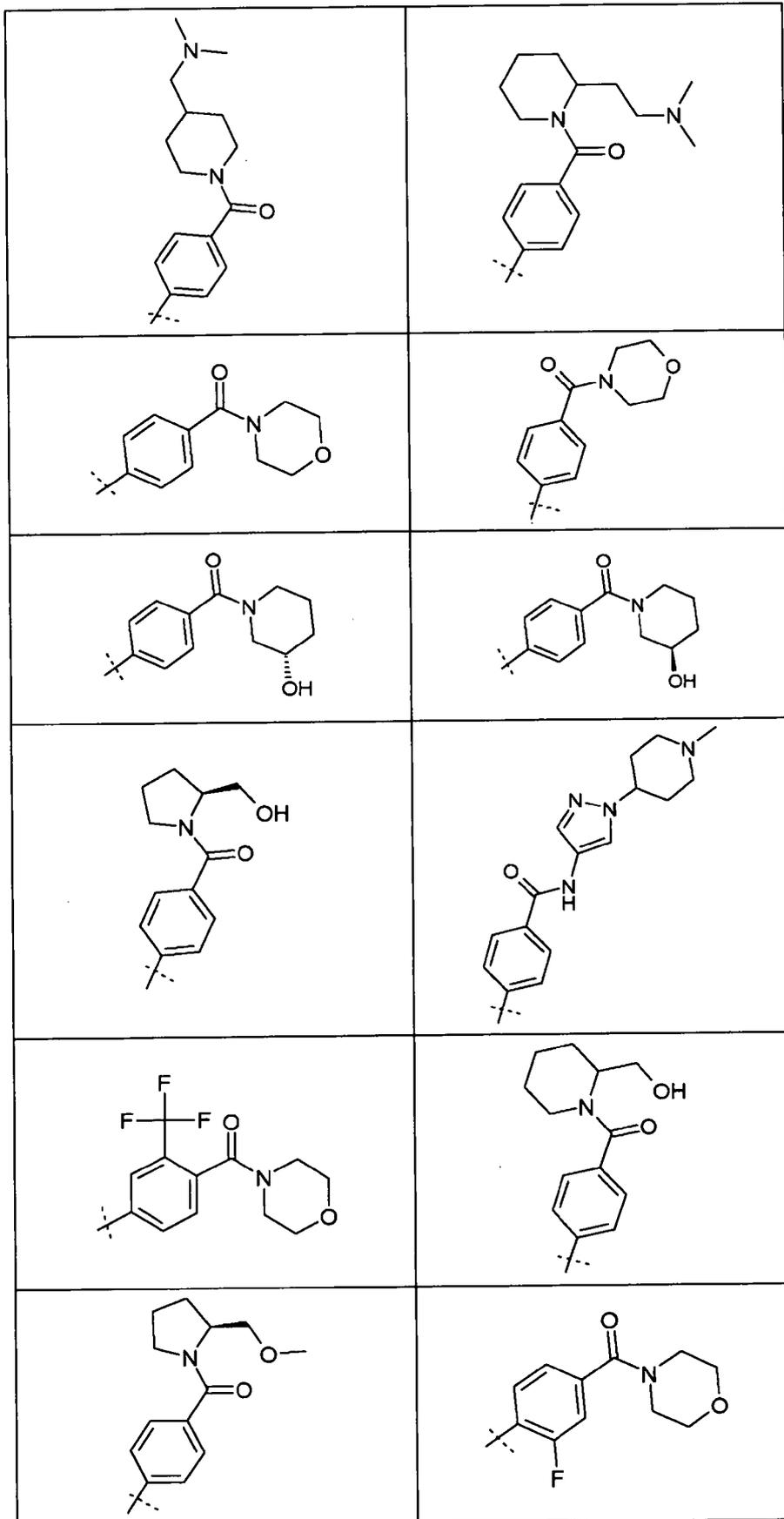


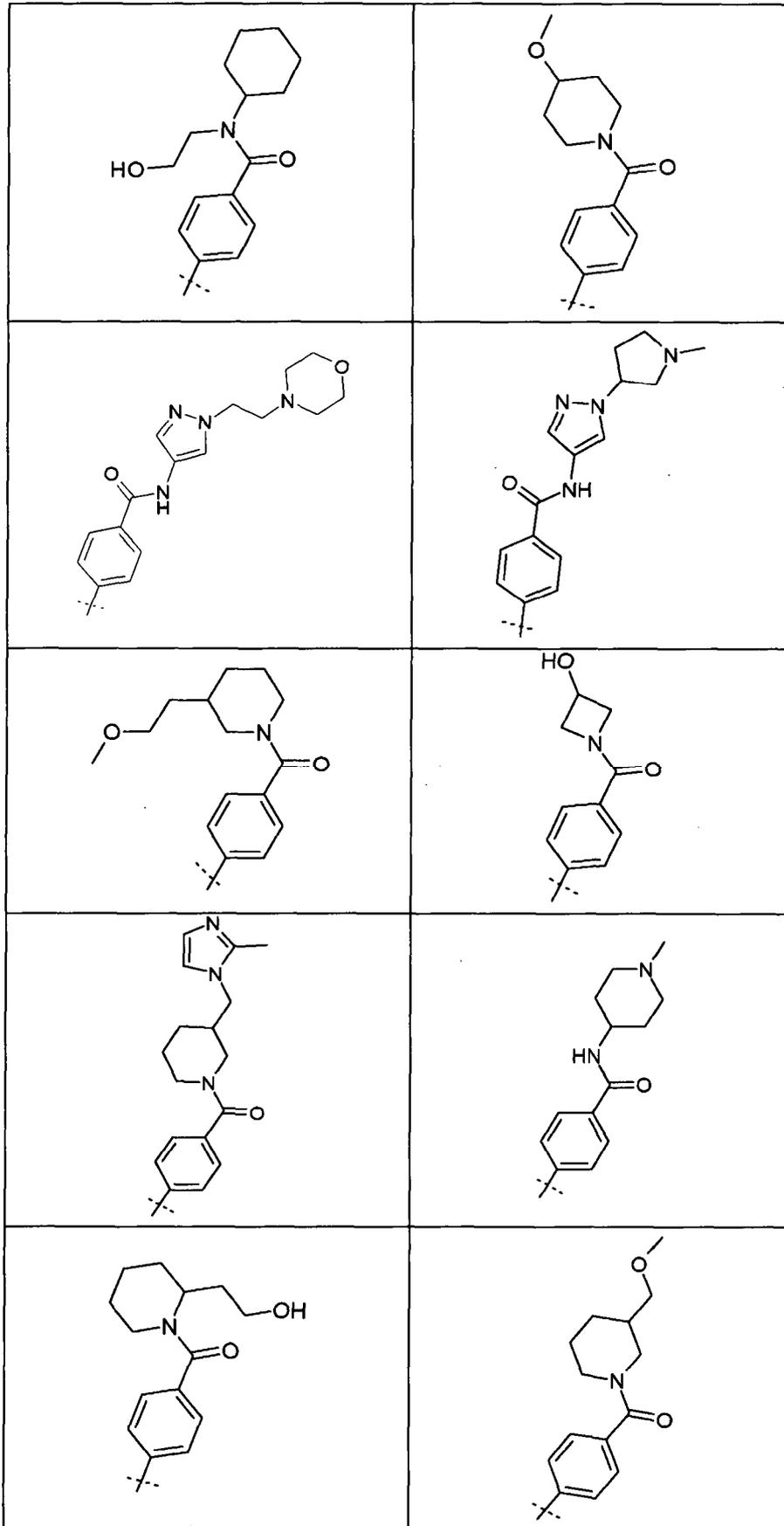
	
	
	
	
	
	

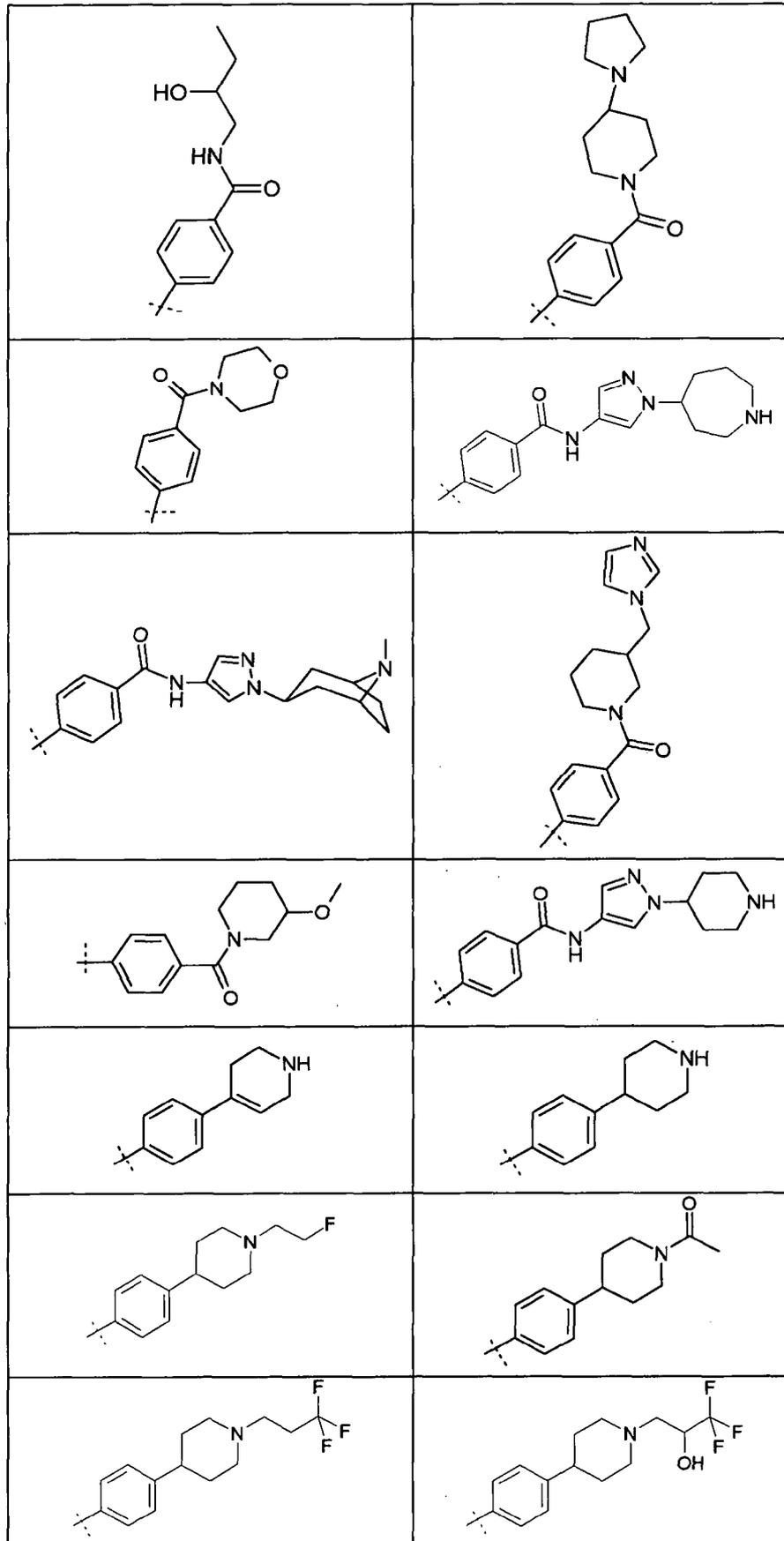


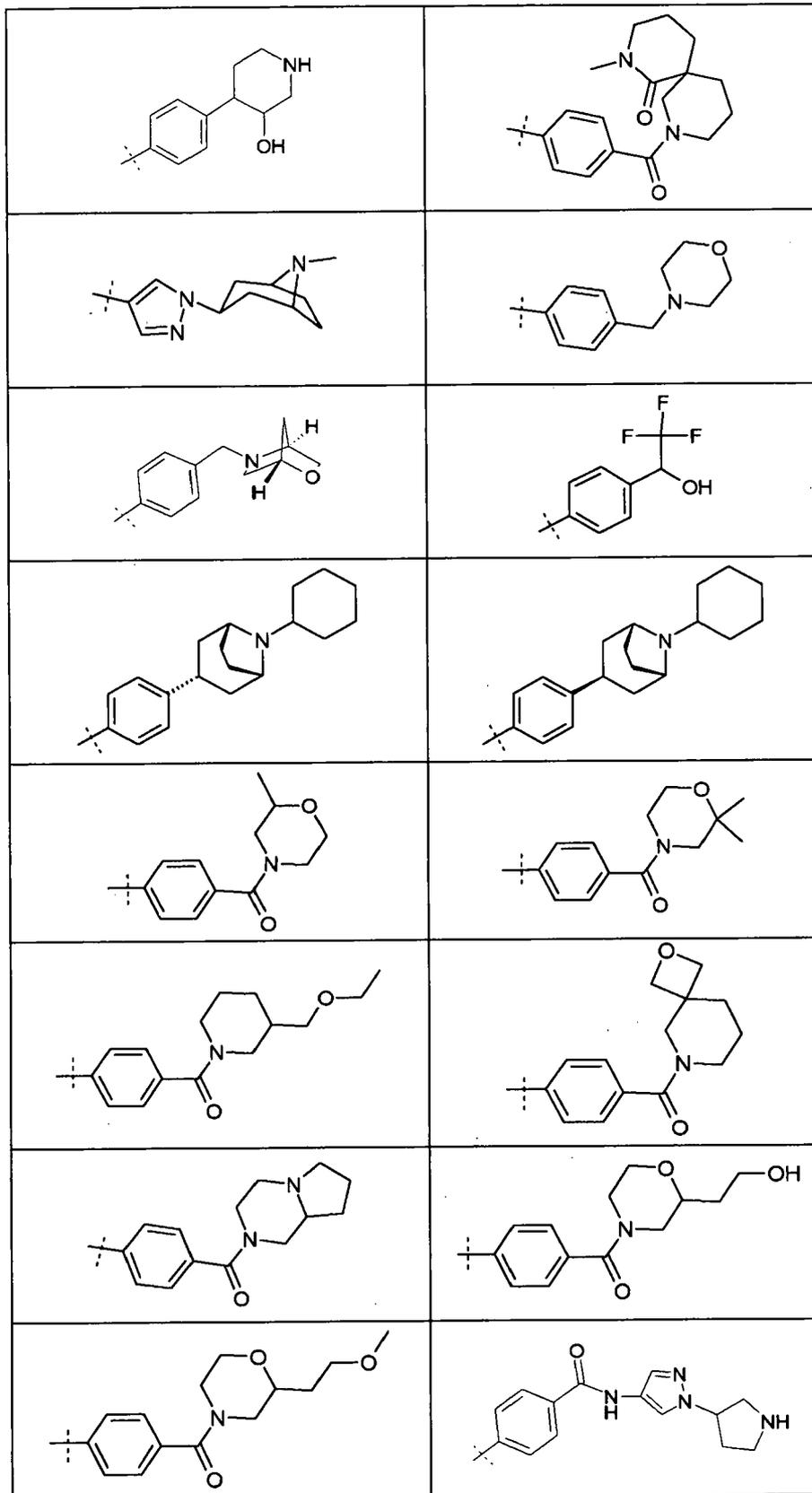
	
	
	
	
	
	

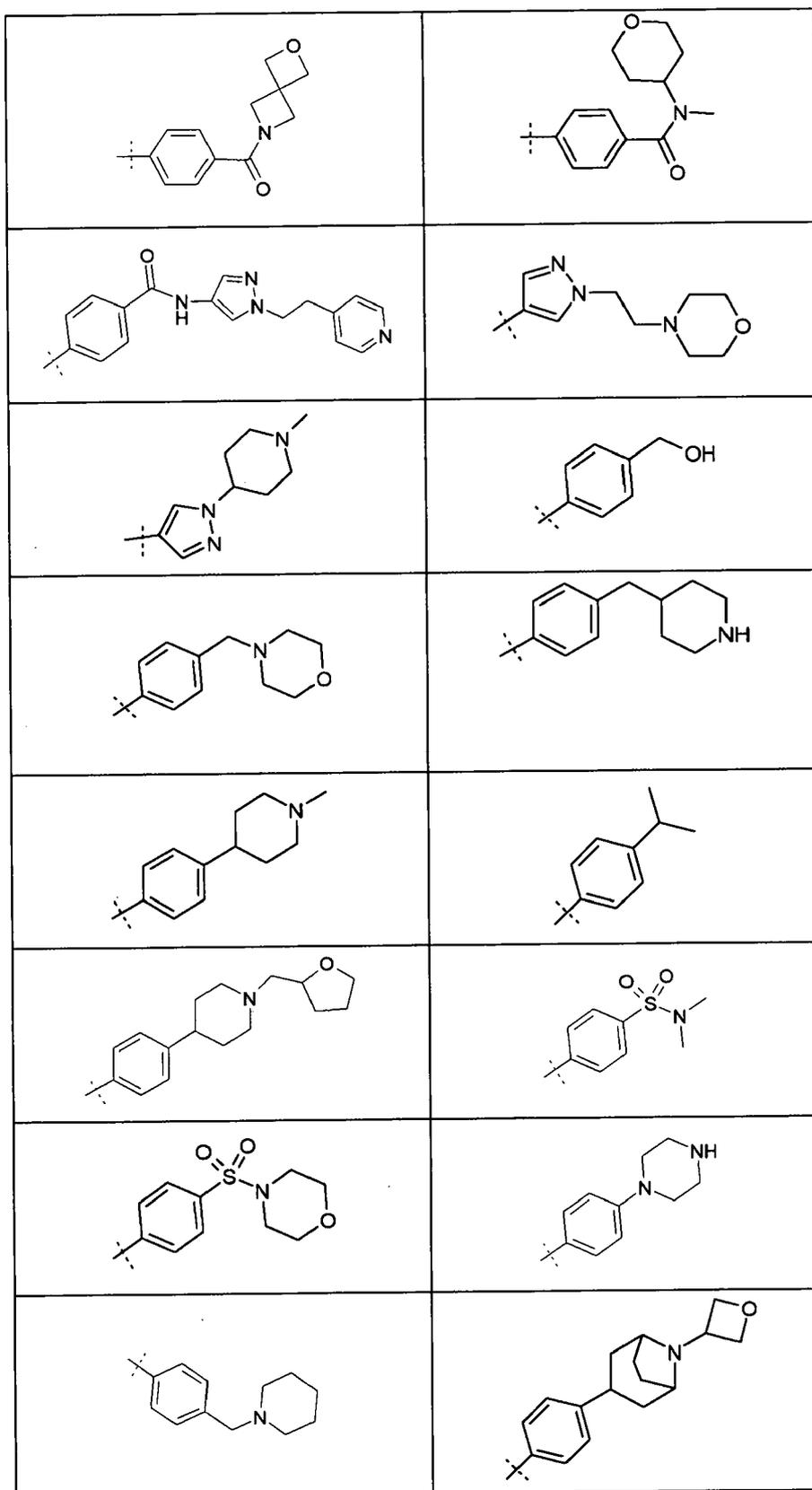


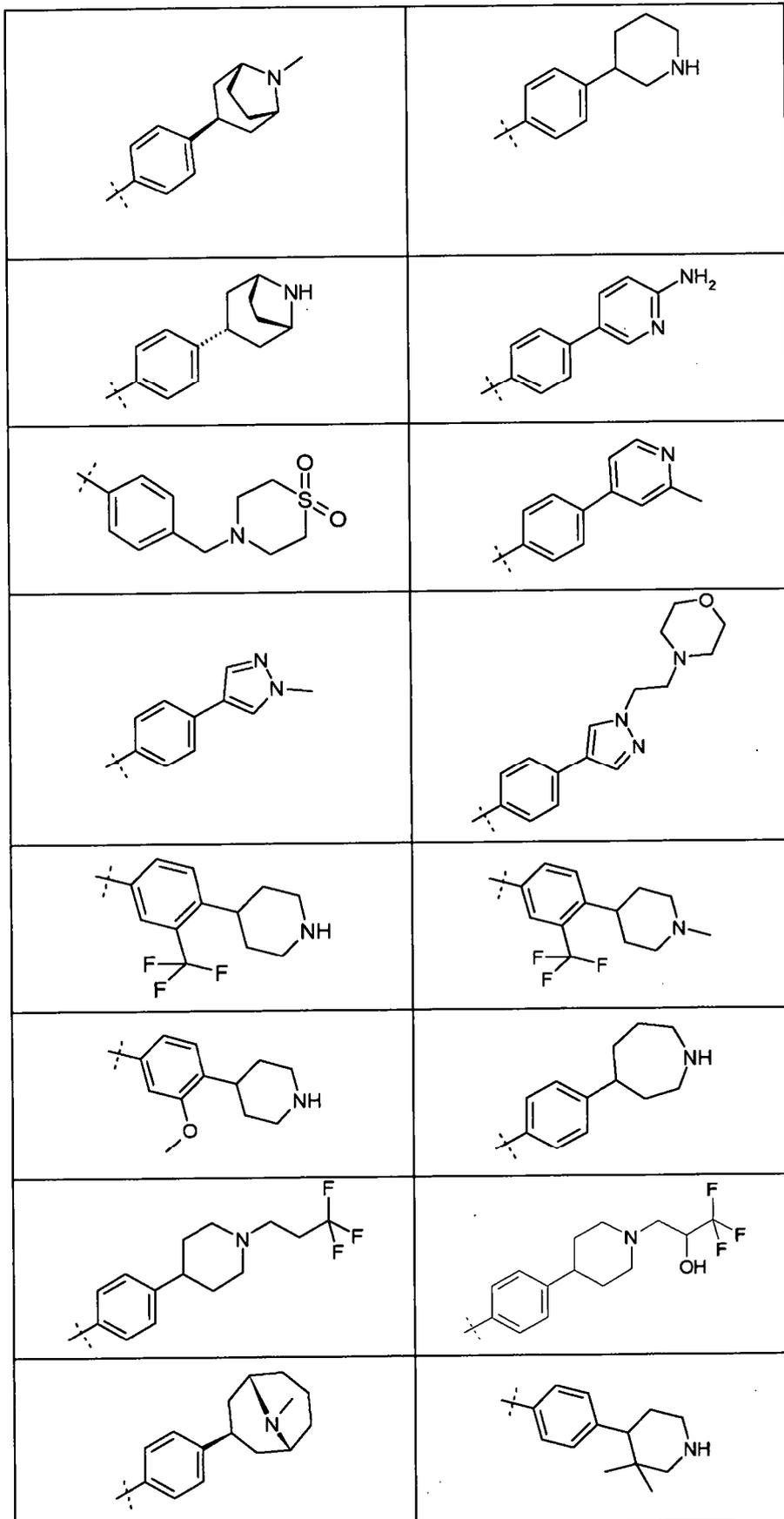


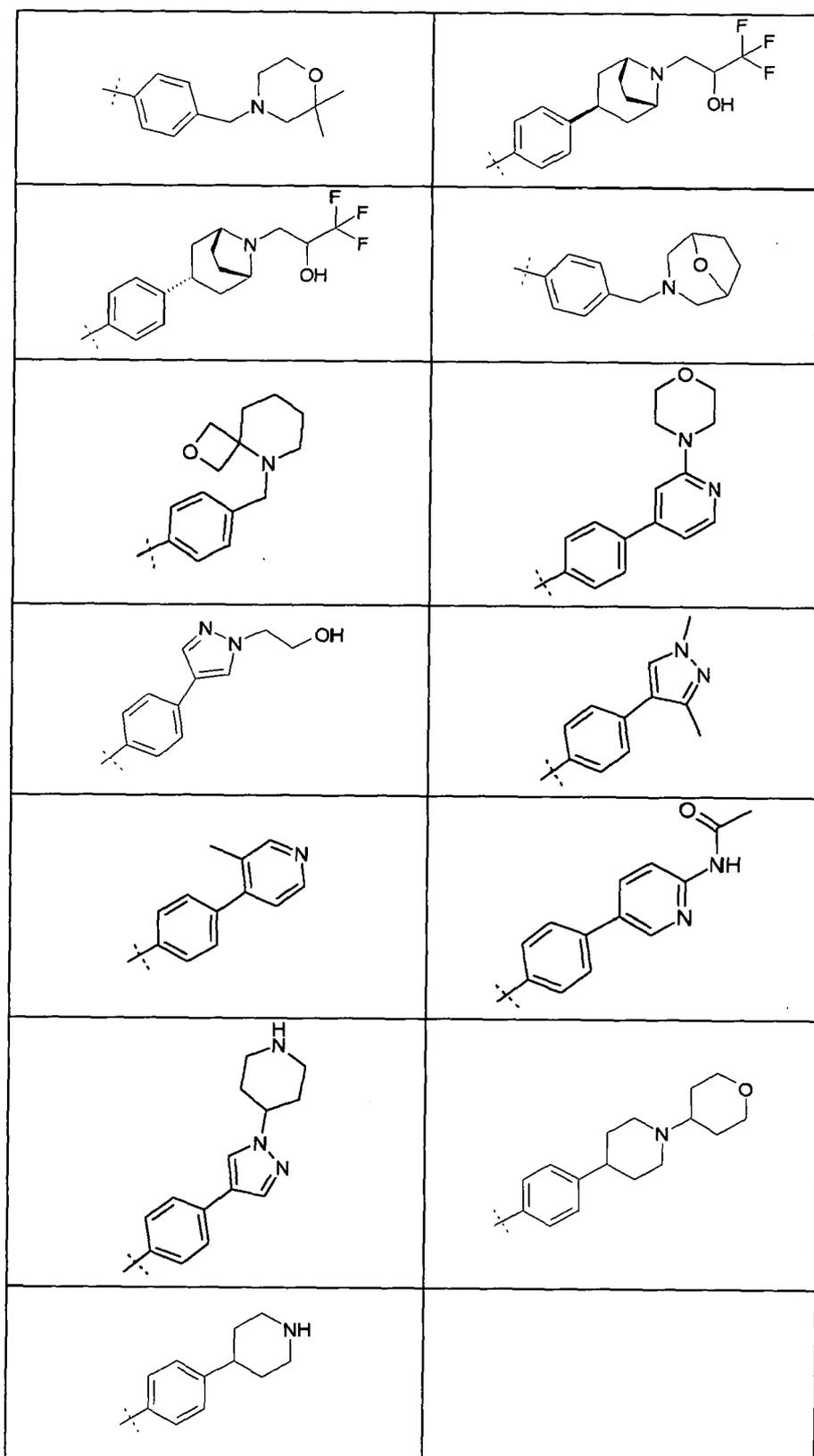




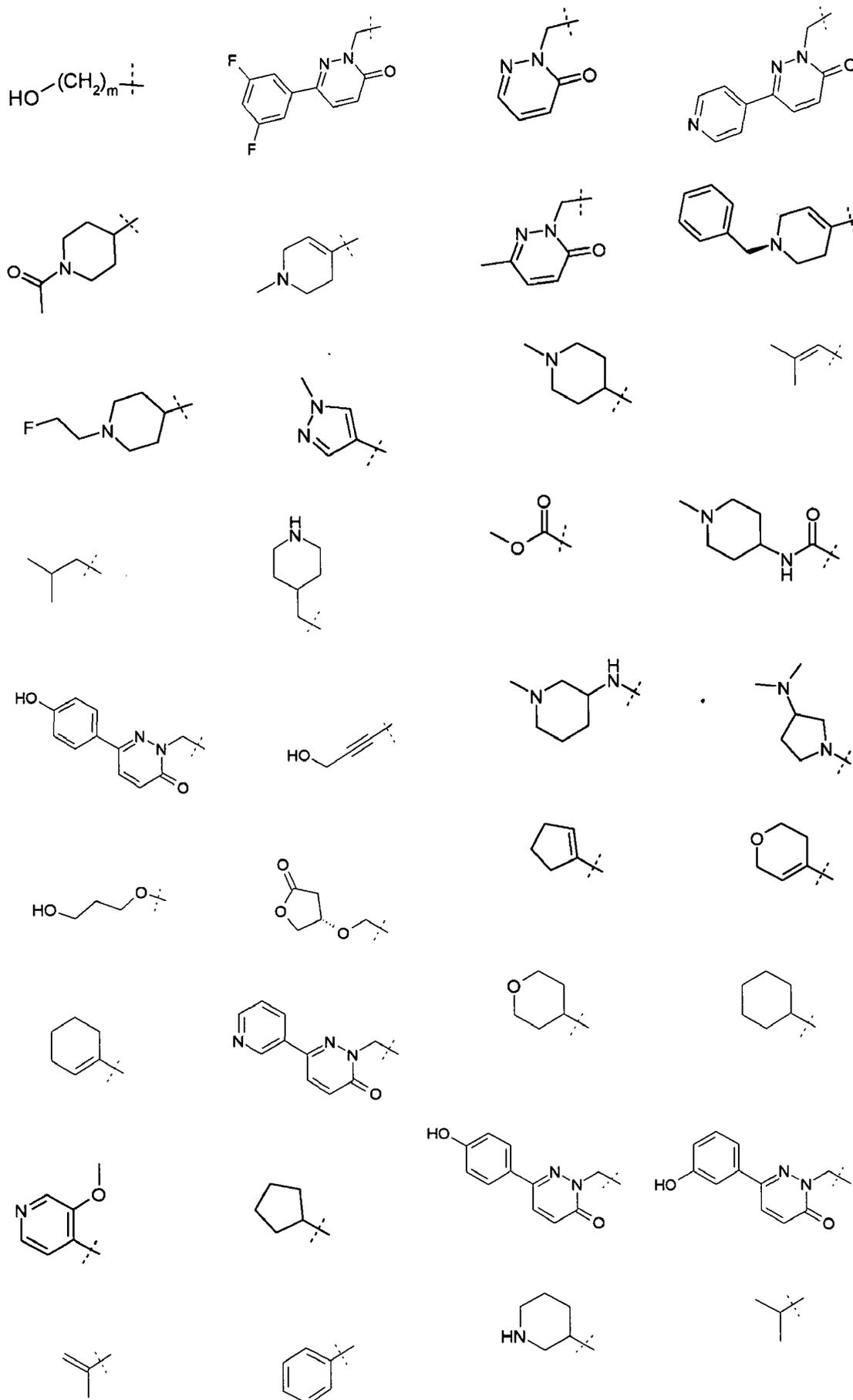




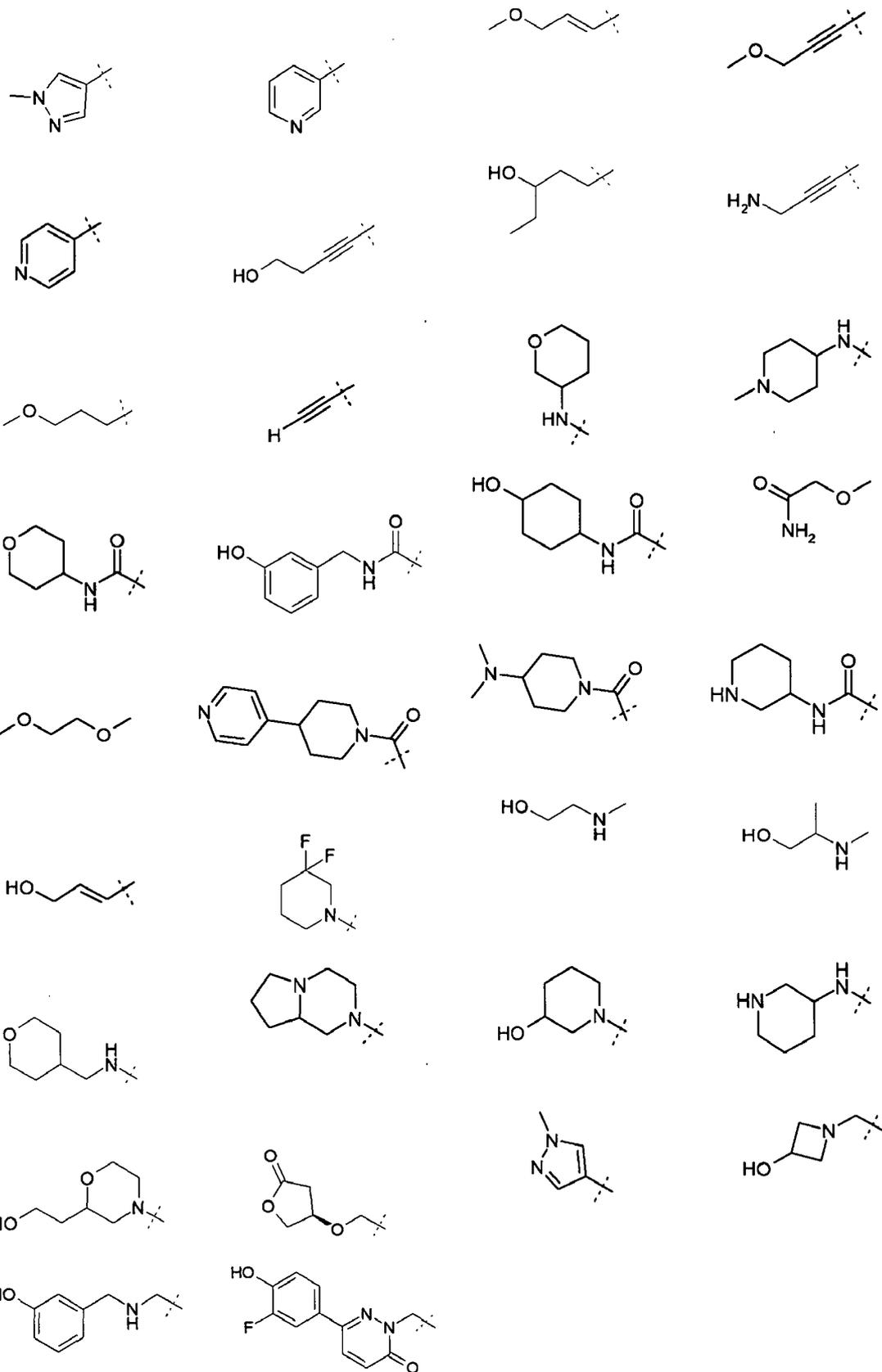




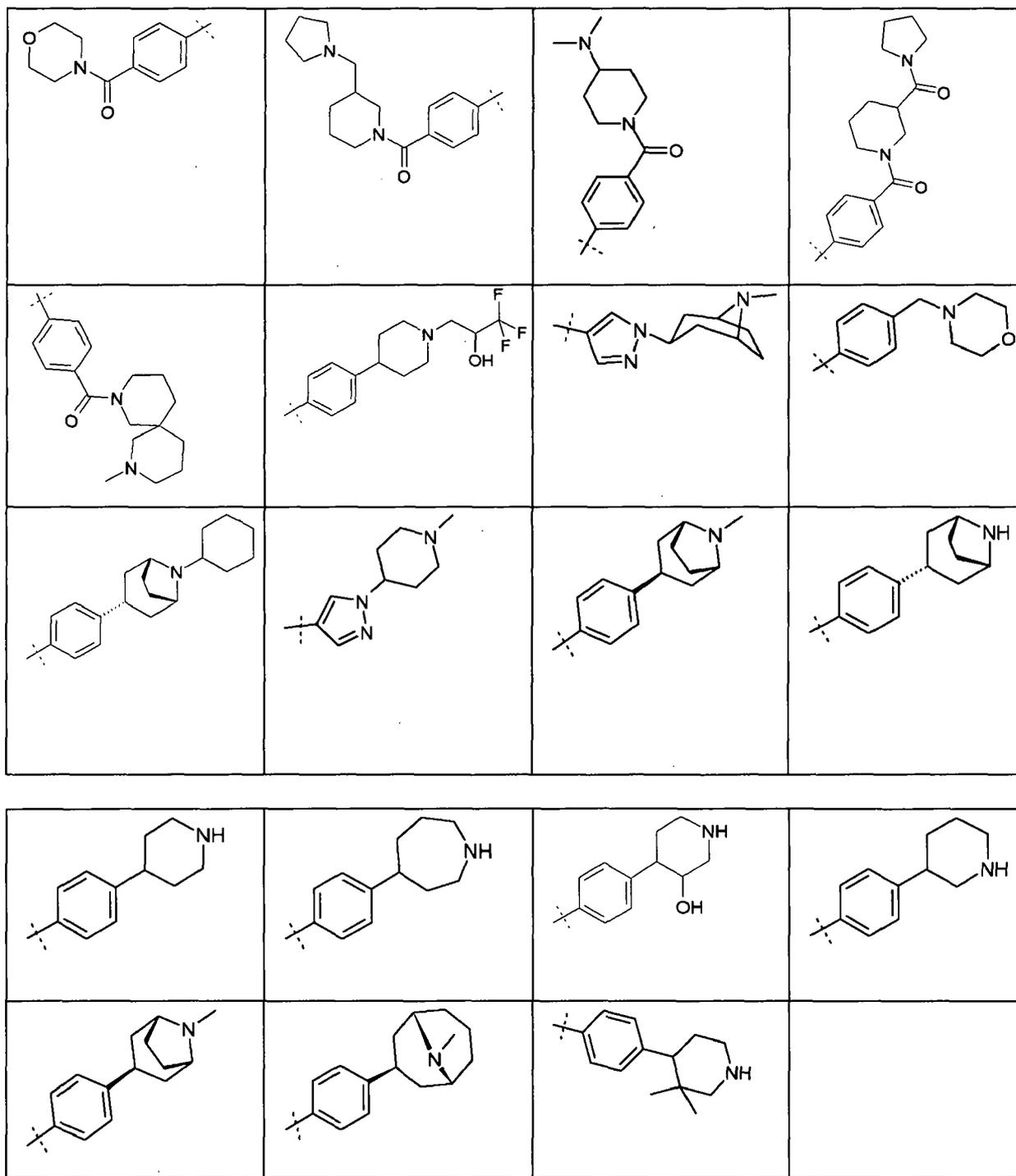
El grupo R<sup>1</sup> en la fórmula (I) y fórmulas relacionadas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) indica preferiblemente H, halógeno tal como F, Cl o Br, metilo, trifluorometilo, metoxilo, hidroxilo o uno de los siguientes grupos:



5



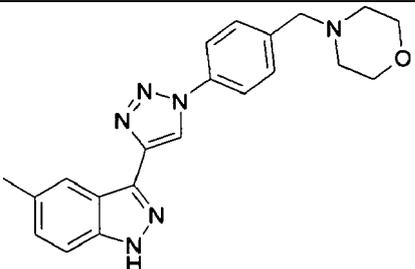
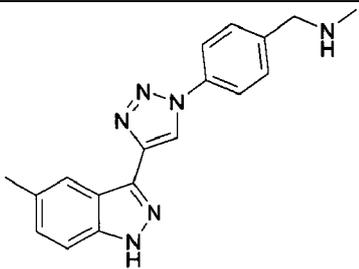
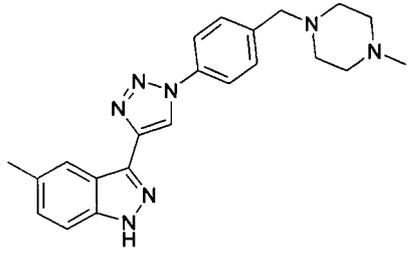
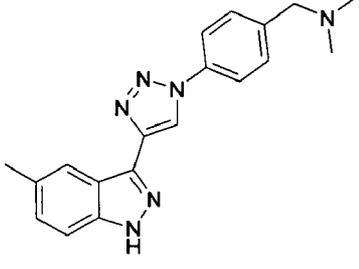
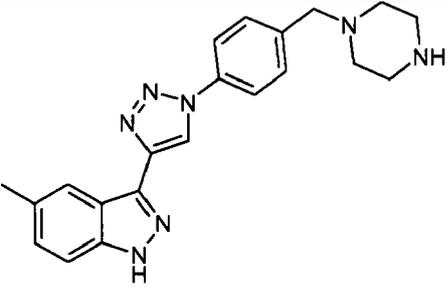
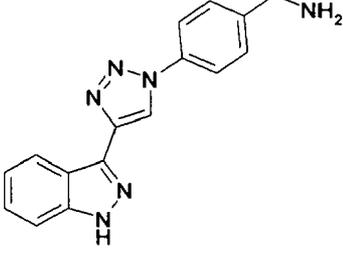
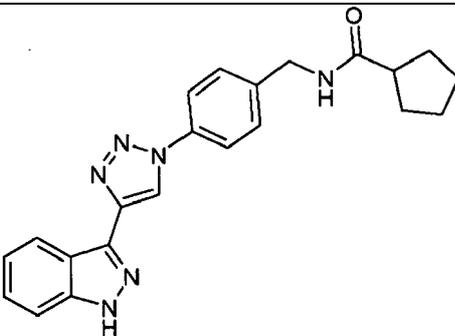
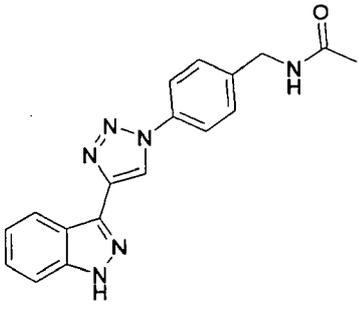
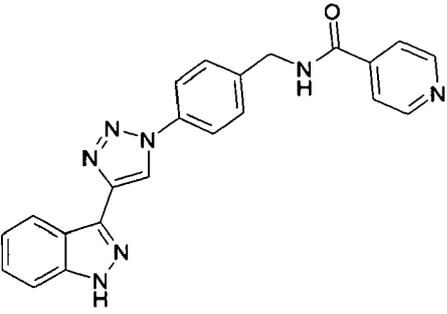
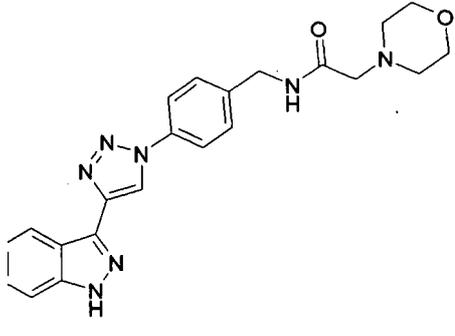
10 En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas en las que el grupo Q-E-R<sup>3</sup> se selecciona de

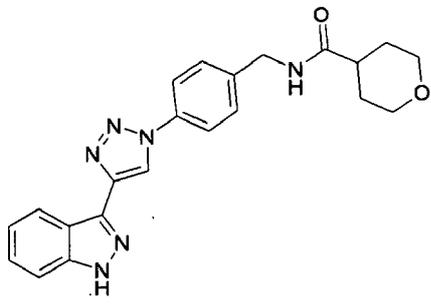
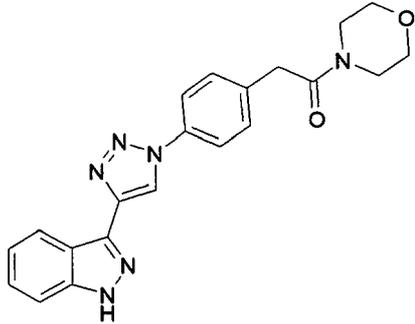
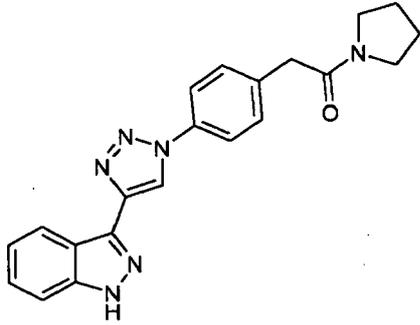
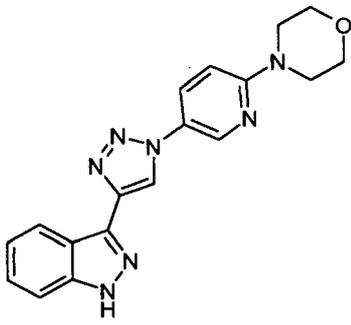
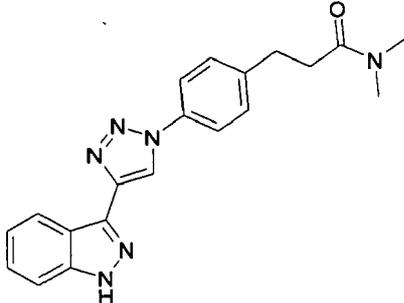
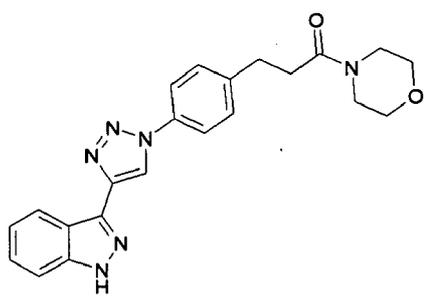
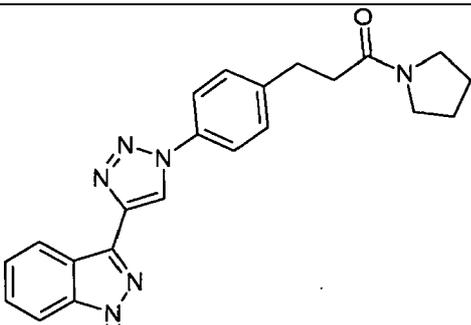
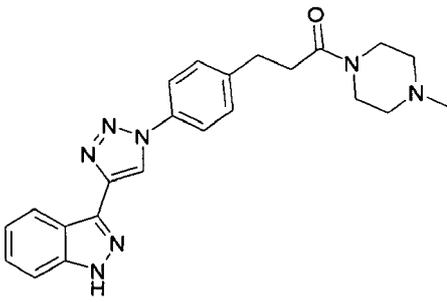


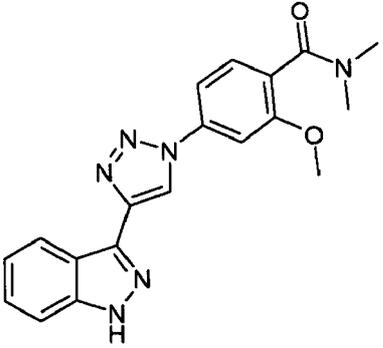
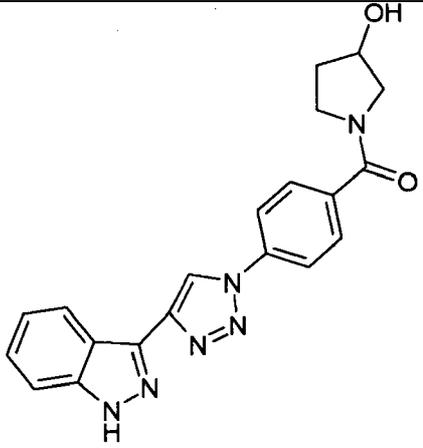
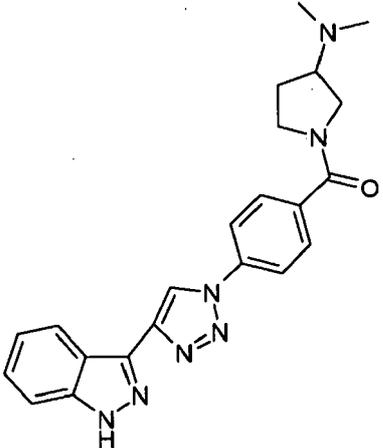
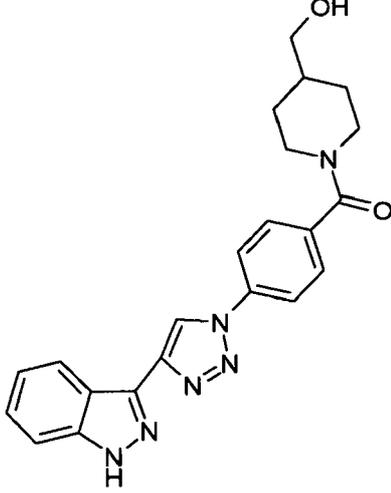
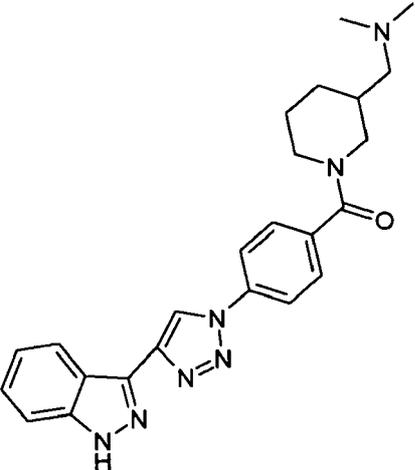
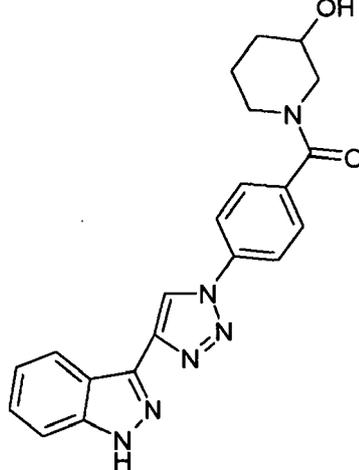
Y en las que el grupo R<sup>1</sup> se selecciona de H, OH, -CH<sub>3</sub>, F, Cl, o uno de los siguientes grupos:

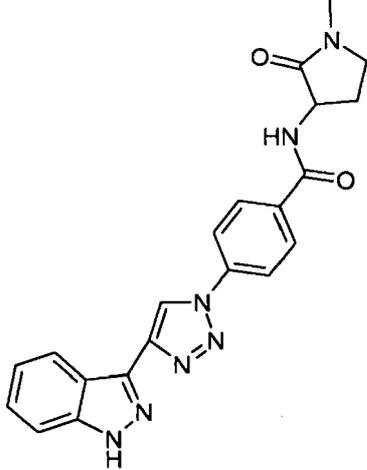
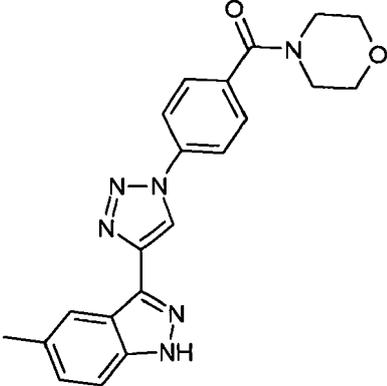
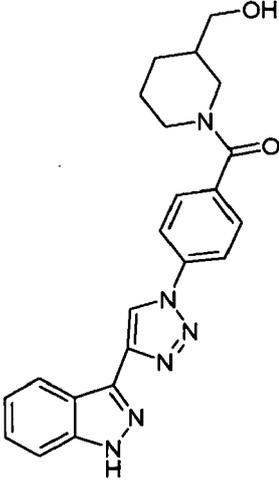
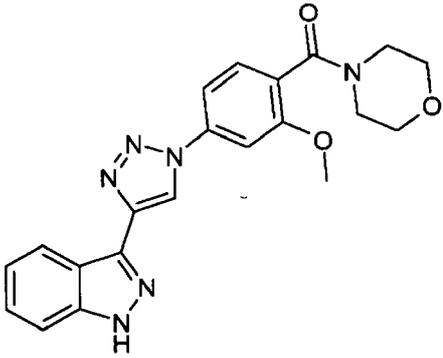
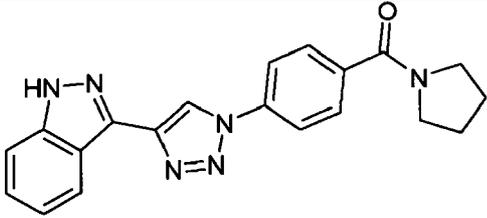
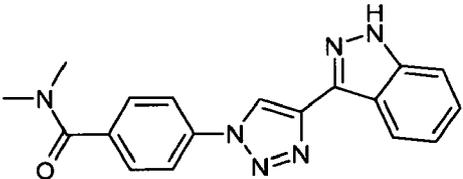
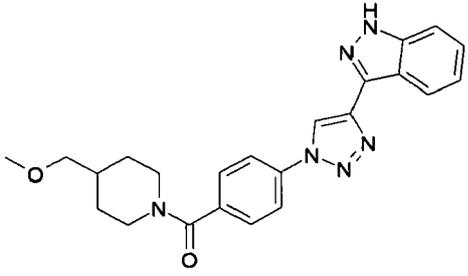
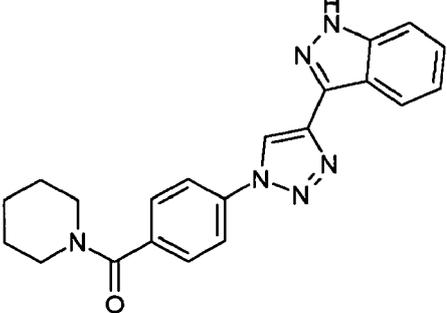

Compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del siguiente grupo:

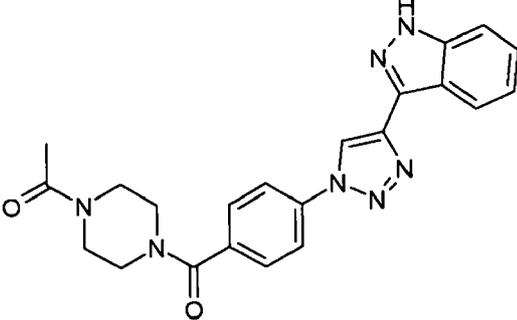
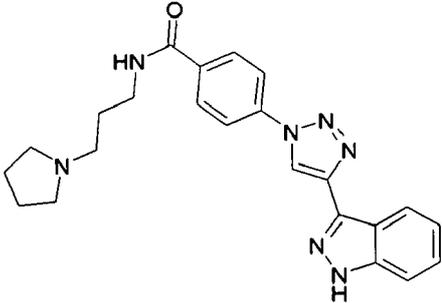
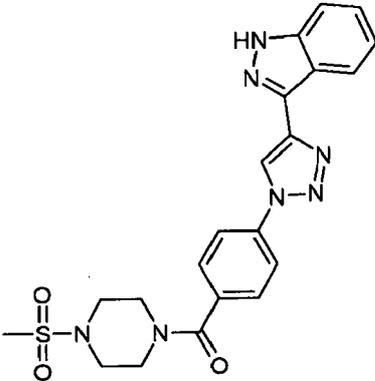
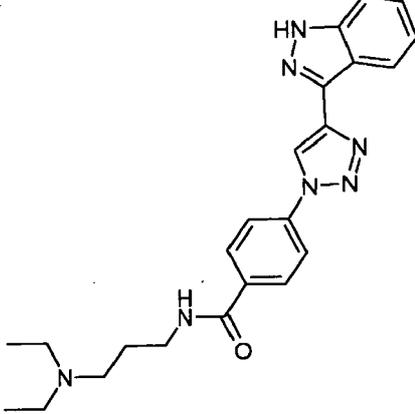
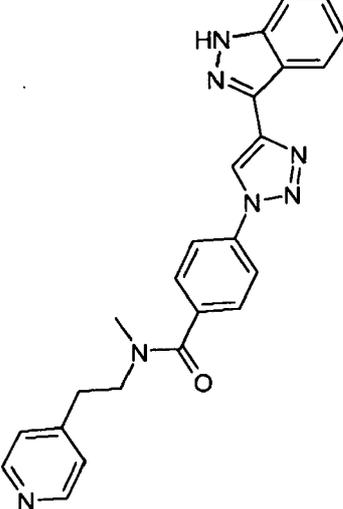
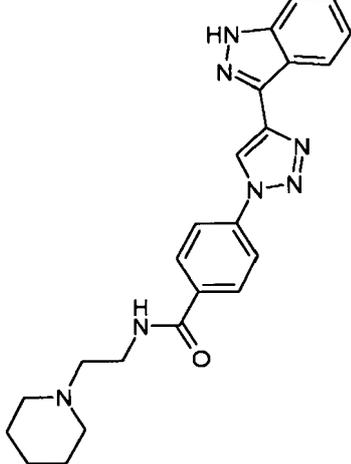
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
1		2	
3		4	
5		6	

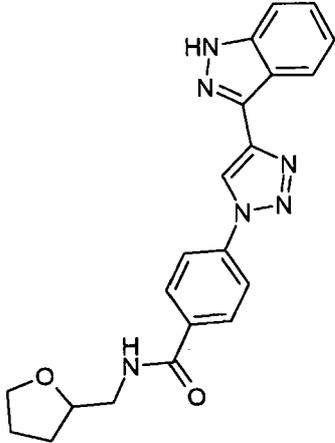
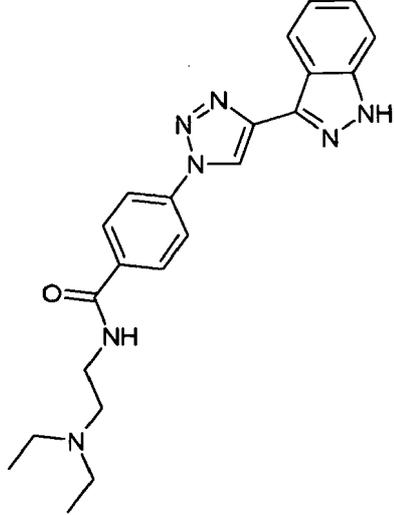
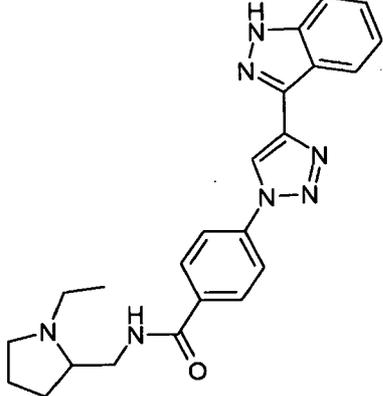
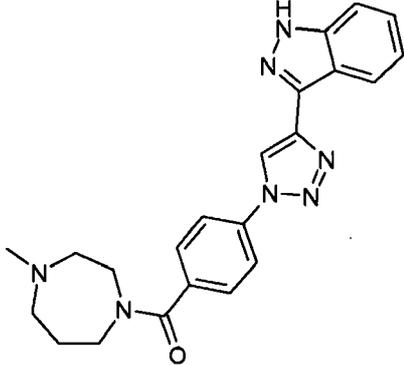
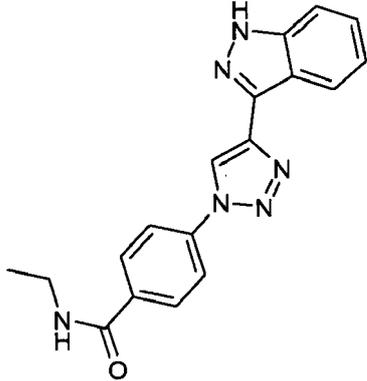
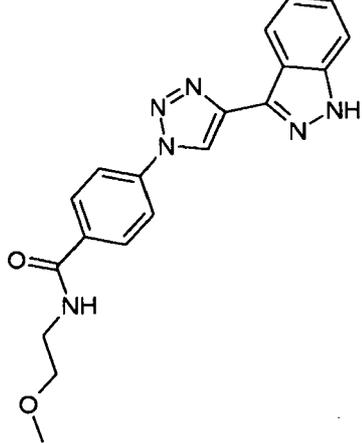
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

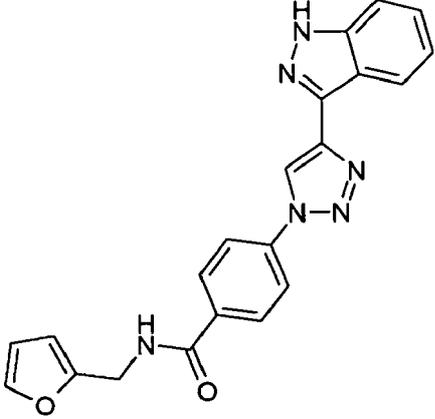
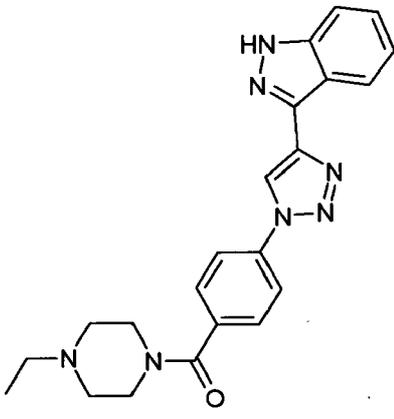
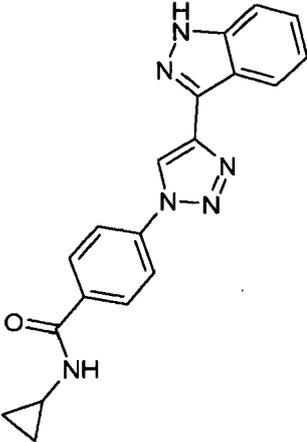
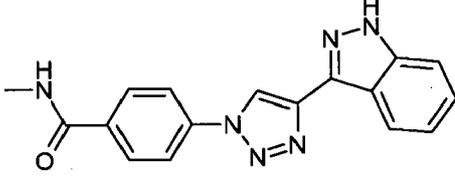
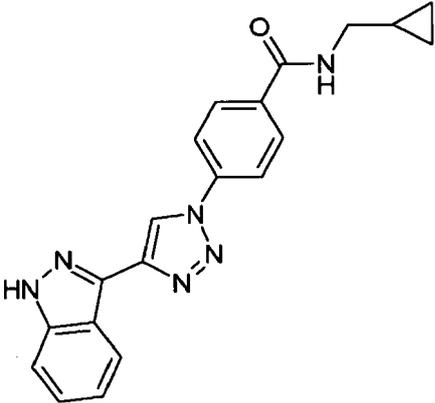
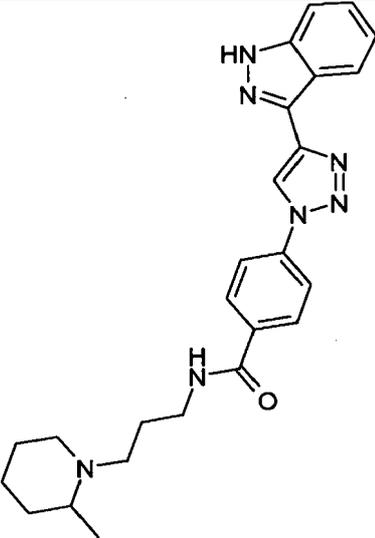
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

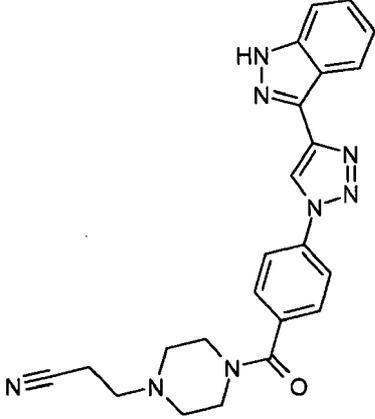
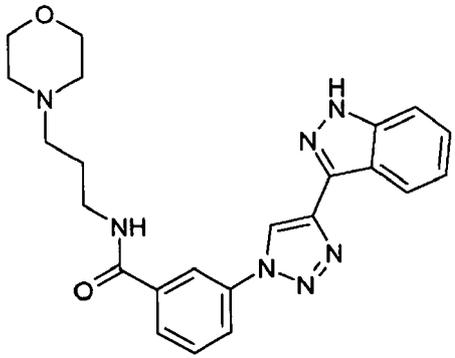
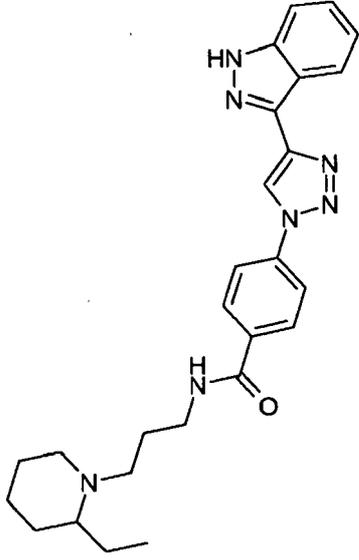
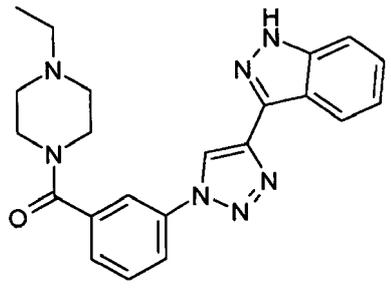
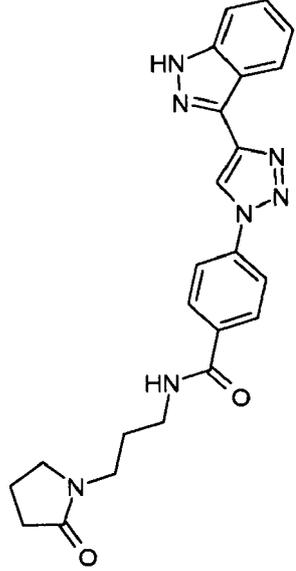
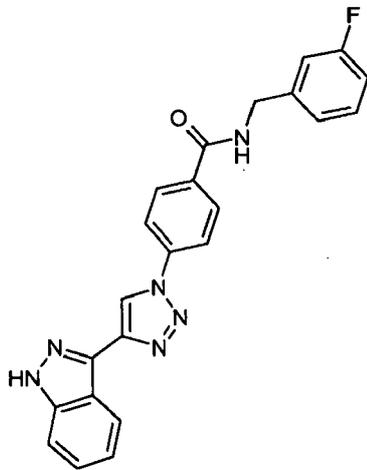
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
25		26	
27		28	
29		30	

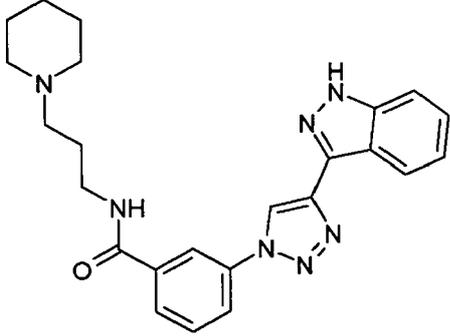
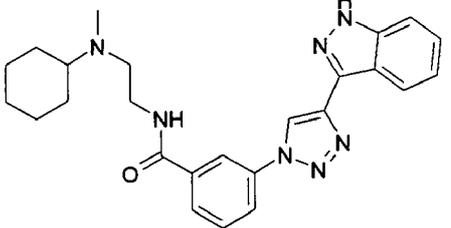
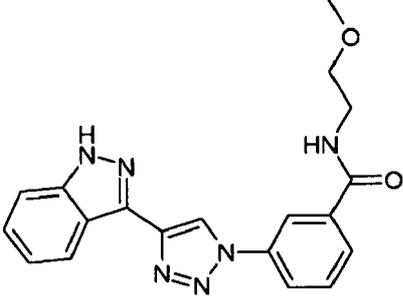
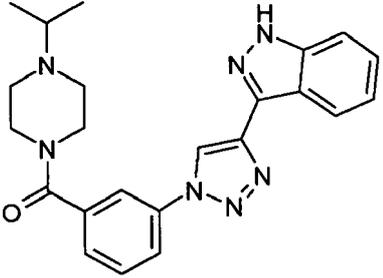
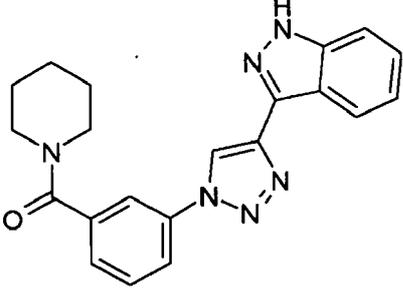
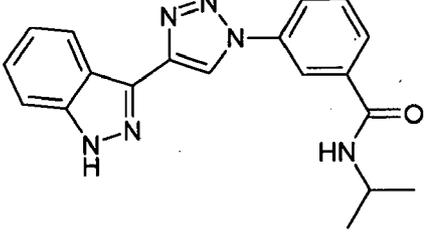
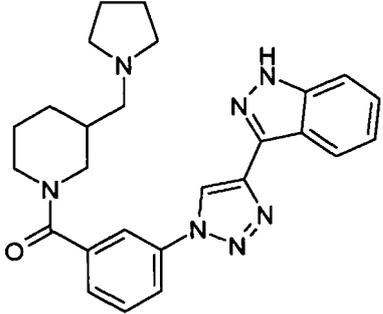
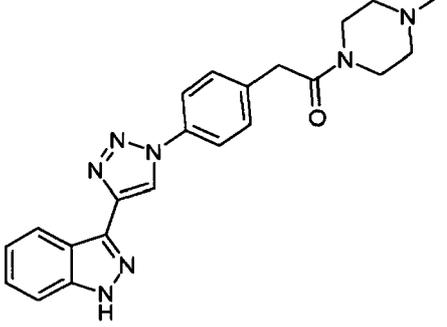
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

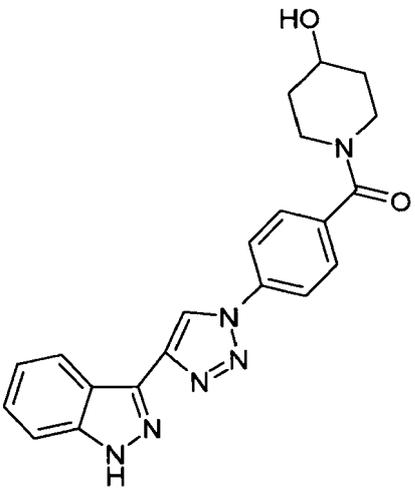
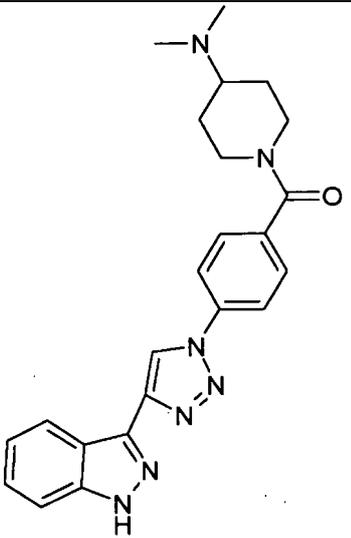
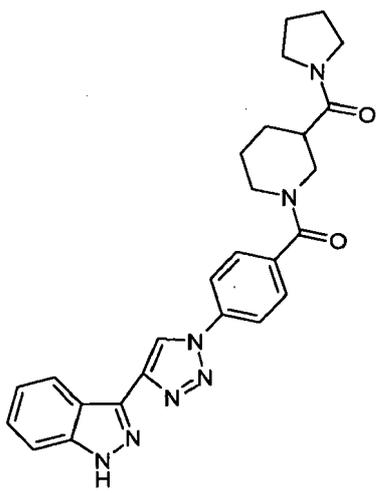
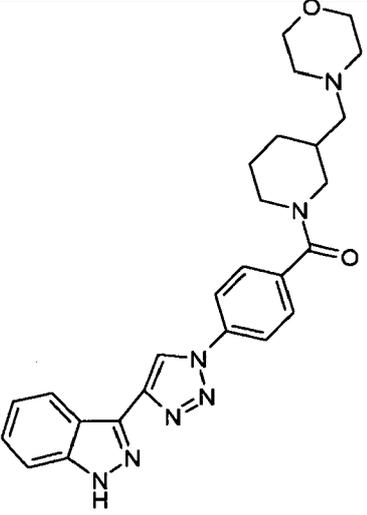
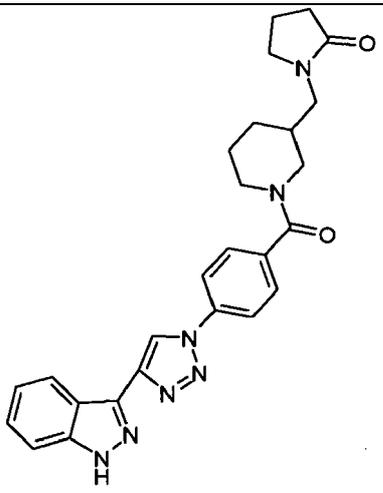
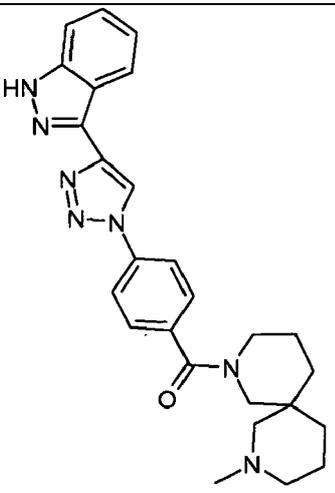
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
39		40	
41		42	
43		44	

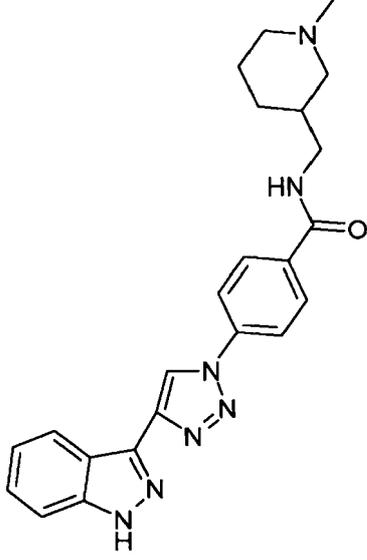
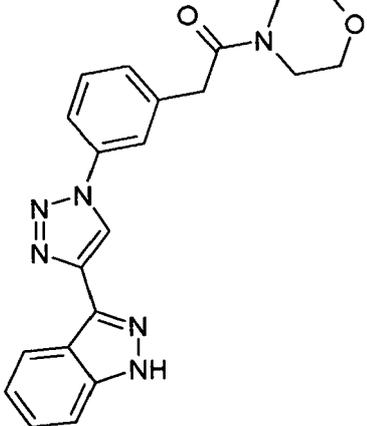
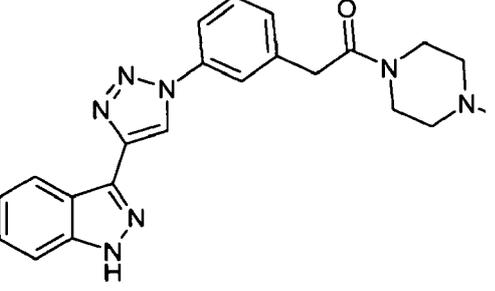
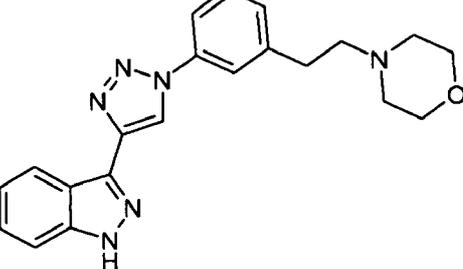
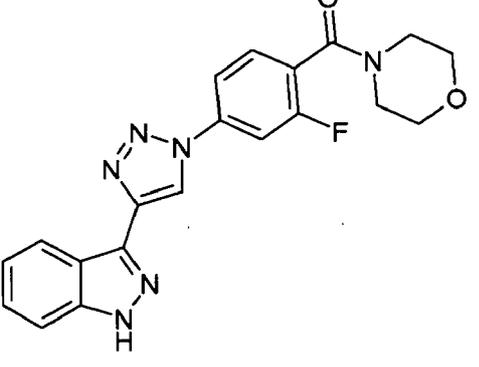
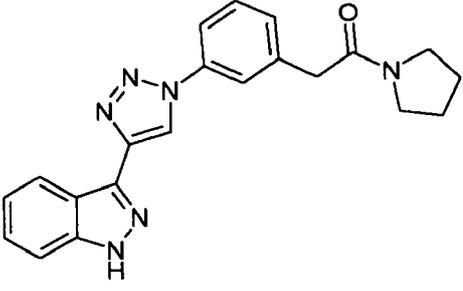
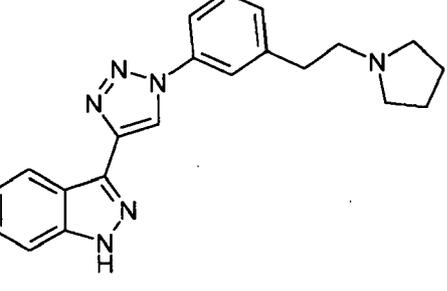
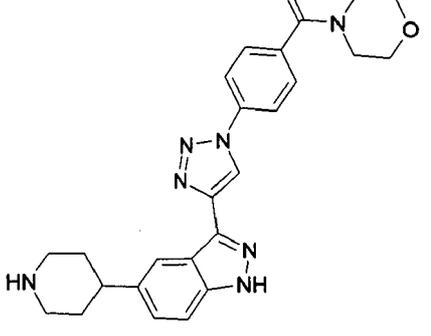
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
45		46	
47		48	
49		50	

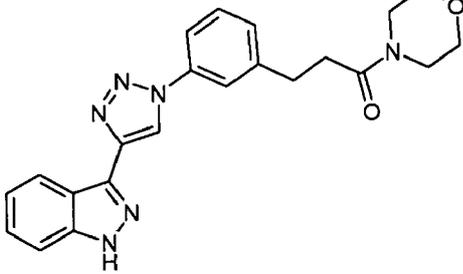
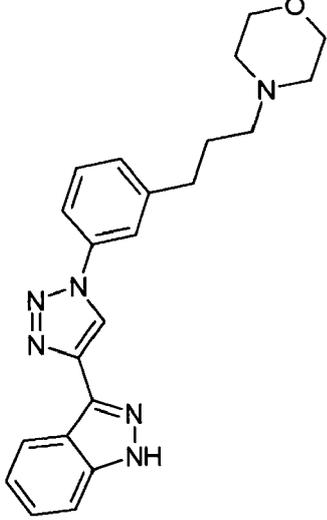
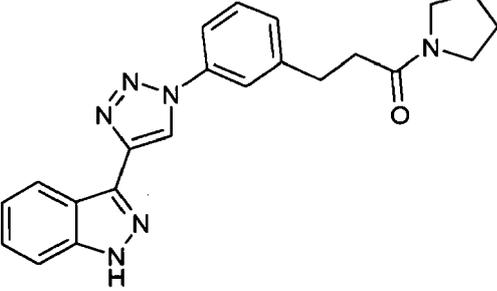
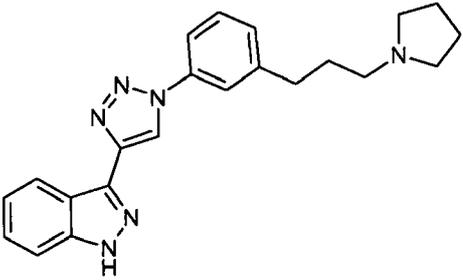
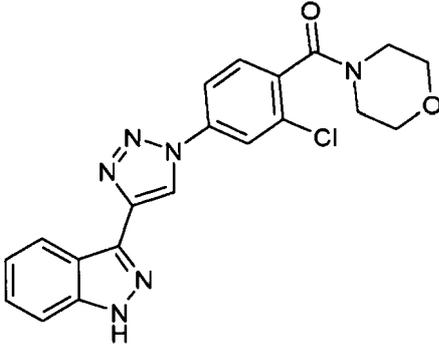
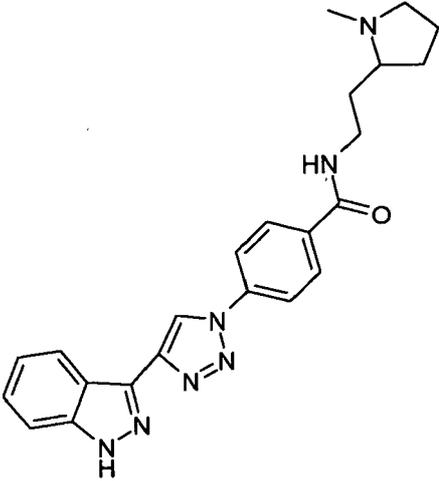
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
51		52	
53		54	
55		56	

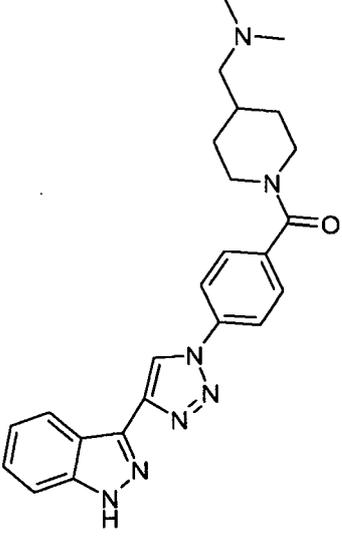
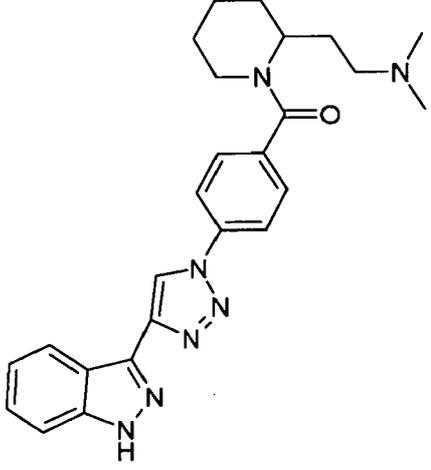
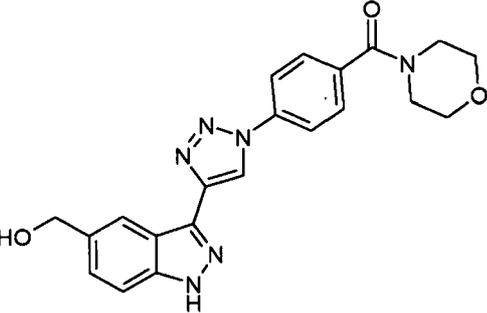
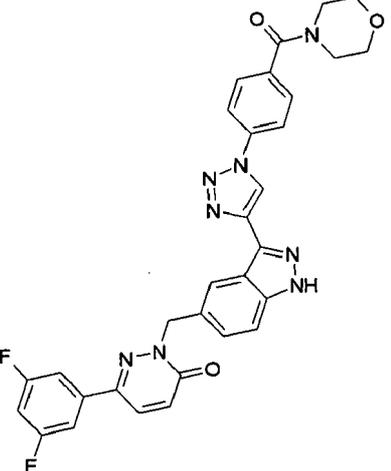
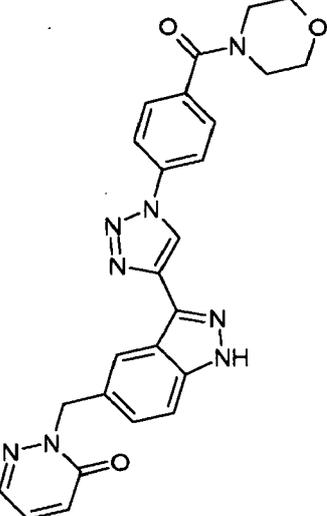
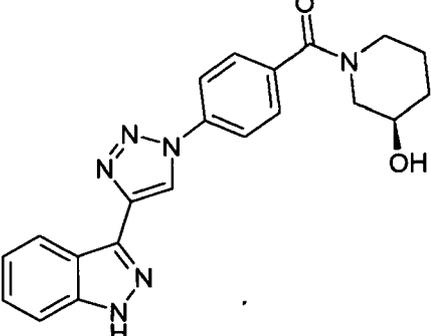
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
57		58	
59		60	
61		62	

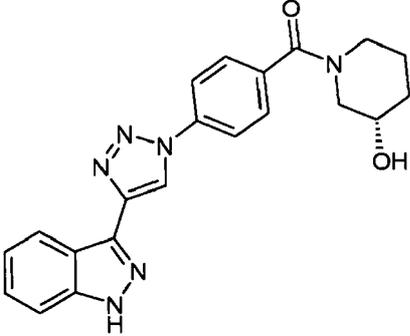
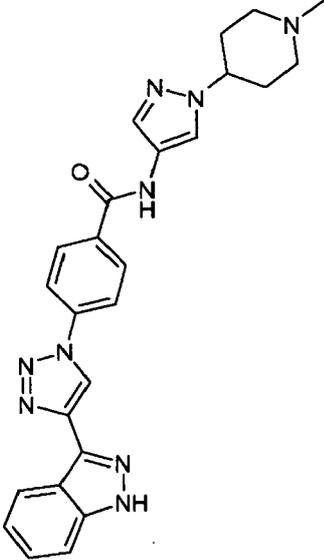
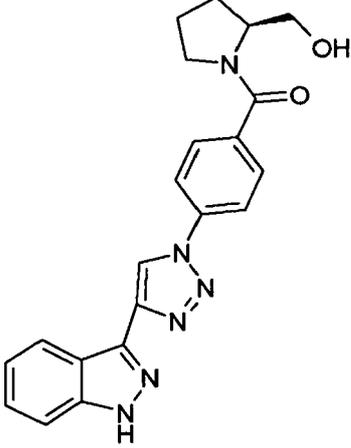
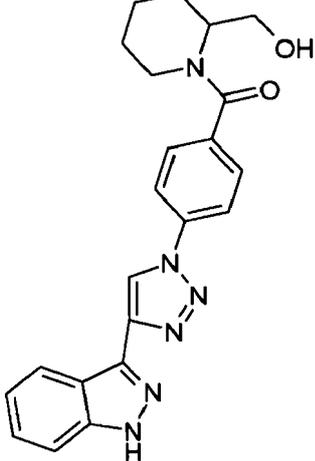
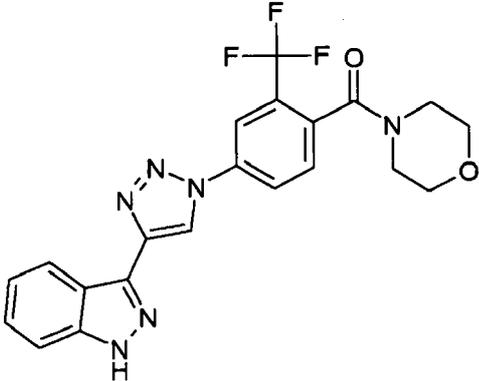
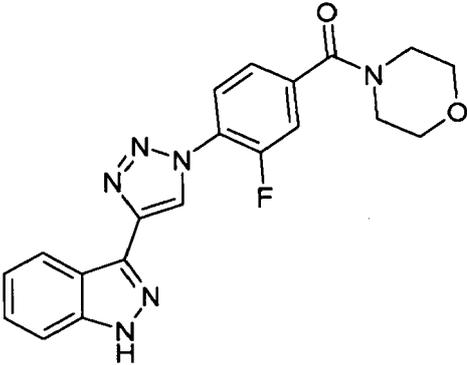
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

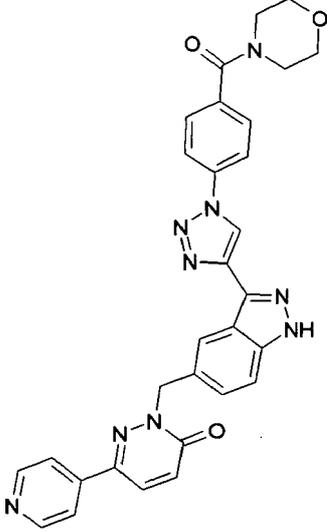
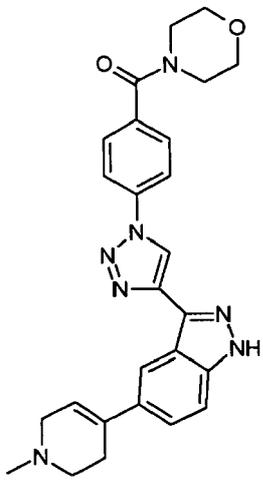
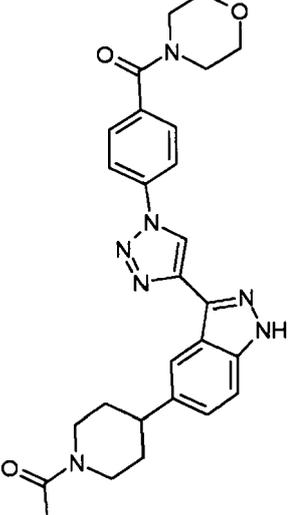
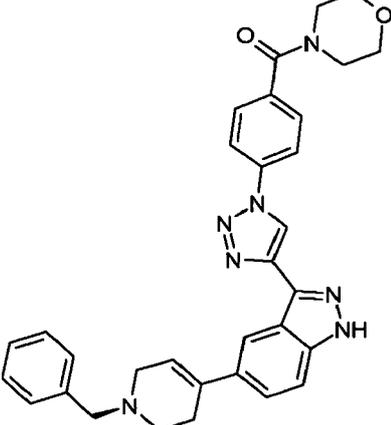
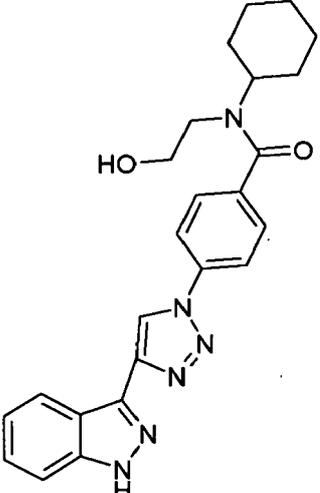
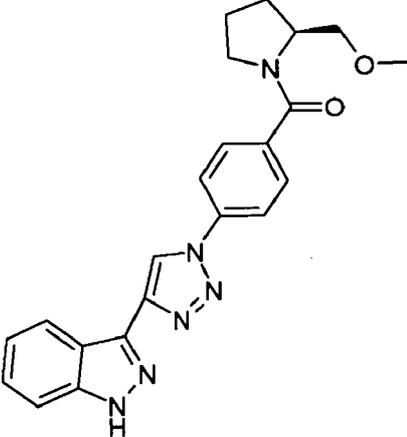
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
71		72	
73		74	
75		76	

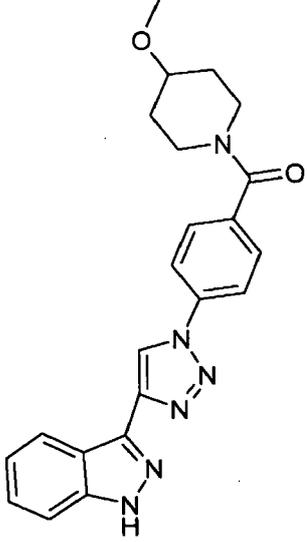
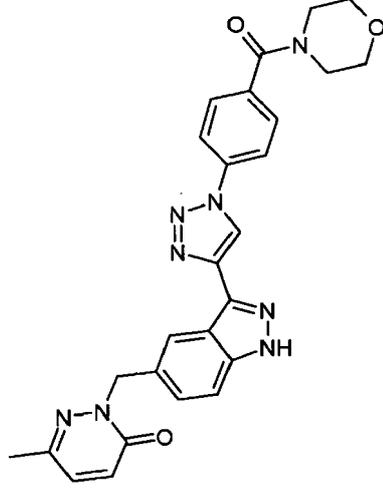
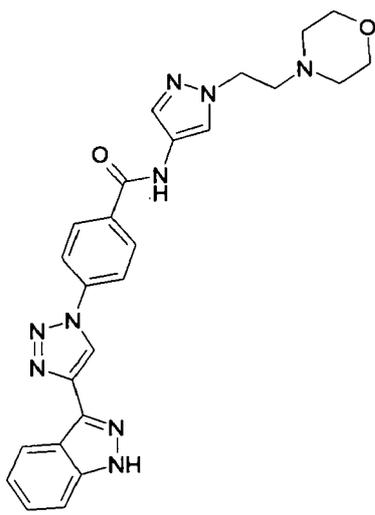
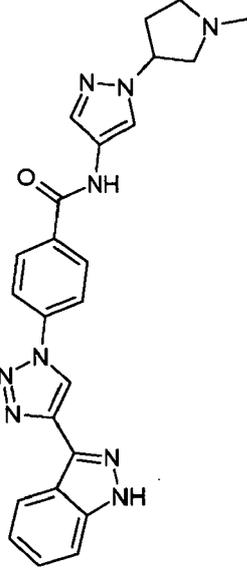
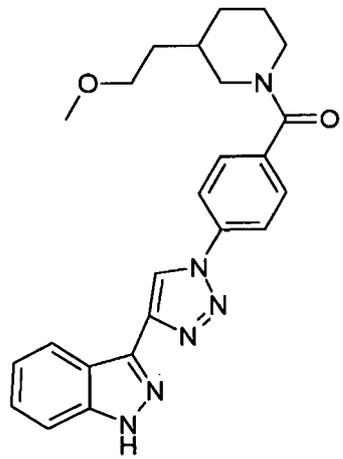
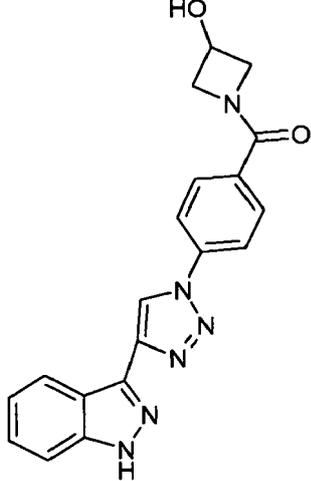
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

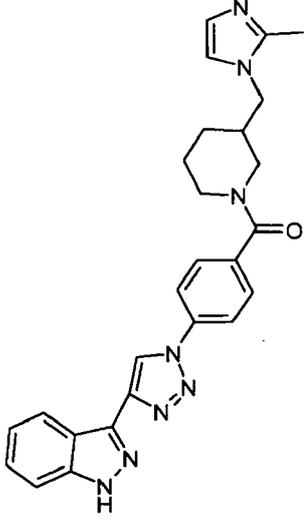
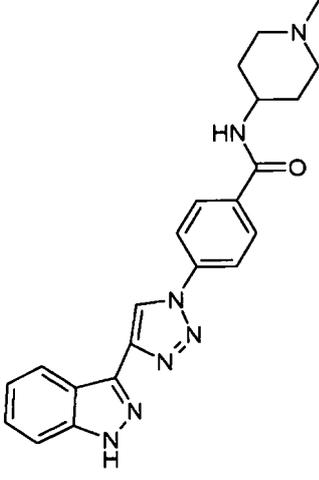
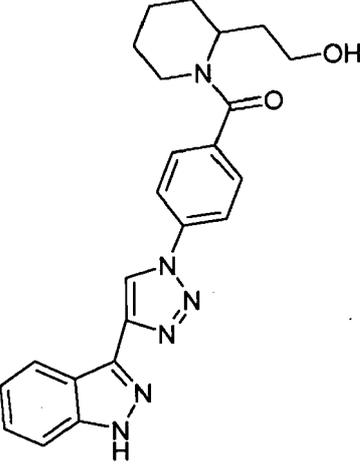
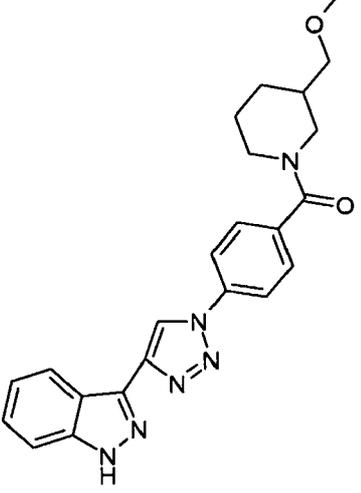
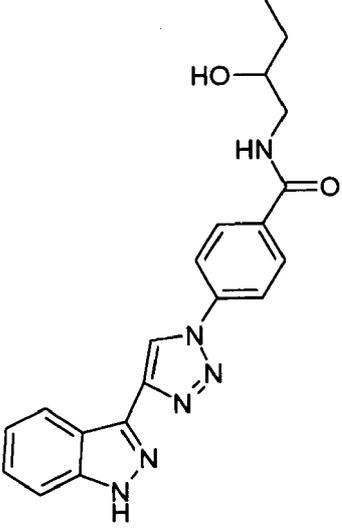
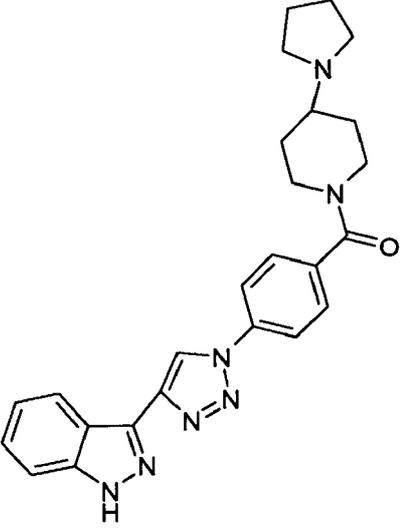
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
85		86	
87		88	
89		90	

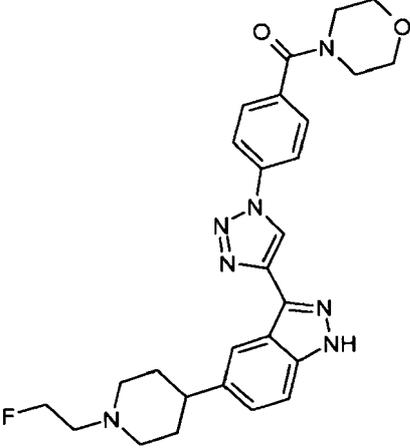
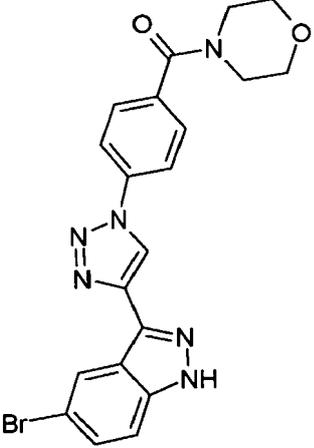
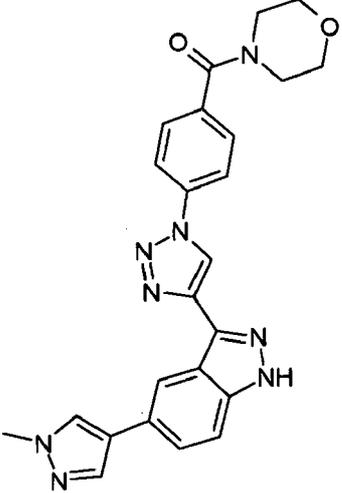
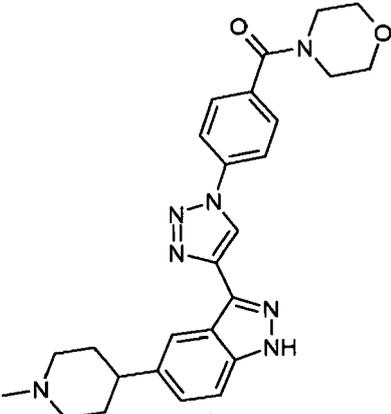
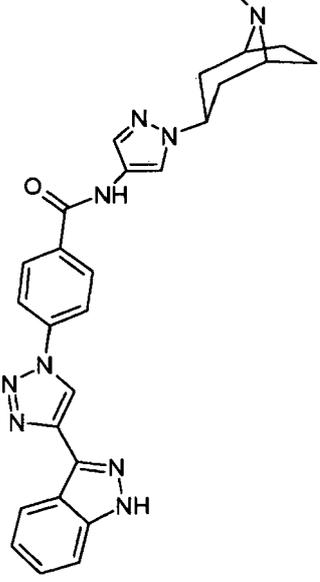
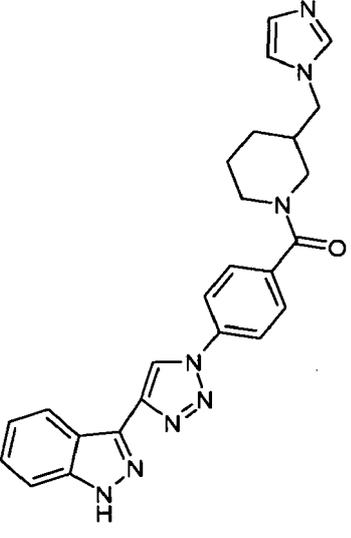
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
91		92	
93		94	
95		96	

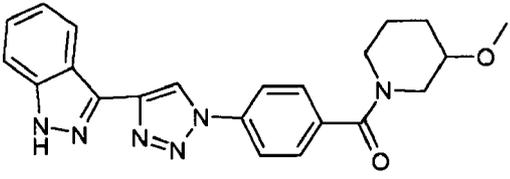
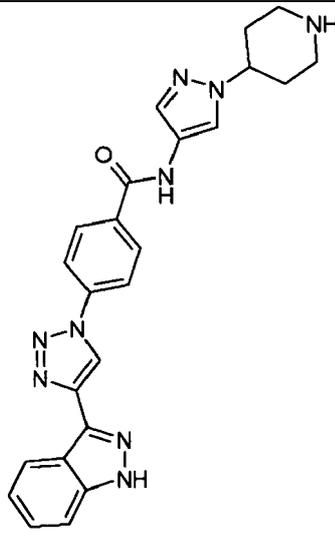
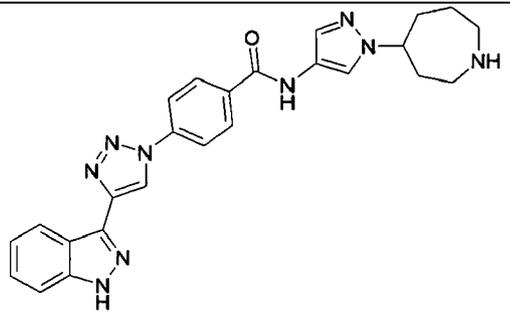
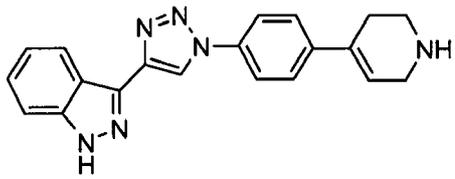
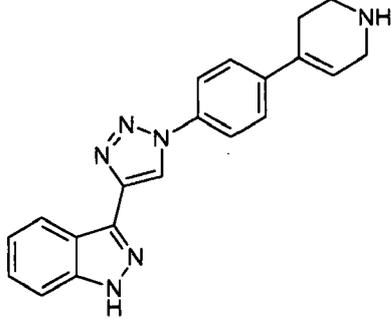
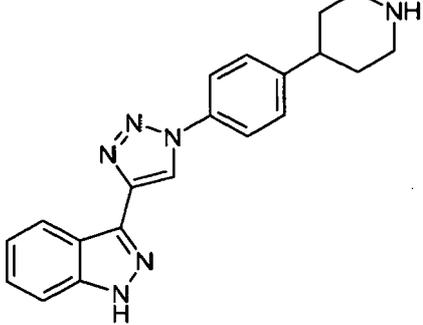
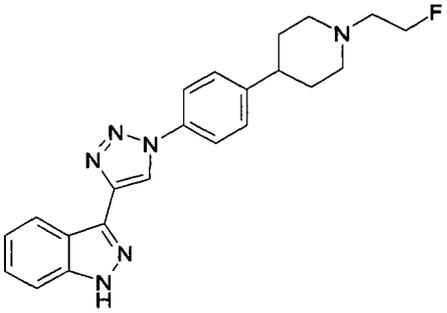
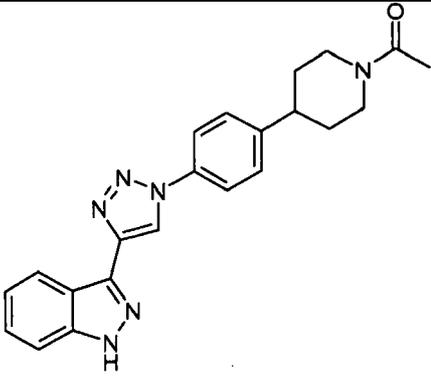
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
97		98	
99		100	
101		102	

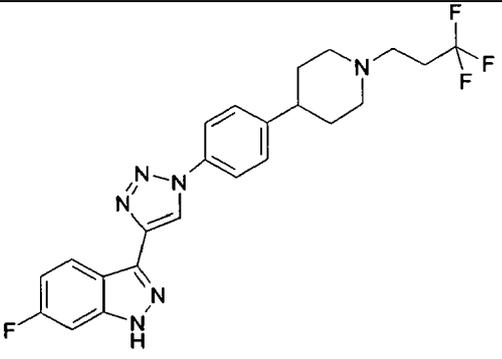
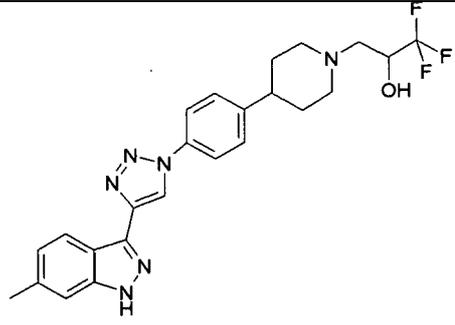
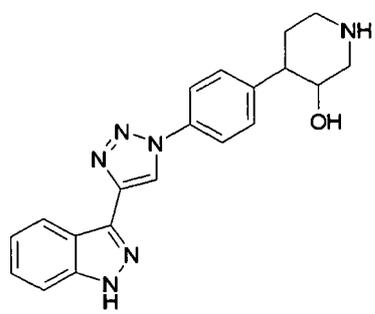
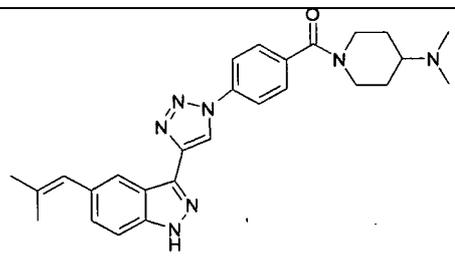
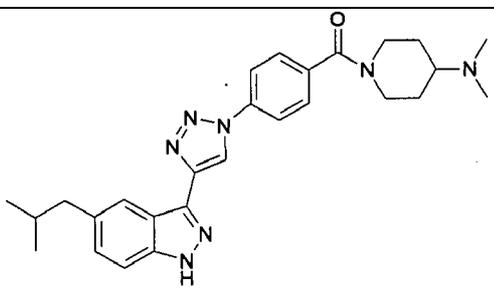
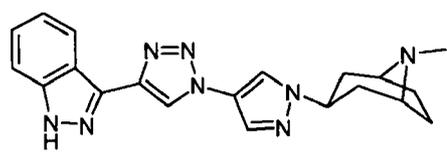
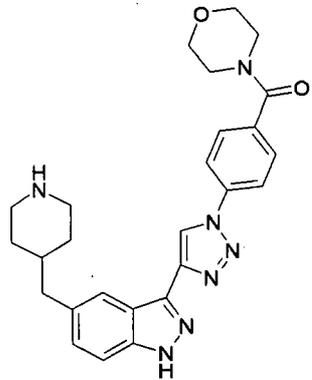
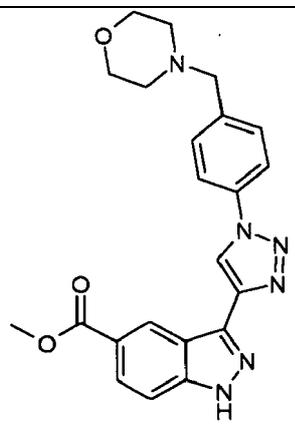
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
103		104	
105		106	
107		108	

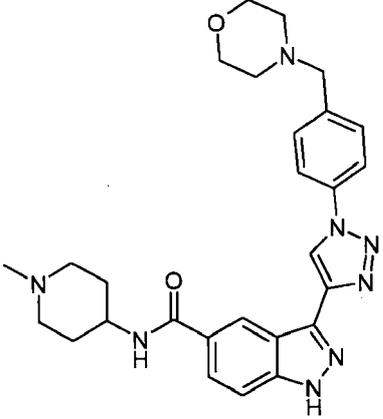
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
109		110	
111		112	
113		114	

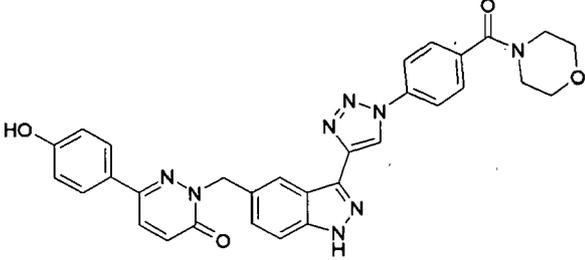
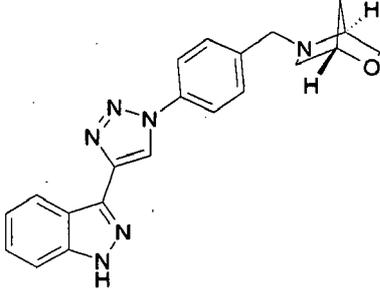
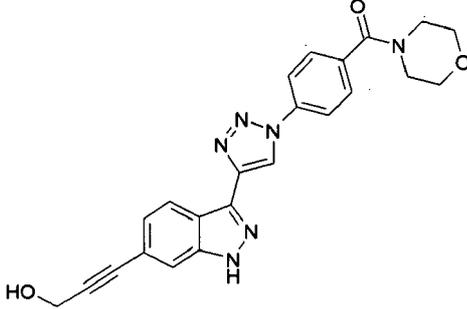
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
115		116	
117		118	
119		120	

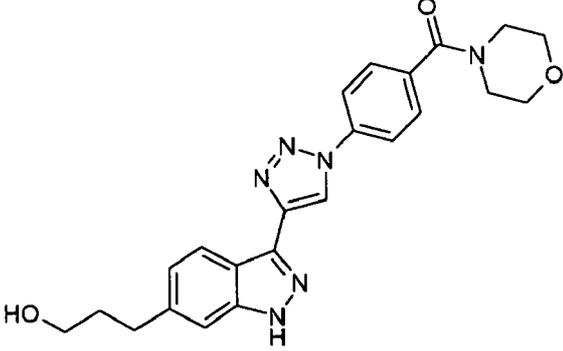
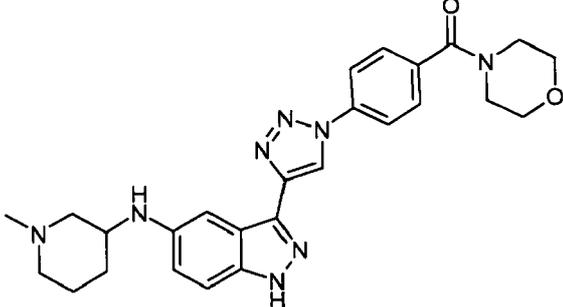
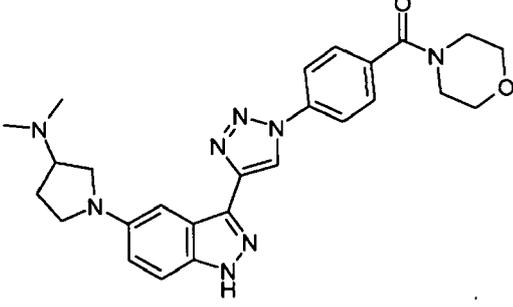
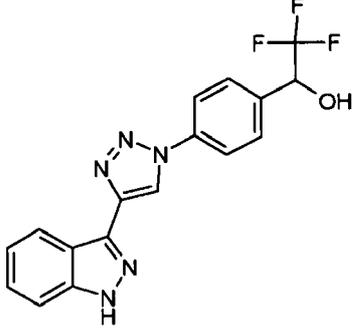
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
121		122	
123		124	
125		126	

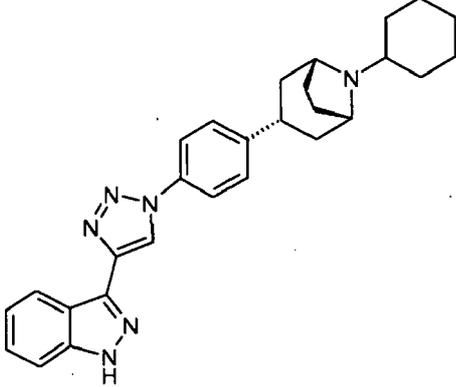
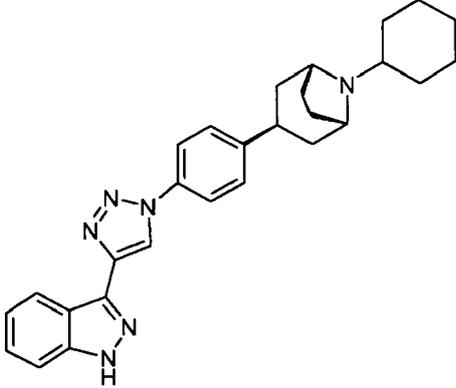
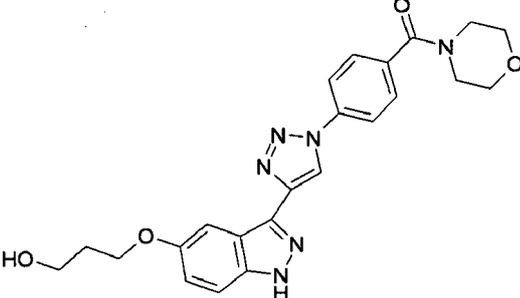
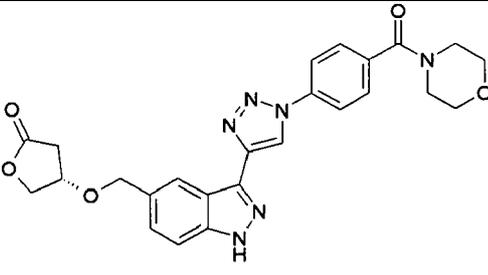
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

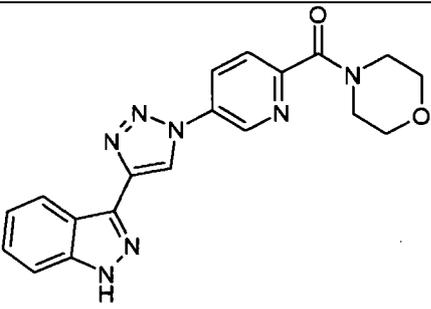
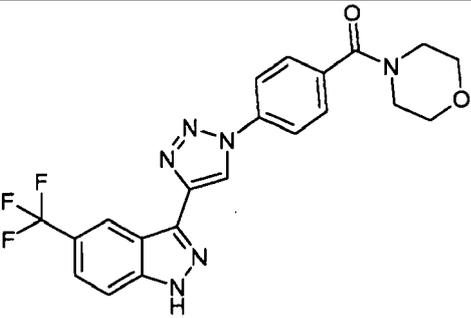
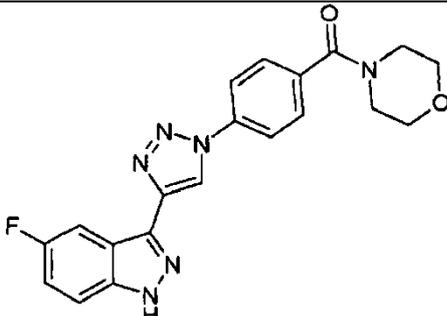
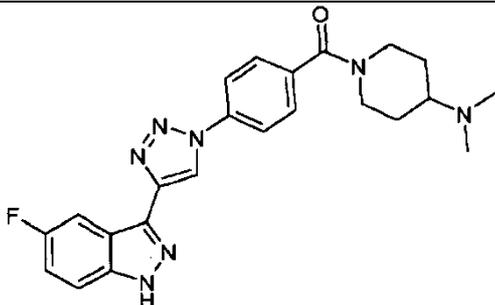
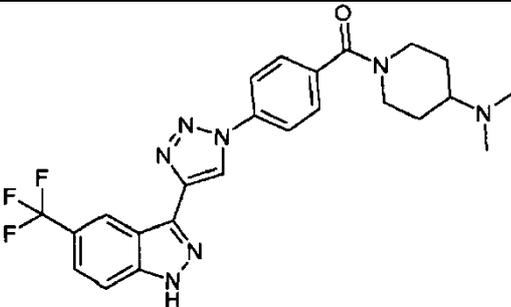
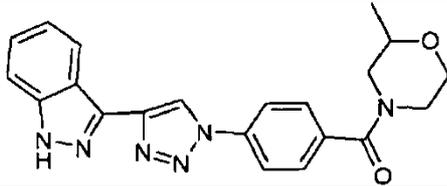
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
135		136	
137		137	
139		140	
141		142	

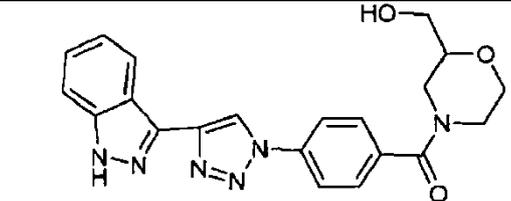
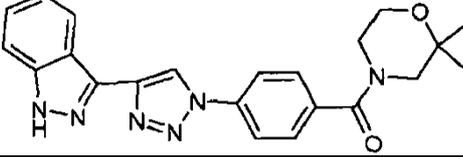
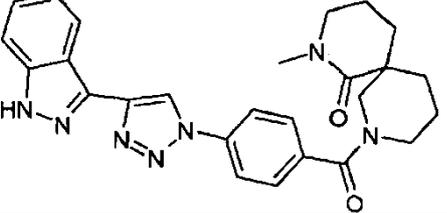
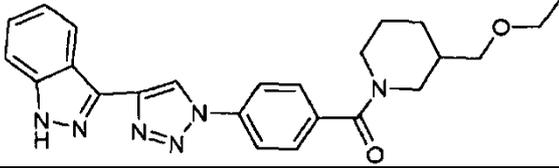
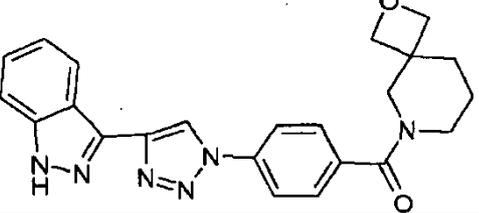
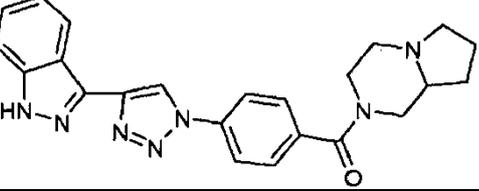
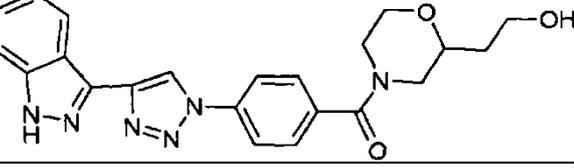
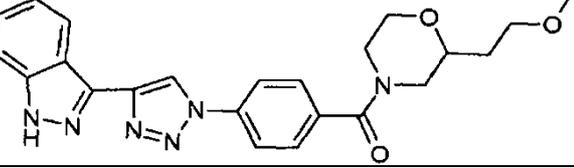
Ej.	Compuestos	Ej.	Compuestos
143			

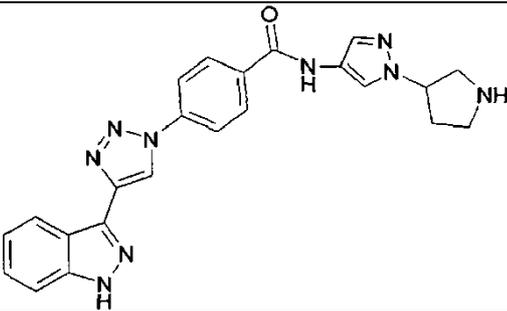
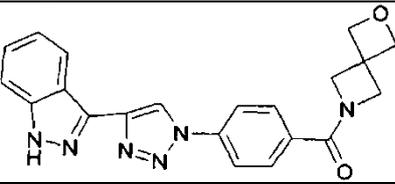
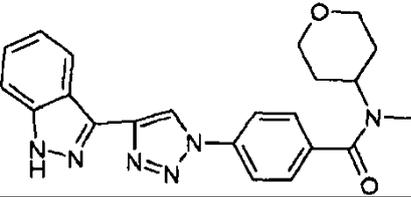
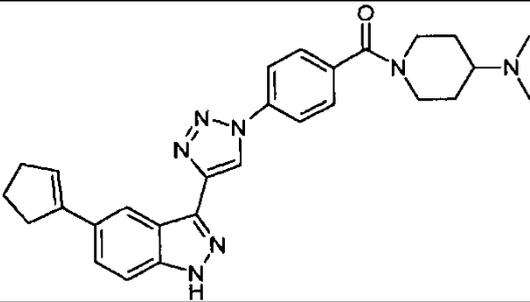
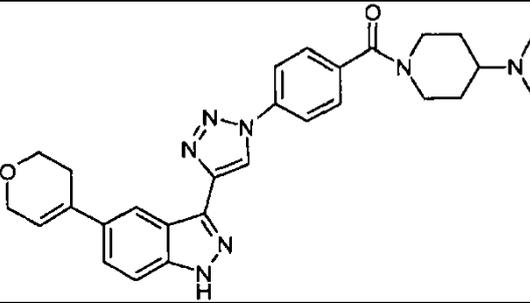
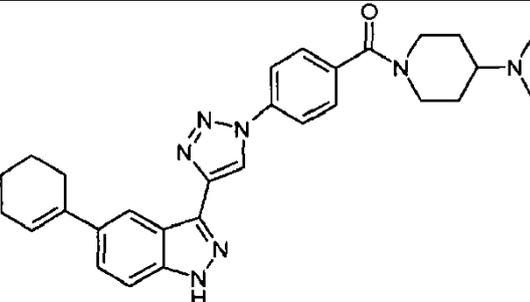
144	
145	
146	

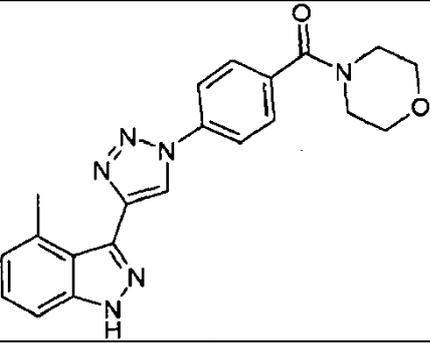
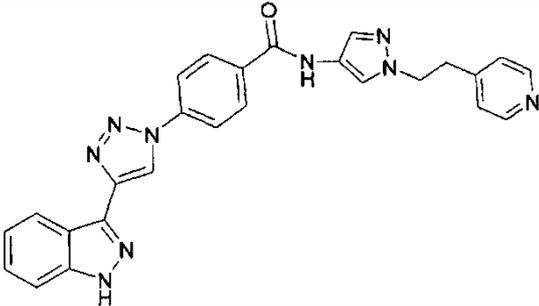
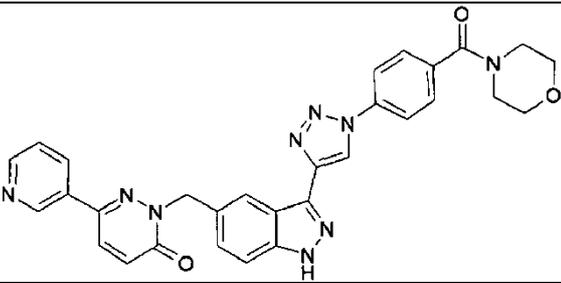
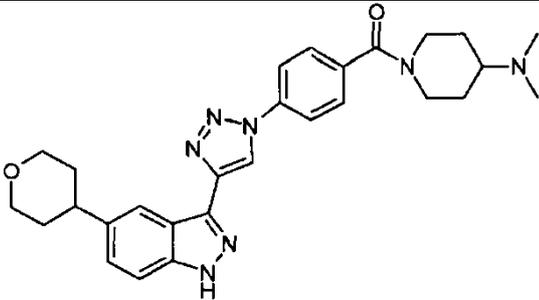
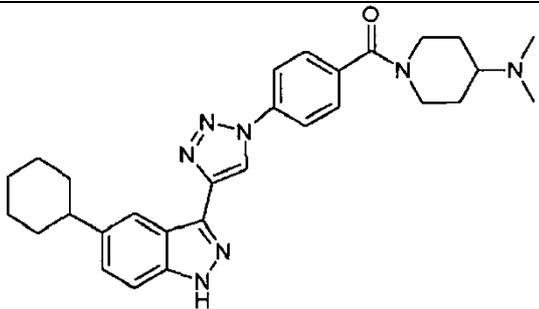
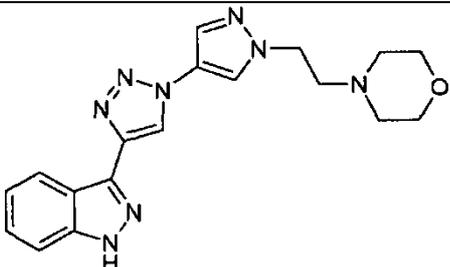
147	 <chem>OCCCCc1ccc2c(c1)n3cnc2n3c4cncn4Nc5ccc(cc5)C(=O)N6CCOCC6</chem>
148	 <chem>CN1CCNCC1Nc2ccc3c(c2)n4cnc3n4c5cncn5C(=O)c6ccc(cc6)N7CCOCC7</chem>
149	 <chem>CN1C(C)CN1Nc2ccc3c(c2)n4cnc3n4c5cncn5C(=O)c6ccc(cc6)N7CCOCC7</chem>
150	 <chem>c1ccc2c(c1)n3cnc2n3c4cncn4Nc5ccc(cc5)C(O)C(F)(F)F</chem>

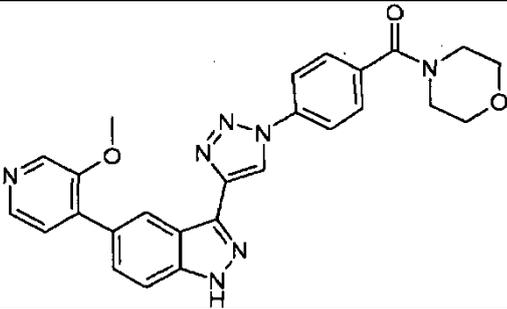
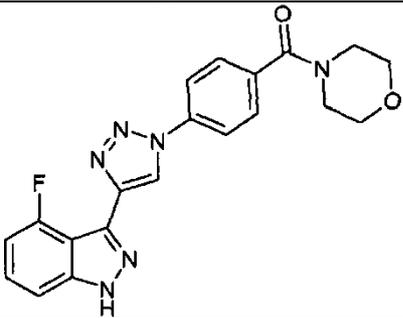
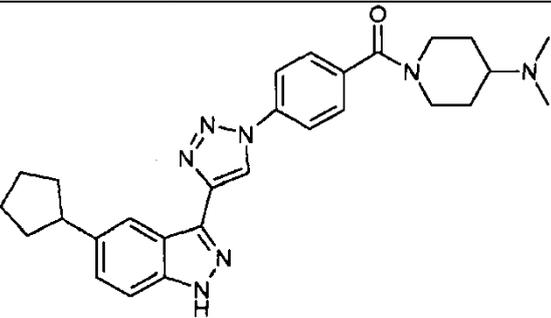
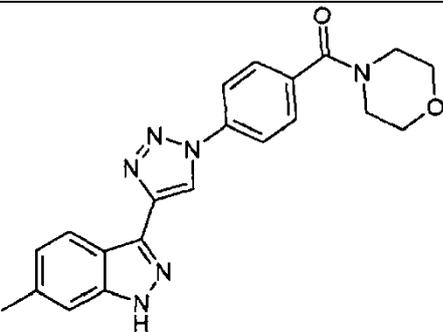
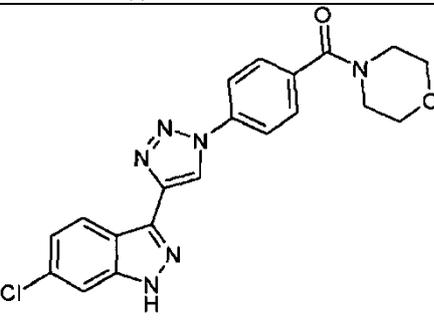
151	
152	
153	
154	

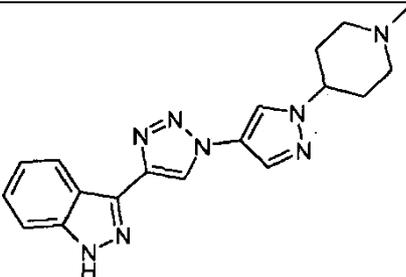
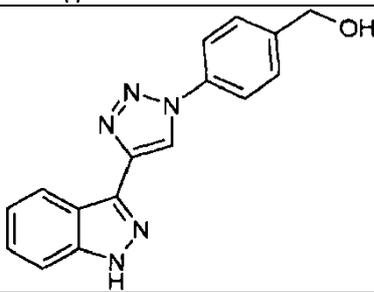
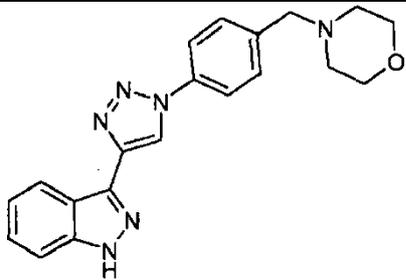
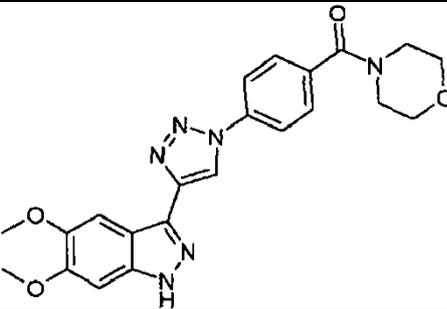
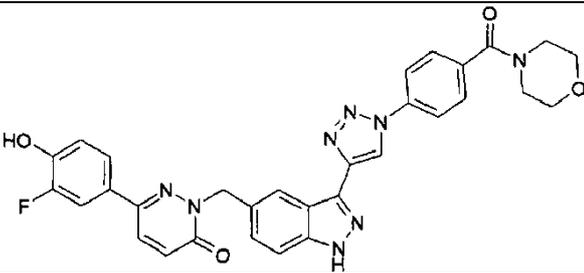
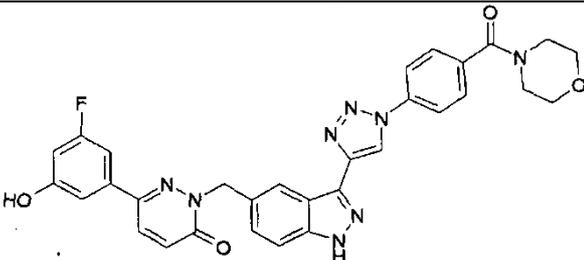
155	
156	
157	
158	
159	
160	

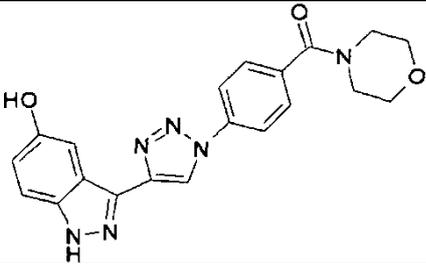
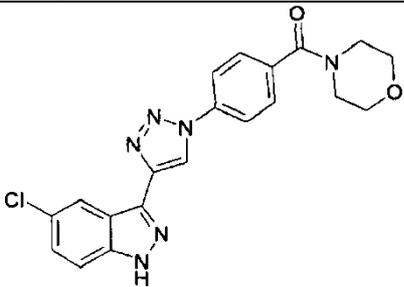
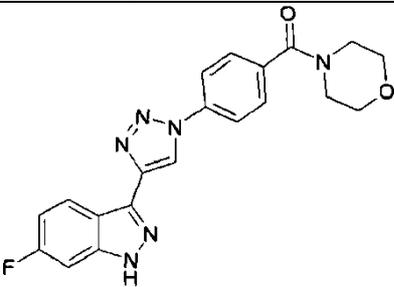
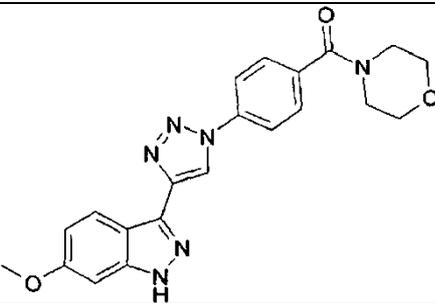
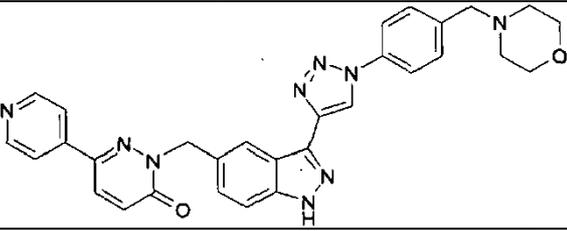
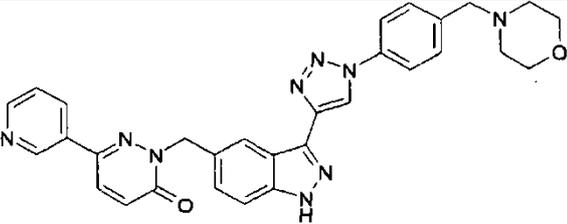
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

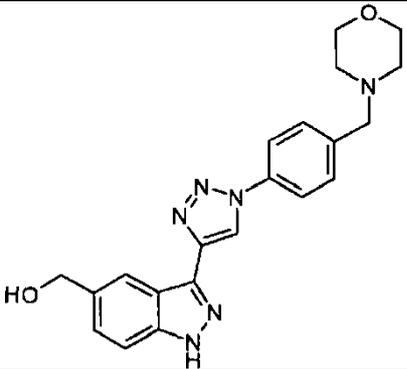
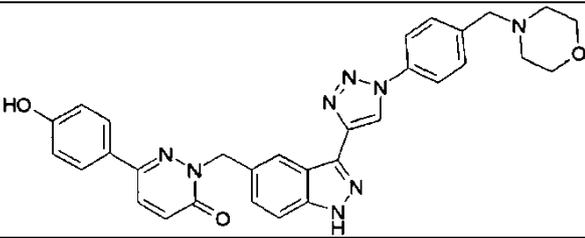
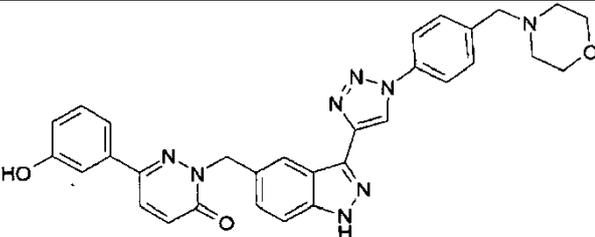
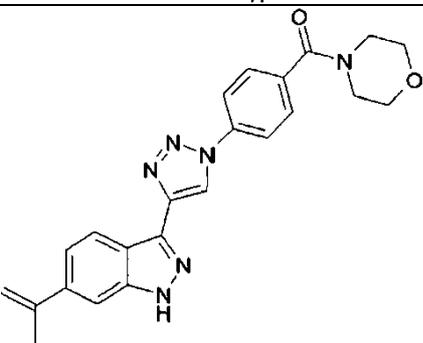
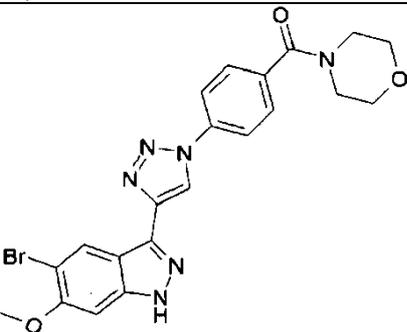
169	
170	
171	
172	
173	
174	

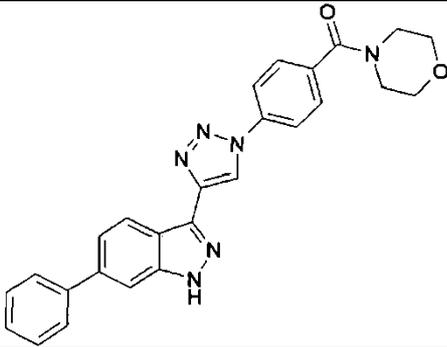
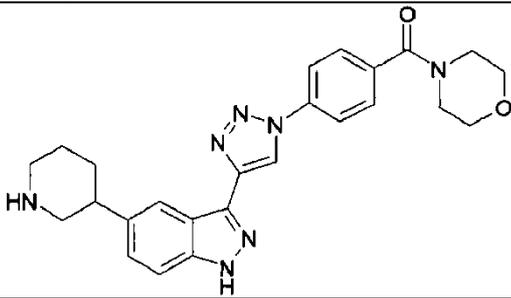
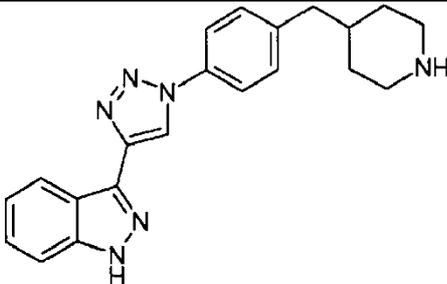
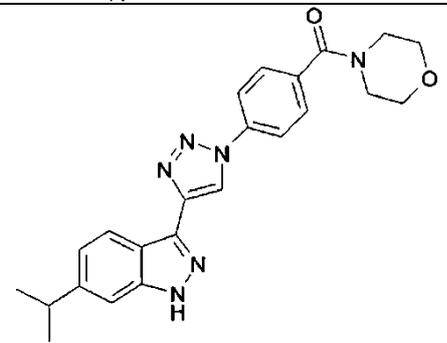
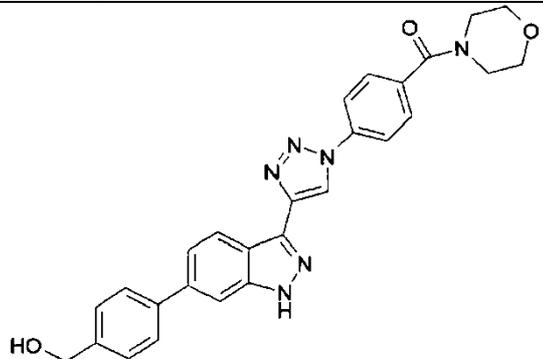
175	
176	
177	
178	
179	
180	

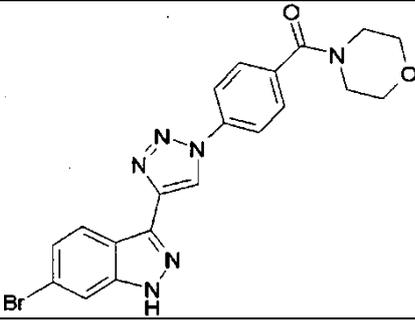
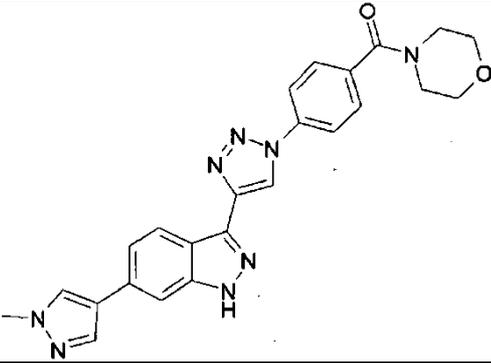
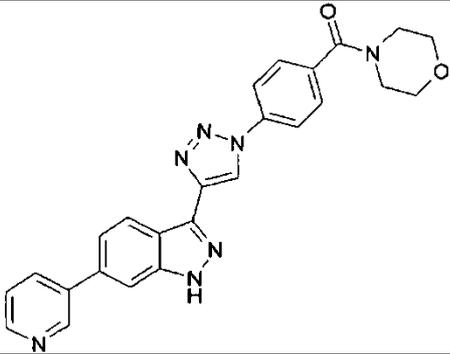
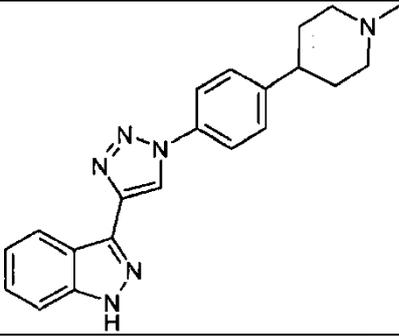
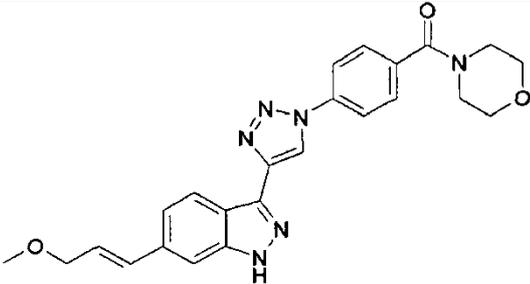
181	
182	
183	
184	
185	

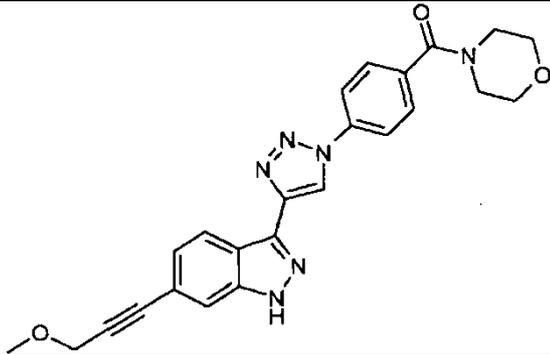
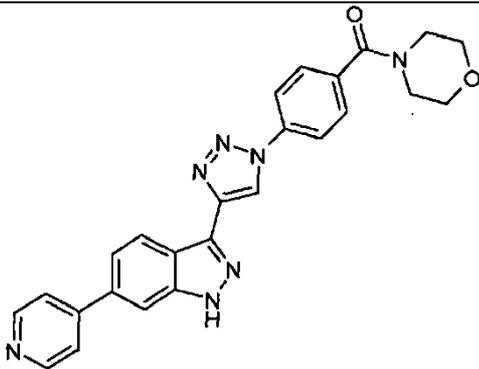
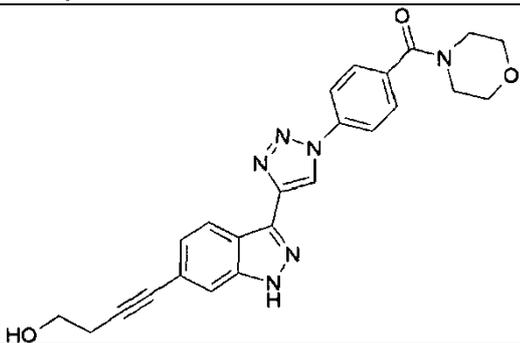
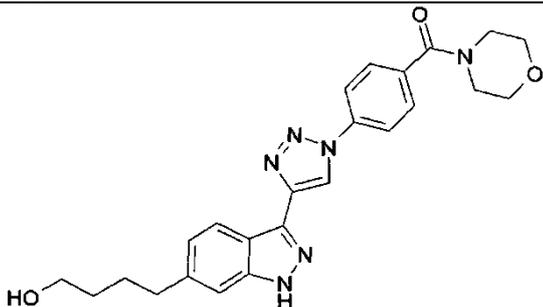
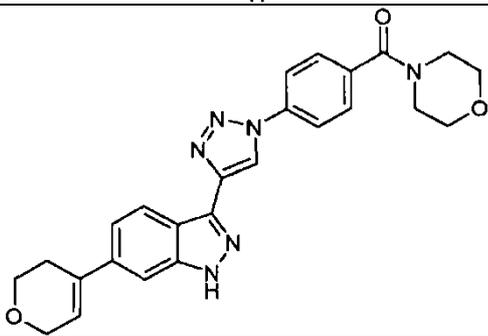
186	
187	
188	
189	
190	
191	

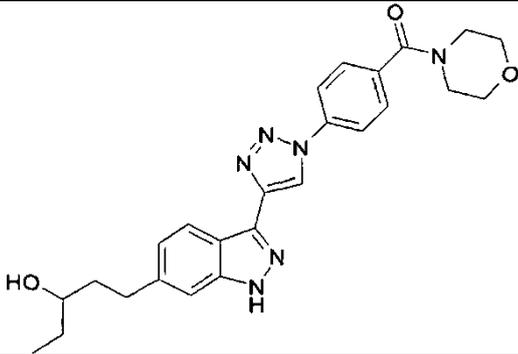
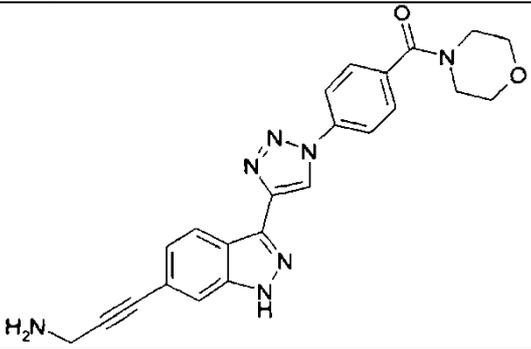
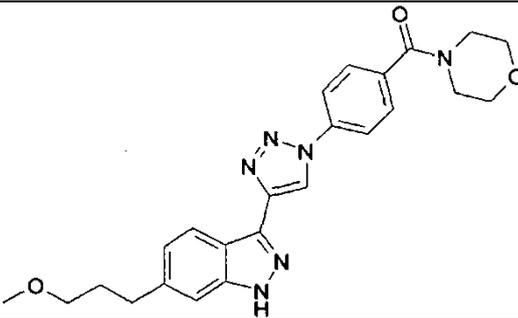
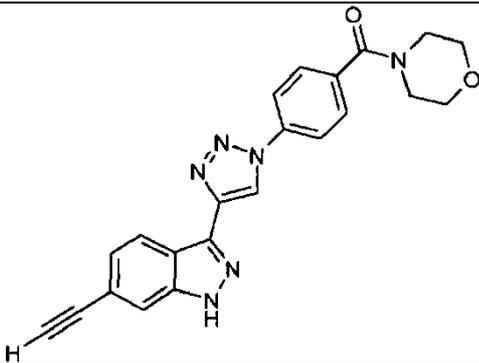
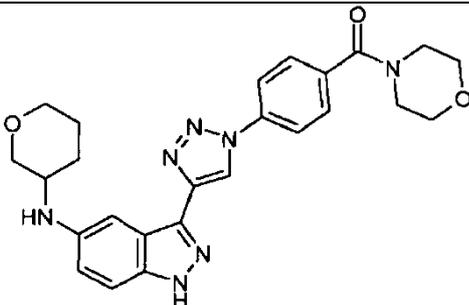
192	
193	
194	
195	
196	
197	

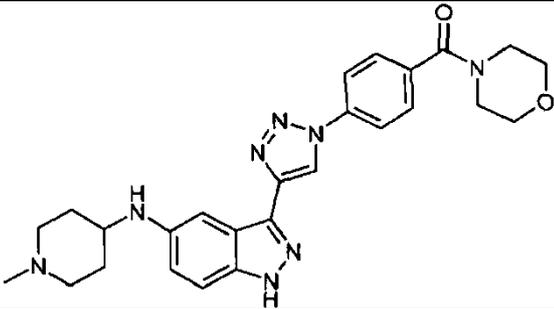
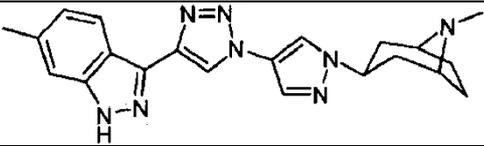
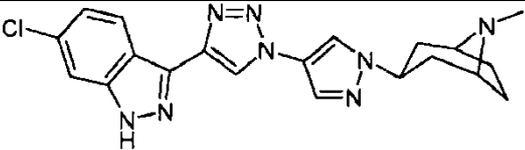
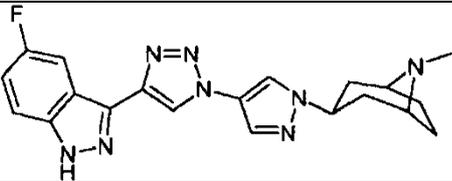
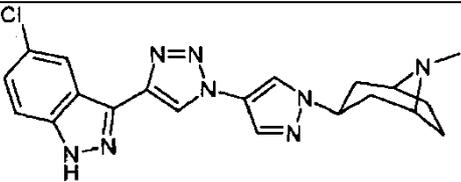
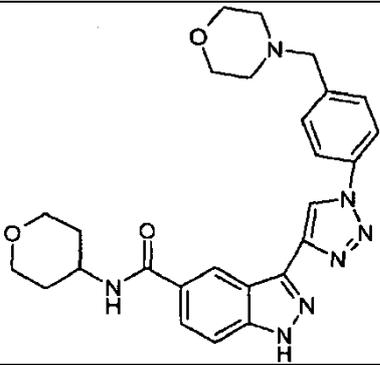
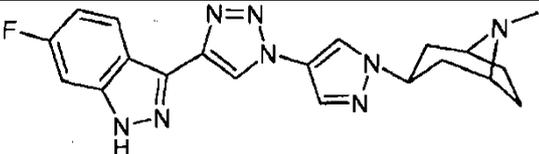
198	
199	
200	
201	
202	

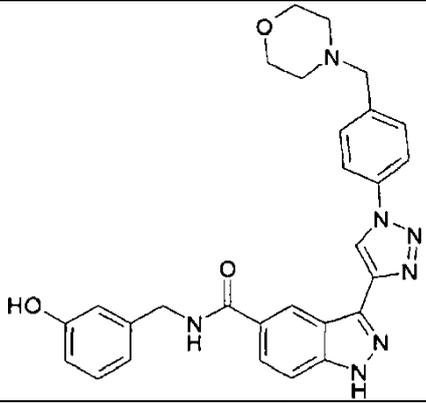
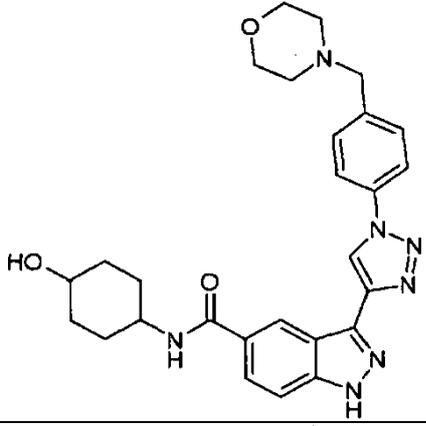
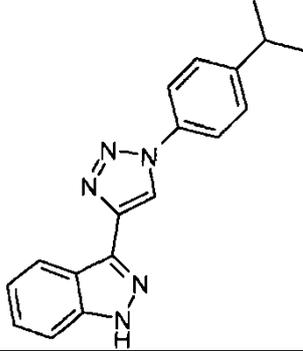
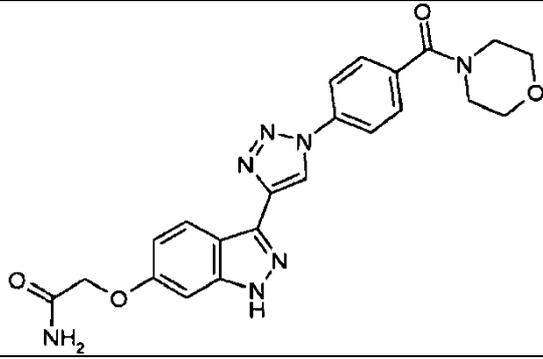
203	
204	
205	
206	
207	

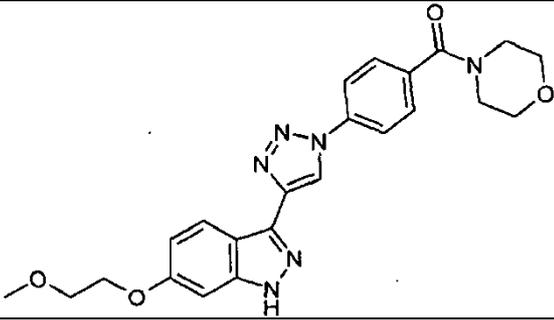
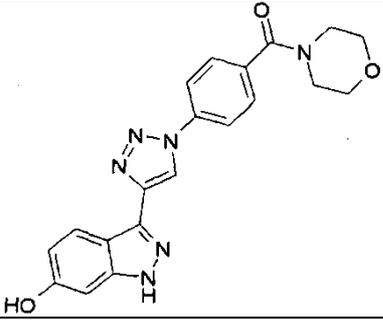
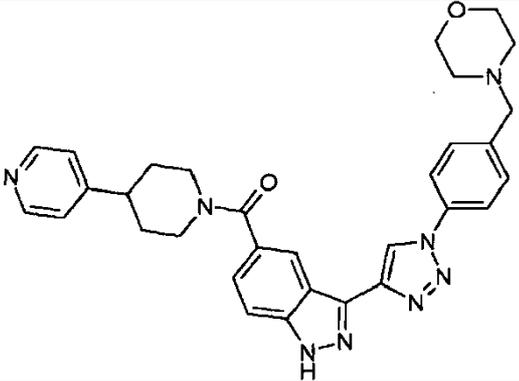
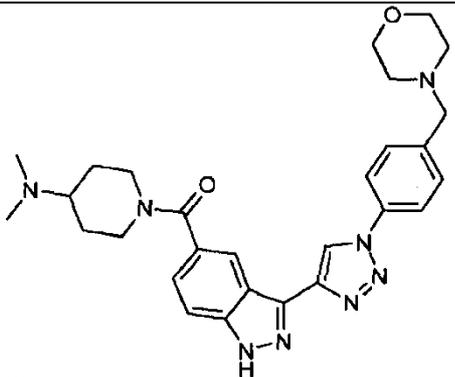
208	
209	
210	
211	
212	

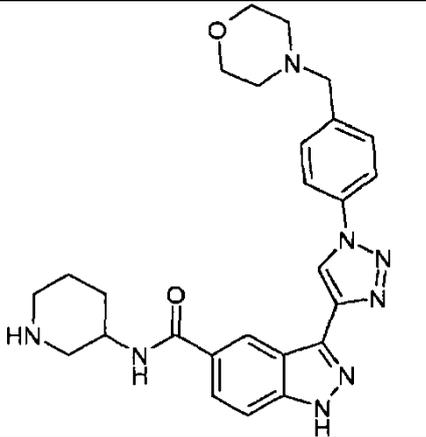
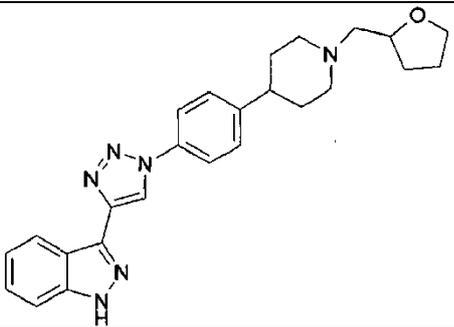
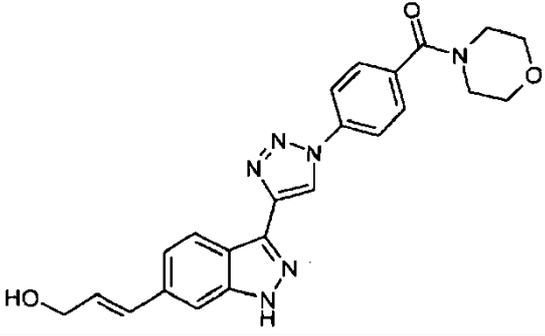
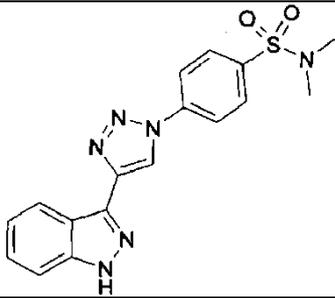
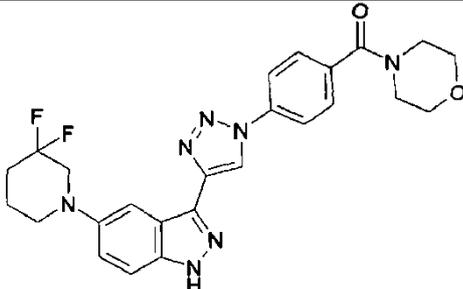
213	
214	
215	
216	
217	

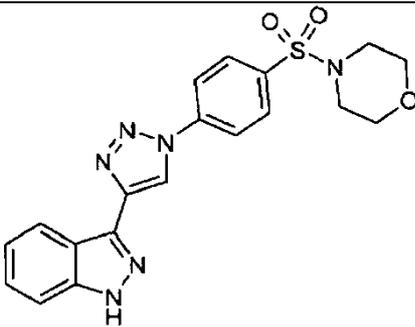
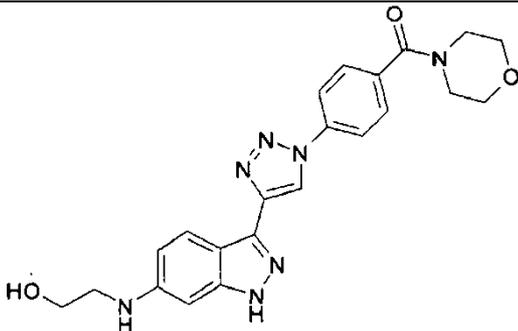
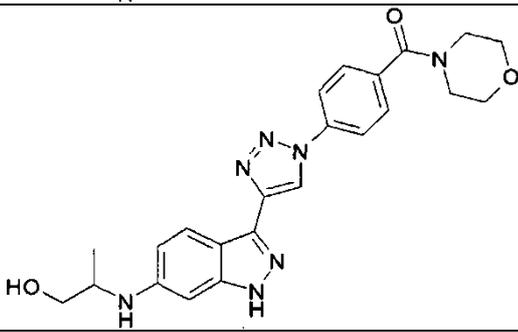
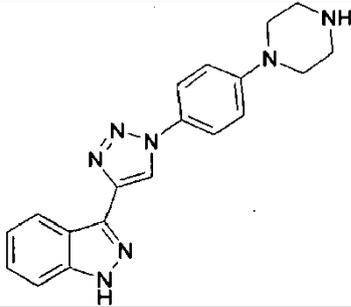
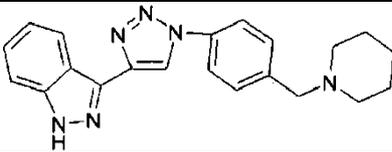
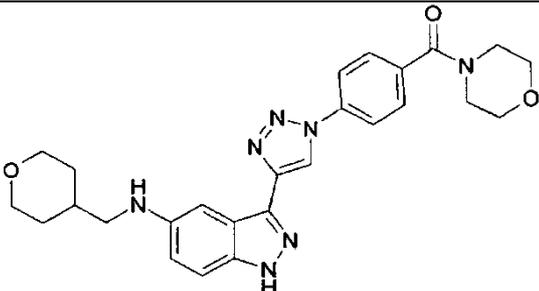
218	 <chem>CC(O)CCc1ccc2c(c1)c3nc4c(ncn34)N5=CN=C(C5)N6=CC=C(C=C6)C(=O)N7CCOCC7</chem>
219	 <chem>NCC#Cc1ccc2c(c1)c3nc4c(ncn34)N5=CN=C(C5)N6=CC=C(C=C6)C(=O)N7CCOCC7</chem>
220	 <chem>COCCc1ccc2c(c1)c3nc4c(ncn34)N5=CN=C(C5)N6=CC=C(C=C6)C(=O)N7CCOCC7</chem>
221	 <chem>C#Cc1ccc2c(c1)c3nc4c(ncn34)N5=CN=C(C5)N6=CC=C(C=C6)C(=O)N7CCOCC7</chem>
222	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc3c(c2)c4nc5c(ncn45)N6=CC=C(C=C6)C(=O)N7CCOCC7</chem>

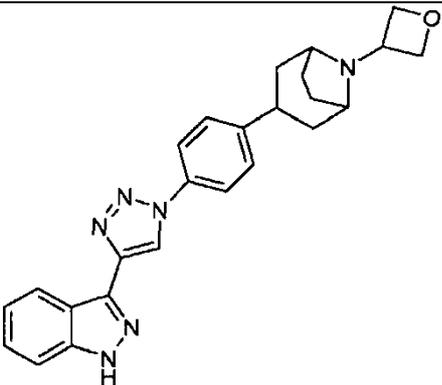
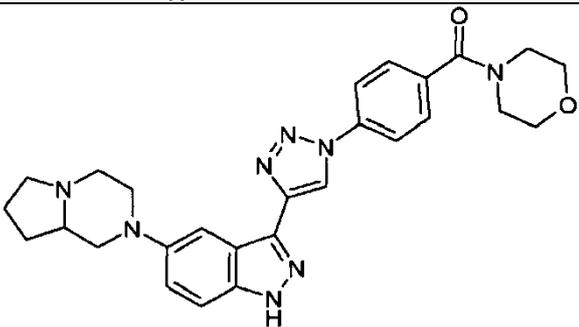
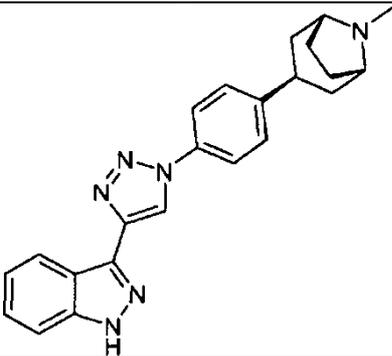
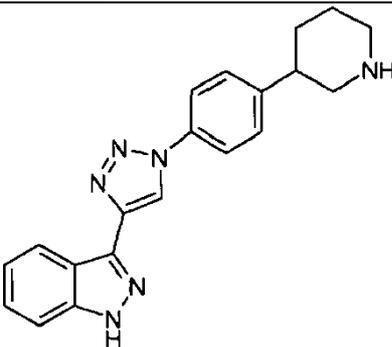
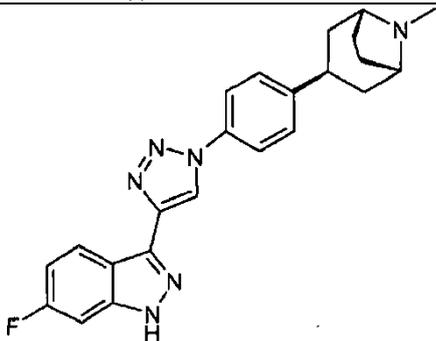
<p>223</p>	
<p>224</p>	
<p>225</p>	
<p>226</p>	
<p>227</p>	
<p>228</p>	
<p>229</p>	

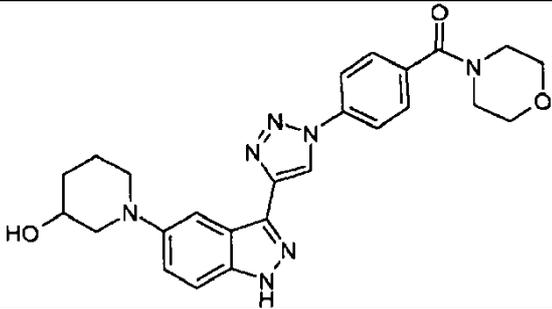
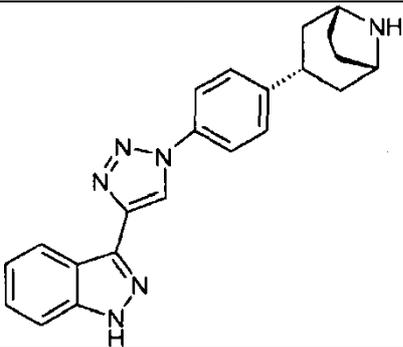
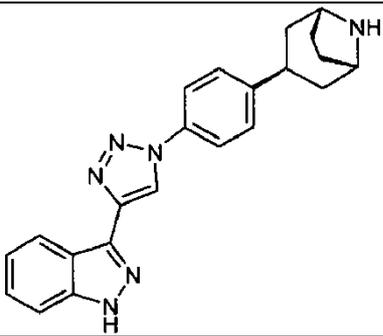
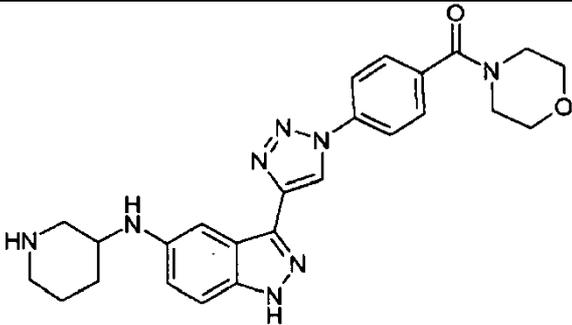
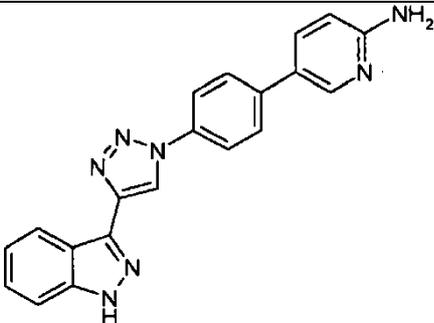
<p>230</p>	
<p>231</p>	
<p>232</p>	
<p>233</p>	

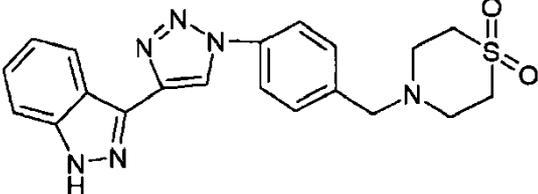
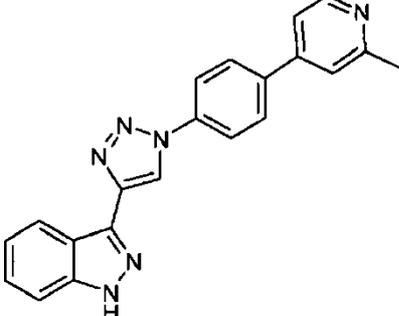
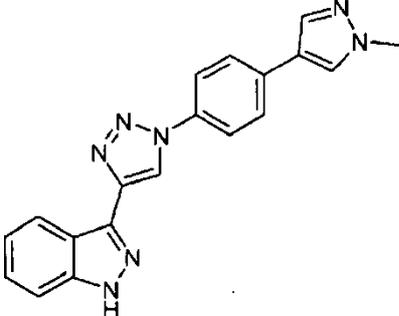
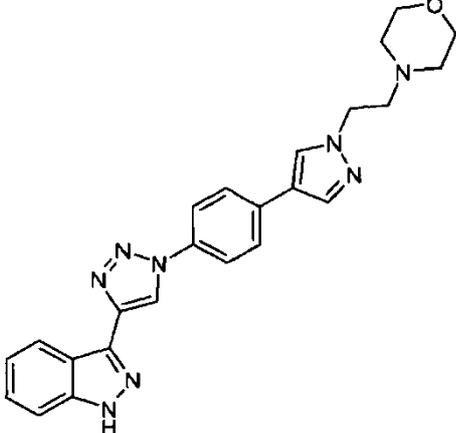
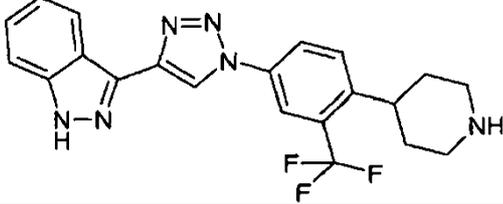
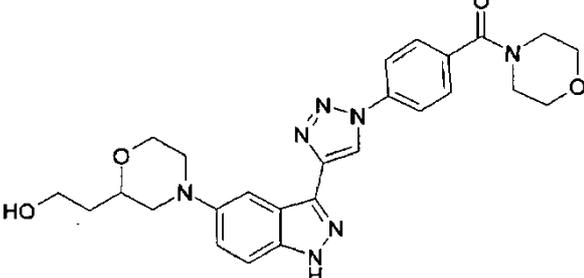
<p>234</p>	
<p>235</p>	
<p>236</p>	
<p>237</p>	

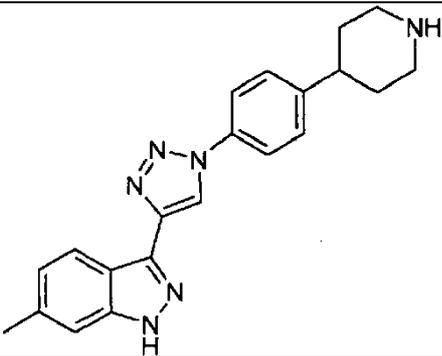
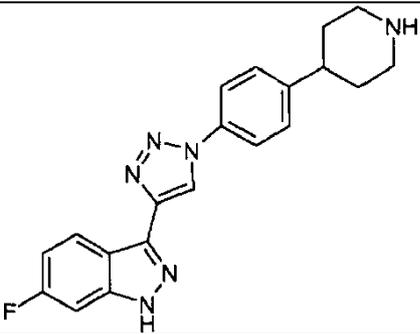
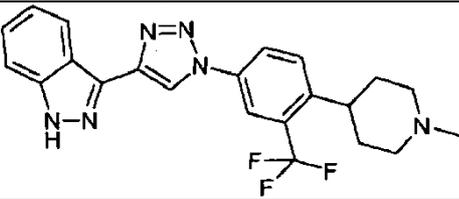
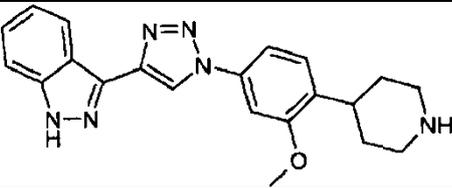
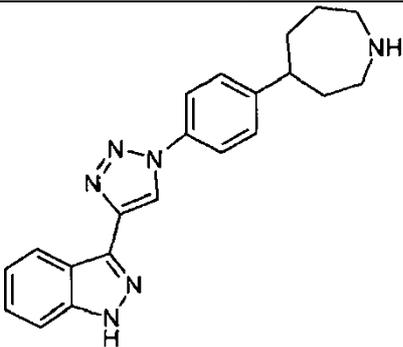
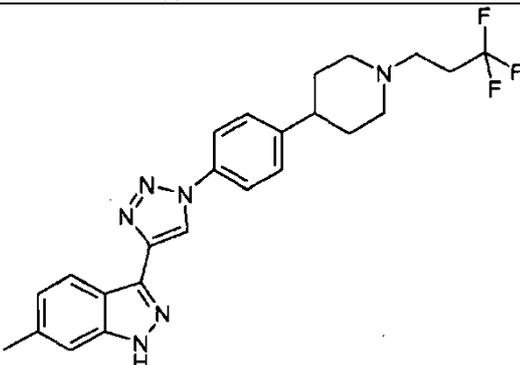
238	
239	
240	
241	
242	

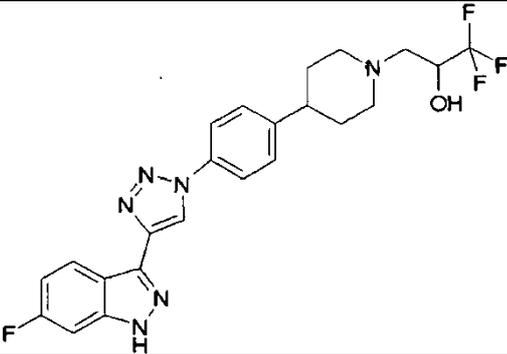
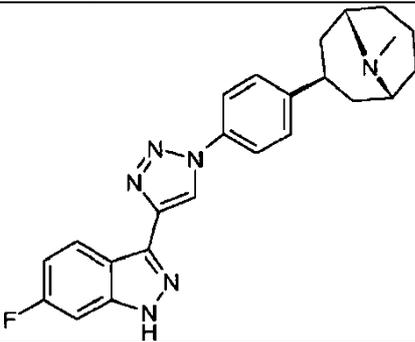
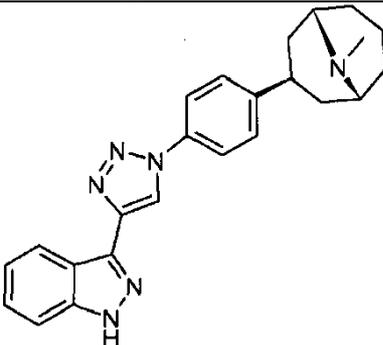
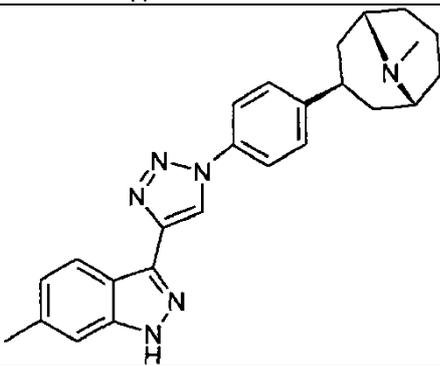
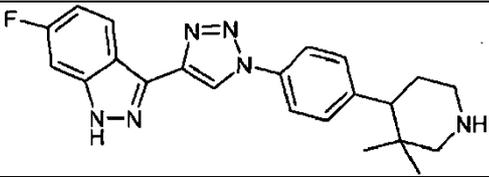
243	
244	
245	
246	
247	
248	

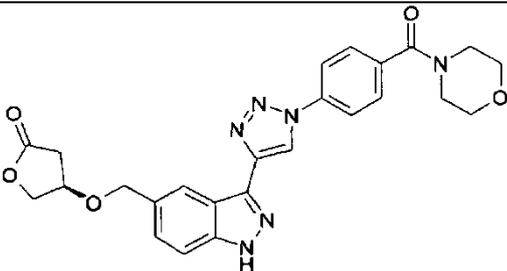
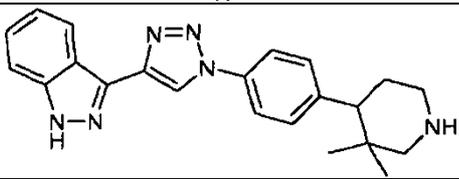
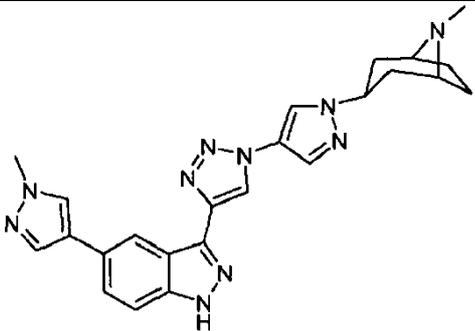
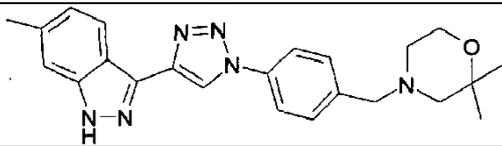
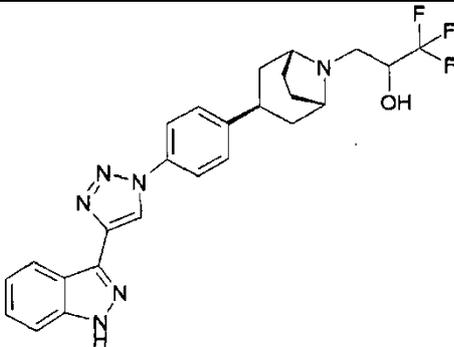
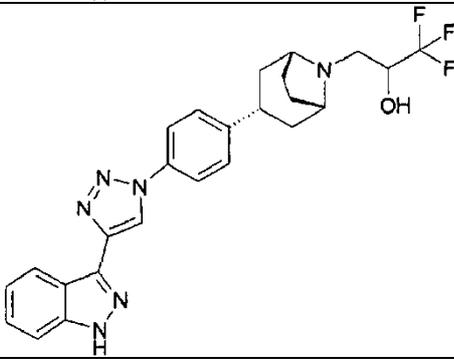
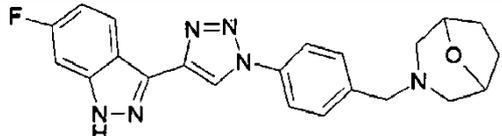
249	
250	
251	
252	
253	

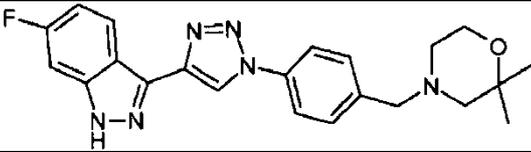
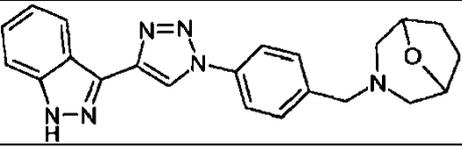
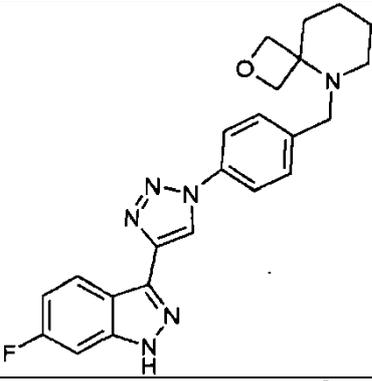
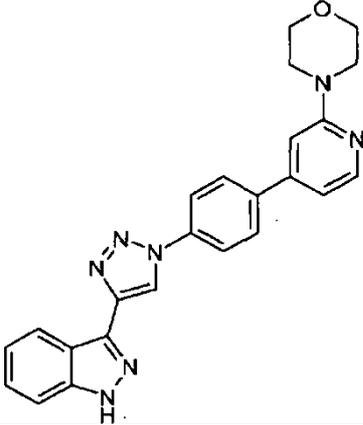
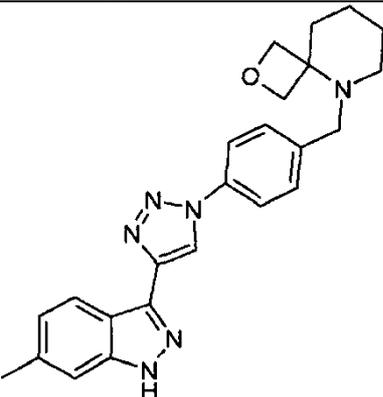
254	
255	
256	
257	
258	

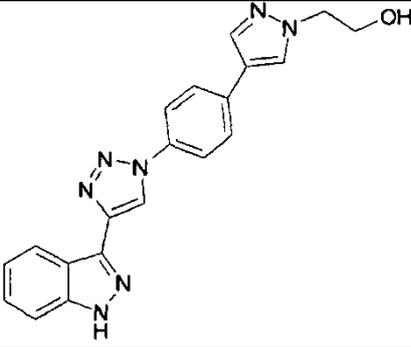
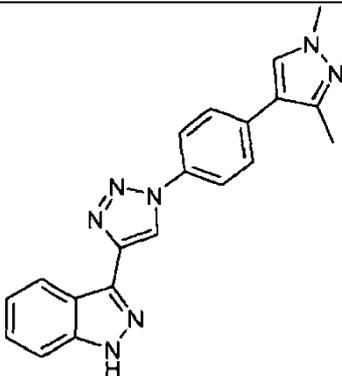
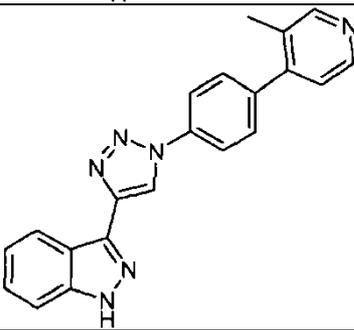
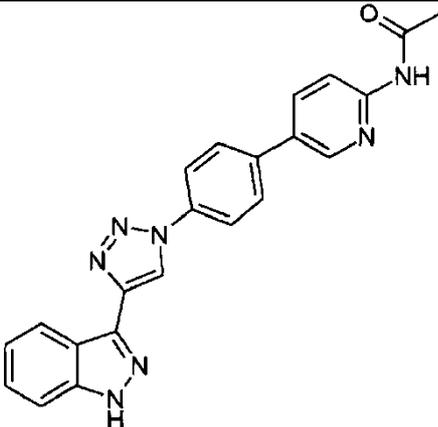
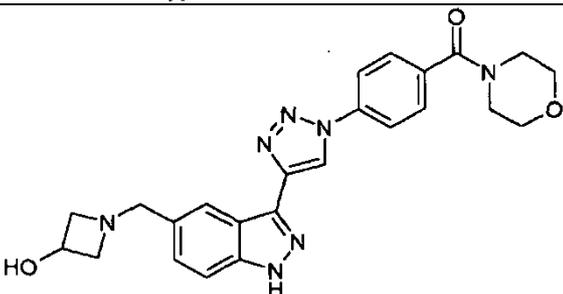
259	
260	
261	
262	
263	
264	

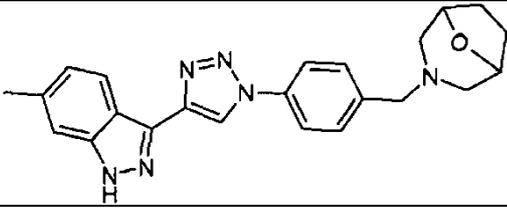
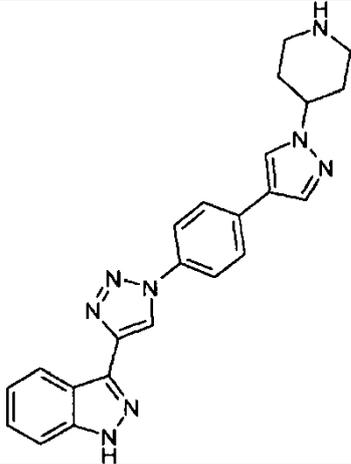
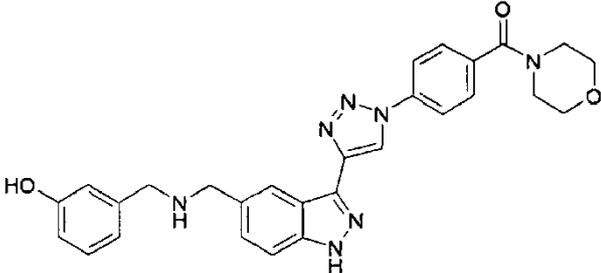
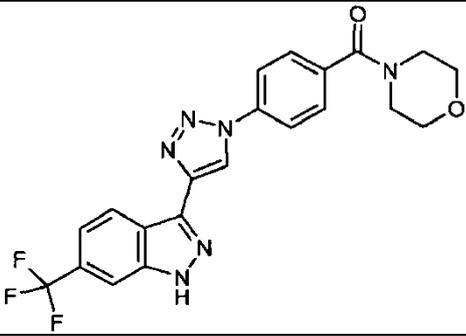
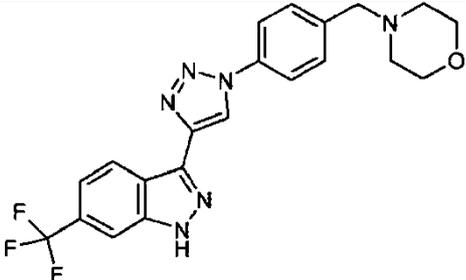
265	
266	
267	
268	
269	
270	

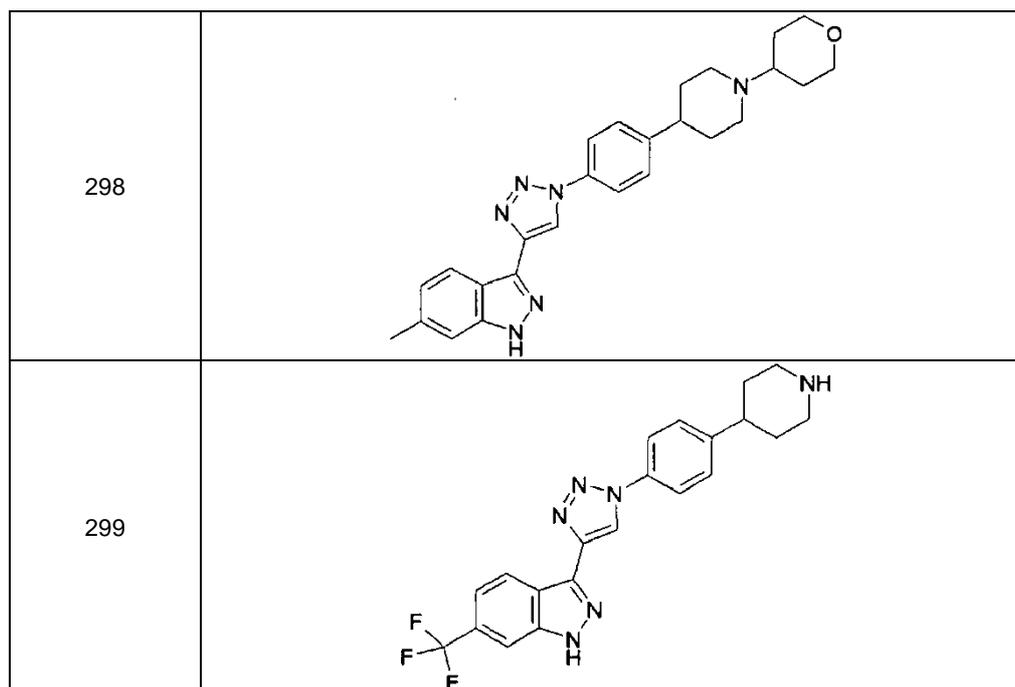
271	
272	
273	
274	
275	

276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

283	
284	
285	
286	
287	

288	
289	
290	
291	
292	

293	
294	
295	
296	
297	



Pueden aislarse compuestos de esta invención en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización en un disolvente apropiado o mediante evaporación de un disolvente apropiado.

5 Las sales aniónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse de una manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una disolución de la base libre con un ácido adecuado, o bien puro o bien en una disolución adecuada, y aislarse la sal resultante o bien mediante filtración o bien mediante evaporación a vacío del disolvente de reacción.

10 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro ácido, pueden prepararse de una manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una disolución del ácido libre con una base adecuada, o bien pura o bien en una disolución adecuada, y aislarse la sal resultante o bien mediante filtración o bien mediante evaporación a vacío del disolvente de reacción. En algunos casos, pueden prepararse sales mezclando una disolución del ácido con una disolución de una sal alcalina o alcalinotérrea (tal como etilhexanoato de sodio, oleato de magnesio), empleando un disolvente en el que la sal alcalina o alcalinotérrea deseada de los compuestos de fórmula (I) precipita, o puede aislarse de otro modo mediante concentración y adición de un compuesto que no es disolvente.

15 Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Dependiendo de las condiciones usadas, los tiempos de reacción son generalmente de entre algunos minutos y 14 días. La temperatura de reacción es de entre aproximadamente  $-30^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $140^{\circ}\text{C}$ , normalmente entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $90^{\circ}\text{C}$ , en particular entre aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  y  $70^{\circ}\text{C}$ .

20 Compuestos de la fórmula (I) y fórmulas relacionadas pueden obtenerse además liberando compuestos de la fórmula (I) a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente de solvólisis o hidrogenólisis.

25 Materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que se adaptan a la fórmula I y fórmulas relacionadas, pero contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes en lugar de uno o más grupos amino y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que portan un grupo protector de amino en lugar de un H átomo unido a un átomo de N, en particular aquellos que portan un grupo  $\text{R}^*\text{-N}$ , en el que  $\text{R}^*$  indica un grupo protector de amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellos que portan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que se adaptan a la fórmula I, pero portan un grupo  $\text{-COOR}^{**}$ , en el que  $\text{R}^{**}$  indica un grupo protector de hidroxilo, en lugar de un grupo  $\text{-COOH}$ .

30 También es posible que esté presente una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos (idénticos o diferentes) en la molécula del material de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes unos de otros, en muchos casos pueden escindirse de manera selectiva.

El término “grupo protector de amino” se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de retirar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte en la molécula. Son típicos de tales grupos, en particular, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Además, dado que los grupos protectores de amino se retiran tras la reacción deseada (o secuencia de reacciones), su tipo y tamaño no son cruciales; sin embargo, se da preferencia a los que tienen 1-20, en particular 1-8, átomos de carbono. El término “grupo acilo” debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente procedimiento. Incluye grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos y ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y, en particular, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y especialmente grupos aralcoxycarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanóilo, tal como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanóilo, tal como fenilacetilo; aroílo, tal como benzoílo y toliilo; ariloxialcanóilo, tal como POA; alcoxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butoxicarbonilo) y 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxycarbonilo, tal como CBZ (“carbobenzoxilo”), 4-metoxibenciloxicarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo, tal como Mtr. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término “grupo protector de hidroxilo” también se conoce en términos generales y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que son fáciles de retirar tras haberse llevado a cabo la reacción química deseada en otra parte en la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos anteriormente mencionados, además también grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no son cruciales ya que se retiran de nuevo tras la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a grupos que tienen 1-20, en particular 1-10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, en los que se prefieren particularmente bencilo y terc-butilo.

Los compuestos de la fórmula I y fórmulas relacionadas se liberan a partir de sus derivados funcionales (dependiendo del grupo protector usado), por ejemplo ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácido tricloroacético, TFA o ácidos sulfónicos, tales como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre es necesaria. Disolventes inertes adecuados son preferiblemente orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, éteres, tales como tetrahydrofurano o dioxano, amidas, tales como DMF, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, además también alcoholes, tales como metanol, etanol o isopropanol, y agua. Además son adecuadas mezclas de los disolventes anteriormente mencionados. TFA se usa preferiblemente en exceso sin adición de un disolvente adicional, y ácido perclórico se usa preferiblemente en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en una razón de 9:1. Las temperaturas de reacción para la escisión son ventajosamente de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre 15 y 30°C (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OtBut y Mtr pueden escindirse, por ejemplo, preferiblemente usando TFA en diclorometano o usando HCl aproximadamente de 3 a 5 N en dioxano a 15-30°C, y el grupo FMOC puede escindirse usando una disolución a aproximadamente del 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°C.

Los grupos protectores que pueden retirarse por hidrogenólisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir del derivado de oxadiazol del mismo) pueden escindirse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo un catalizador de metal noble, tal como paladio, ventajosamente sobre un soporte, tal como carbono). Disolventes adecuados en este caso son los indicados anteriormente, en particular, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, o amidas, tales como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo generalmente a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100°C y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30°C y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ es satisfactoria, por ejemplo, con Pd a del 5 al 10%/C en metanol o usando formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°C.

Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol o dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos de nitro, tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Los ésteres pueden hidrolizarse, por ejemplo, usando HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o usando LiOH, NaOH o KOH en agua, agua/THF, agua/THF/etanol o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100°C.

Los grupos amino libres pueden acilarse adicionalmente de una manera convencional usando un anhídrido o cloruro de acilo o alquilarse usando un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60°C y +30°C.

5 La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Se entiende que el término "solvatos de los compuestos" significa aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcoholatos.

10 Se entiende que el término "derivados de profármaco" significa compuestos de la fórmula I que se han modificado, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos. Preferiblemente "profármaco", como de los compuestos de fórmula I, se refiere a compuestos derivados que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula I, tal como por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. T. Higuchi y V. Stella proporcionan una discusión exhaustiva del concepto de profármaco en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975). Pueden encontrarse ejemplos de ésteres útiles como profármacos para compuestos que contienen grupos carboxilo en las páginas 14-21 de "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York (1987).

15 Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La fórmula (I) y fórmulas relacionadas también abarcan mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

Estas son de manera particularmente preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo del estado patológico tratado, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, pueden prepararse formulaciones farmacéuticas de este tipo usando un procedimiento, que se conoce generalmente en la técnica farmacéutica.

35 Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para la administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo mediante métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

45 Por tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol y agua. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

50 Se producen cápsulas preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y rellenando cubiertas de gelatina conformadas con la misma. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del

medicamento tras haberse ingerido la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados así como colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes preparados a partir de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma de xantano. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando la mezcla entera para dar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de formación de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme que se descomponen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de impedir la adherencia a los moldes de moldeo de comprimidos. Después se prensa la mezcla lubricada para dar comprimidos. Los principios activos también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y después pensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa de brillo de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprende una cantidad previamente especificada de los compuestos. Pueden prepararse jarabes resolviendo los compuestos en una disolución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxitilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral pueden encapsularse, si se desea, en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolonga o se retarda, tal como, por ejemplo, recubriendo o incorporando material particulado en polímeros y cera.

Los compuestos de la fórmula (I), y fórmulas relacionadas y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Pueden formarse liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula (I), y fórmulas relacionadas y la sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y los otros principios activos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con radicales de palmitoilo. Los compuestos pueden acoplarse además a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poli-ortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica como apósitos independientes para un contacto prolongado, estrecho, con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del apósito mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

- 5 Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como crema o pomada tópica. En el caso de la formulación para dar una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica al ojo incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en la que se toma el tabaco rapé, es decir mediante inhalación rápida a través de los conductos nasales desde un recipiente que contiene el polvo sujeto cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan disoluciones del principio activo en agua o aceite.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan neblinas o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de lo cual la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de una única dosis o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesaria la adición del líquido portador estéril, por ejemplo agua para fines de inyección, inmediatamente antes del uso.
- 30 Las disoluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula pueden prepararse a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles.
- Sobra decir que, además de los constituyentes anteriores particularmente mencionados, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender aromatizantes.
- 35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del animal, el estado patológico preciso que requiere tratamiento, y su intensidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y se determina en última instancia por el médico o veterinario encargado. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor
- 40 (mamífero) al día y de manera particular normalmente en el intervalo de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es habitualmente de entre 70 y 700 mg, en la que esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede
- 45 determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto en sí mismo.
- La presente invención se refiere además a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionado con IRAK, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y fórmulas relacionadas. La presente invención se refiere preferiblemente a un método, en el que el trastorno asociado con IRAK es un estado o trastorno autoinmunitario asociado con una respuesta inmunitaria excesivamente activa o
- 50 cáncer. La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de un sujeto que padece una anomalía inmunorreguladora, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula (I), y fórmulas relacionadas en una cantidad que es eficaz para tratar dicha anomalía inmunorreguladora. La presente invención se refiere preferiblemente a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es una enfermedad inflamatoria

autoinmunitaria o crónica seleccionada del grupo que consiste en: enfermedades alérgicas, esclerosis lateral  
 5 amiotrófica (ALS), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus tipo I, enfermedad  
 inflamatoria del intestino, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide  
 ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de  
 10 Graves y asma. La presente invención se refiere además a un método en el que la anomalía inmunorreguladora es  
 rechazo de trasplante de médula ósea o de órgano y enfermedad de injerto contra huésped. La presente invención  
 se refiere además a un método en el que la anomalía inmunorreguladora se selecciona del grupo que consiste en:  
 15 trasplante de órganos o tejido, enfermedades de injerto contra huésped provocadas por trasplante, síndromes  
 autoinmunitarios incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis  
 múltiple, esclerosis sistémica, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica,  
 glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias tras infección incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis tras  
 20 infección, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de  
 contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolisis  
 ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata,  
 25 queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada con enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis  
 herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma de la córnea, pénfigo ocular, úlcera de Mooren,  
 escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad  
 obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco,  
 30 asma por polvo, asma crónico o asma inveterado, asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias,  
 bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular provocado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades  
 isquémicas del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales  
 asociadas con quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis,  
 35 enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migrañas, rinitis, eczema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture,  
 síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de  
 Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia  
 de glóbulos rojos pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica  
 40 autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis,  
 sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar,  
 sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arteriosclerosis, aterosclerosis,  
 45 síndrome de aortitis, poliarteritis nudosa, miocardosis, escleroderma, granuloma de Wegener, síndrome de Sjogren,  
 adiposis, fascitis eosinófila, lesiones de las encías, periodoncio, hueso alveolar, sustancia ósea del hueso,  
 glomerulonefritis, alopecia androgénica o alopecia senil previniendo la pérdida de cabello o proporcionando  
 germinación de cabello y/o fomentando la generación de cabello y el crecimiento de cabello, distrofia muscular,  
 50 pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión por isquemia-reperusión de órganos que se  
 produce tras la conservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque por endotoxinas, colitis  
 pseudomembranosa, colitis provocada por fármaco o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia  
 renal crónica, toxinosis provocada por fármacos y oxígeno en los pulmones, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar,  
 cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización del cristalino, quemadura por  
 55 álcali de la córnea, dermatitis con eritema multiforme, dermatitis ampollosa de IgA lineal y dermatitis del cemento,  
 gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades provocadas por contaminación medioambiental,  
 envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad provocada por liberación de  
 leucotrieno-C4 o histamina, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis  
 esclerosante, resección de hígado parcial, necrosis de hígado aguda, necrosis provocada por toxina, hepatitis vírica,  
 60 choque, o anoxia, hepatitis de por virus B, hepatitis distinta de A/distinta de B, cirrosis, cirrosis alcohólica,  
 insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de comienzo tardío, insuficiencia  
 hepática "crónica reagudizada", aumento del efecto quimioterápico, infección por citomegalovirus, infección por  
 CMVH, SIDA, cáncer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, traumatismo e infección bacteriana crónica.

Preferiblemente, los trastornos asociados con IRAK se seleccionan de artritis reumatoide, artritis psoriásica,  
 50 osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica,  
 esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de  
 Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados  
 con criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de comienzo en la  
 edad adulta, gota, pseudogota, síndrome de SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, accidente  
 55 cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad celíaca, DIRA (deficiencia de antagonista de receptor de IL-1),  
 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, cáncer.

Compuestos preferidos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas muestran una CI50 para la unión a IRAK de menos de  
 aproximadamente 5  $\mu\text{M}$ , preferiblemente menos de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  e incluso más preferiblemente menos de  
 aproximadamente 0,100  $\mu\text{M}$ .

Compuestos según la fórmula (I), y fórmulas relacionadas, pueden prepararse a partir de materiales de partida  
 60 fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se  
 facilitan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir temperaturas de reacción, tiempo, moles de  
 reactivos, disolventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales a menos que se mencione lo

contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones puede determinarlas el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización rutinarios.

5 En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I), y fórmulas relacionadas dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; apreciándose de nuevo tales factores por los expertos habituales en la técnica.

10 Pueden aislarse compuestos de esta invención en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización a partir de evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), y fórmulas relacionadas, que contienen un centro básico pueden prepararse de una manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una disolución de la base libre con un ácido adecuado, o bien puro o bien en una disolución adecuada, y aislarse la sal resultante o bien mediante filtración o bien mediante evaporación a vacío del disolvente de reacción. Pueden obtenerse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de una manera análoga tratando una disolución de compuesto de fórmula (I), y fórmulas relacionadas, que contiene un centro ácido, con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

20 Si el conjunto anterior de métodos de síntesis generales no es aplicable para obtener compuestos según la fórmula (I) y/o productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), deben usarse métodos adecuados de preparación conocidos por un experto en la técnica. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; apreciándose de nuevo tales factores por los expertos habituales en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

A continuación, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos.

25 General:

Los datos de HPLC proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera.

Condición A: columna Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4,6 mm a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 8 min de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN:TFA desde el 100:0:0,1% hasta el 0:100:0,05%.

30 Condición B: Columna Waters Xbridge™ C8 50 mm x 4,6 mm a un flujo de 2 ml/min; gradiente de 8 min de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN desde 100:0 hasta 0:100.

Detección mediante UV (maxplot) para todas las condiciones.

Los datos de EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera:

Espectro de masas: CL/EM Waters ZMD (ESI).

Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron de la siguiente manera:

35 <sup>1</sup>H-RMN: Dispositivo Bruker DPX-300 MHz o Bruker AV-400 MHz.

Se realizaron purificaciones mediante HPLC preparativa con un dispositivo Fractionlynx con autopurificación dirigida por masa de Waters equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD de 19x100 mm, 5 μm, a menos que se notifique lo contrario. Todas las purificaciones mediante HPLC se realizaron con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O o ACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH (al 0,1%).

40 La química por microondas se realizó con un reactor de microondas de monomodo Emrys™ Optimiser o Initiator™ Sixty de Biotage.

Los compuestos de la invención se han nombrado según las normas usadas en el programa "ACD/Name Batch" de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00). Versión de producto: 7.10, preparada: 15 de septiembre de 2003.

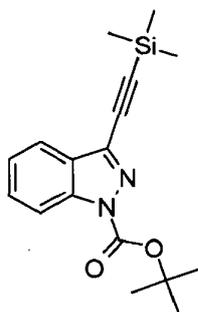
45 Los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante diversos enfoques de síntesis, usando tanto protocolos de química en fase de disolución como en fase

sólida o protocolos mixtos en fase de disolución y sólida. A continuación se describen ejemplos de rutas de síntesis en los ejemplos. A menos que se mencione lo contrario, compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas obtenidos como mezcla racémica pueden separarse para proporcionar una mezcla enantioméricamente enriquecida o un enantiómero puro.

- 5 Los materiales de partida comercialmente disponibles usados en la siguiente descripción experimental se adquirieron de Aldrich o Sigma o ABCR a menos que se notifique lo contrario. Los cartuchos de SPE se adquirieron de IST y se usaron siguiendo las recomendaciones del proveedor.

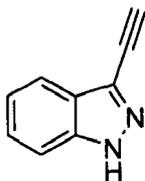
Producto intermedio 1: 3-etinil-1H-indazol

Etapa a) Formación de 3-[(trimetilsilil)etiniil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



- 10 Se calentó una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (preparado tal como se describe en J. Med. Chem. (2008), 51(12), 3460-3465); (34 g; 99 mmol; 1,00 eq.), (trimetilsilil)acetileno (16,6 ml; 119 mmol; 1,20 eq.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2,77 g; 3,95 mmol; 0,04 eq.) y TEA (41 ml) durante la noche a 50°C. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se solubilizó este producto en bruto en DCM y se retiró el precipitado obtenido mediante filtración a través de un lecho de Celite. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/EtOAc; gradiente desde 98:2 hasta 2:98) dio el compuesto del título como un sólido beis (20 g, rendimiento del 69%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 0,32 (s, 9H).

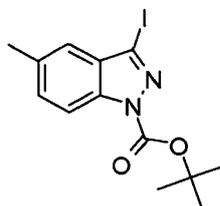
- 20 Etapa b) Formación de 3-etinil-1H-indazol



- 25 Se añadió carbonato de potasio (880 mg, 6,4 mmol, 0,1 eq.) a una disolución de 3-[(trimetilsilil)etiniil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (20 g; 63,6 mmol; 1,0 eq.) en EtOH (400 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se eliminó el disolvente a vacío mientras se mantenía la temperatura del baño por debajo de 25°C. Se disolvió el residuo en Et<sub>2</sub>O, se lavó con agua (dos veces) y salmuera (cuatro veces). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido marrón (7,1 g, 80%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,44 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d; J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,50 (s, 1H).

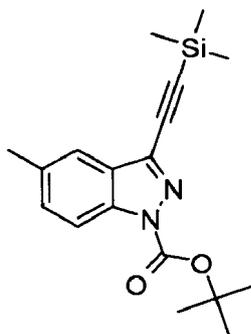
Producto intermedio 2: 3-etinil-5-metil-1H-indazol

- 30 Etapa a) Formación de 3-yodo-5-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



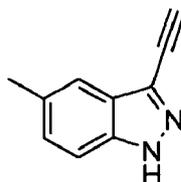
5 A una suspensión de 3-yodo-5-metil-1H-indazol (ChemBridge Corp.; 6,0 g; 23,3 mmol; 1,0 eq.) en acetonitrilo (180 ml) se le añadieron DMAP (568 mg; 4,65 mmol; 0,20 eq.), dicarbonato de di-terc-butilo (6,1 g; 28 mmol; 1,2 eq.) y TEA (3,87 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se eliminó el acetonitrilo a presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó la disolución resultante con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido marrón (8,32 g; 99,9%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,33-7,31 (1H, m), 2,47 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

Etapa b) Formación de 5-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



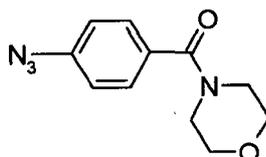
10 En un matraz de fondo redondo se introdujeron 3-yodo-5-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (8,3 g; 23,2 mmol; 1,0 eq.), (trimetilsilil)acetileno (6,8 ml; 48,8 mmol; 2,1 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (521 mg; 2,3 mmol; 0,1 eq.), trifenilfosfina (1,22 g; 4,65 mmol; 0,2 eq.) y yoduro de cobre (442 mg; 2,32 mmol; 0,1 eq.) en TEA (57 ml). Se desgasificó la mezcla de reacción y se agitó a 80°C bajo N<sub>2</sub> durante 1 hora. Se añadió Et<sub>2</sub>O y se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Entonces se lavó el filtrado dos veces con una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/EtOAc, gradiente desde 100:0 hasta 10:90) para dar el compuesto del título como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,64 (s, 9H), 0,33-0,31 (m, 9H).

Etapa c) Formación de 3-etnil-5-metil-1H-indazol

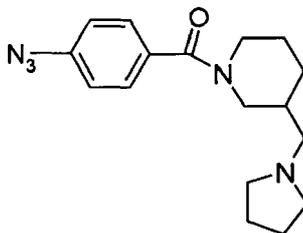


20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 1, etapa b), pero partiendo de 5-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]-1H-indazol-1-carboxilato (2,63 g; 8,01 mmol; 1,0 eq.) como un sólido beis (1,25 g, rendimiento del 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,30 (s.a., 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,7 Hz, 1,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 3,07 min (pureza del 96,4%).

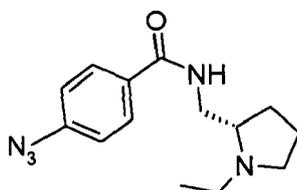
25 Producto intermedio 3: 4-(4-azidobenzoil)morfolina



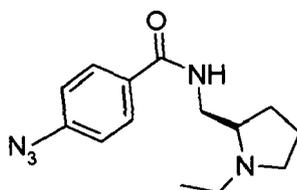
30 Se añadió TBTU (1,28 g; 3,98 mmol; 1,3 eq.) a una disolución enfriada (0°C) de ácido 4-azidobenzoico (500 mg; 3,06 mmol; 1,0 eq.) y DIEA (1,2 ml; 7,05 mmol; 2,3 eq.) en DMF (10 ml). Tras 15 min, se añadió morfolina (324 μl; 3,68 mmol; 1,2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido beis (710 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,59-3,47 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 2,21 min (pureza del 98,2%).

Producto intermedio 4: 1-(4-azidobenzoil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidina

- 5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 4-azidobenzoico (200 mg; 1,23 mmol; 1,0 eq.) y diclorhidrato de 3-pirrolidin-1-ilmetil-piperidina (Chemical Diversity Labs, 254 mg; 1,05 mmol; 0,86 eq.) como un aceite beis (421 mg, 100%). EM (ESI+): 314,2 (pureza del 92%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,51-7,37 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,50-2,10 (m, 6H), 1,92-1,32 (m, 10H), 1,25-1,12 (m, 1H).

Producto intermedio 5: 4-azido-N-[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}benzamida

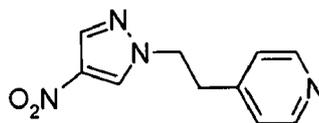
- 10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 4-azidobenzoico (305 mg; 1,87 mmol; 1,0 eq.) y 1-[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metanamina (TCI, 200 mg; 1,56 mmol; 1,0 eq.) como un aceite. EM (ESI+): 274,1, (ESI-) 272,1 (pureza del 100%).

Producto intermedio 6: 4-azido-N-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil}benzamida

- 15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 4-azidobenzoico (305 mg; 1,87 mmol; 1,0 eq.) y 1-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metanamina (TCI, 200 mg; 1,56 mmol; 1,0 eq.) como un aceite. EM (ESI+): 274,1, (ESI-) 272,1 (pureza del 82%).

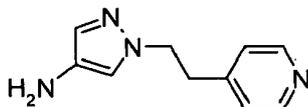
Producto intermedio 7: 4-[2-(4-azido-1H-pirazol-1-il)etil]piridina

Etapa a) Formación de 4-[2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil]piridina



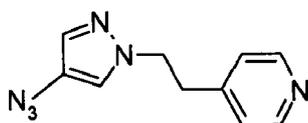
- 20 Se añadió lentamente DIAD (7,27 ml; 37,2 mmol; 1,1 eq.) a una disolución de 4-(2-hidroxi)etilpiridina (4,2 g; 34,1 mmol; 1,0 eq.), 4-nitro-1H-pirazol (3,86 g; 34,1 mmol; 1,0 eq.) y trifetilfosfina (9,84 g; 37,5 mmol; 1,1 eq.) en THF (120 ml) mantenida bajo nitrógeno a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se dejó durante la noche. Se eliminó el THF a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:heptano, gradiente desde 50:50 hasta 100:0) para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo. EM(ESI+): 219,0, (ESI-) 272,1 (pureza del 92,2%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,44-8,43 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,18-7,17 (m, 2H), 4,50-4,48 (t, J = 7,04 Hz, 2H), 3,19-3,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H).
- 25

Etapa b) Formación de 1-(2-piridin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-amina



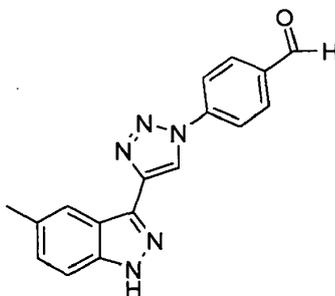
Se hidrogenó una disolución de 4-[2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil]piridina (9,9 g; 34 mmol; 1,0 eq.) en MeOH (250 ml) en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C bajo 14 bar de H<sub>2</sub> a TA. Tras completarse, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 80:20) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (3,26 g, 51%). EM(ESI+): 189,0 (pureza del 87,9%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42-8,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,15-7,14 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,21-4,19 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,99 (s.a., 2H), 3,05-3,03 (t, J = 7,1 Hz, 2H, t).

10 Etapa c) Formación de 4-[2-(4-azido-1H-pirazol-1-il)etil]piridina



A una disolución enfriada (0°C) de 1-(2-piridin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina (300 mg; 2,66 mmol; 1,0 eq.) en AcOH (2,0 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,0 ml) se le añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (220 mg; 3,19 mmol; 1,2 eq.) en agua (1,50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución de azida de sodio (207 mg; 3,2 mmol; 1,2 eq.) en agua (1,5 ml) gota a gota a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. Entonces se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo, se basificó hasta pH = 10-11 con NaOH (5 N) y se extrajo con EtOAc (dos veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite oscuro, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (ESI+): 215,0 (pureza del 98,7%).

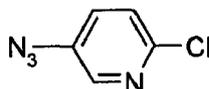
20 Producto intermedio 8: 4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído



Se disolvieron 3-etinil-5-metil-1H-indazol (1,0 g; 6,4 mmol; 1,0 eq.) y 4-azidobenzaldehído (preparado tal como se describe en Chem. Med. Chem. (2009), 4(7), 1182-1188; 1,30 g; 7,04 mmol; 1,1 eq.) en 1,4-dioxano (15 ml). Se añadieron sal de sodio del ácido D-(-)-isoascórbico (127 mg; 0,64 mmol; 0,10 eq.) seguido por una disolución de sulfato de cobre pentahidratado (32 mg; 0,13 mmol; 0,02 eq.) en agua (1,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 3,5 horas. Para completar la reacción se añadieron de nuevo más sal de sodio del ácido D-(-)-isoascórbico (127 mg; 0,64 mmol; 0,10 eq.) y sulfato de cobre pentahidratado (32 mg; 0,13 mmol; 0,02 eq.) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 8 h. Se eliminó el 1,4-dioxano a presión reducida y se sonicó el residuo en una mezcla de EtOAc y agua (1:1). Se filtró el sólido resultante y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beis (1,94 g, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,29 (s.a., 1H), 10,11 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4 Hz, 1,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

Producto intermedio 9: 3-[1-(6-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol

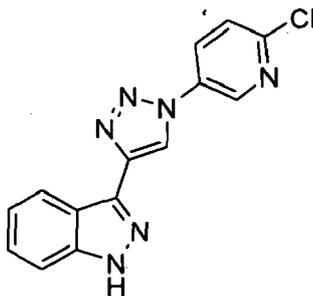
Etapa a) Formación de 5-azido-2-cloropiridina



35

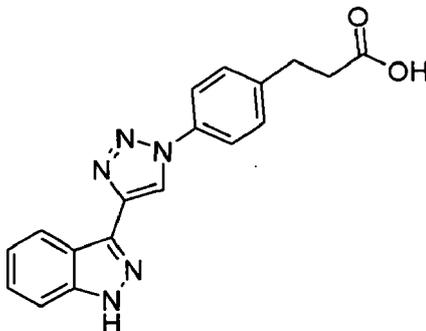
5 Se disolvió 5-amino-2-cloropiridina (2,28 g; 17,7 mmol; 1,0 eq.) en TFA (7 ml). Entonces se añadió nitrito de sodio (1,35 g; 19,5 mmol; 1,1 eq.) en porciones a esta disolución mantenida a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min antes de la adición de una disolución enfriada con hielo de azida de sodio (1,15 g; 17,7 mmol; 1,0 eq.) en agua (8 ml). Se agitó a 0°C durante 1 h. Entonces se eliminó el TFA y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano:EtOAc, gradiente desde 95:5 hasta 80:20) para dar el compuesto del título como un aceite marrón (1,89 g, 69%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (dd, J = 0,6, 2,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,9, 8,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,6, 8,6 Hz, 1H).

10 Etapa b) Formación de 3-[1-(6-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol

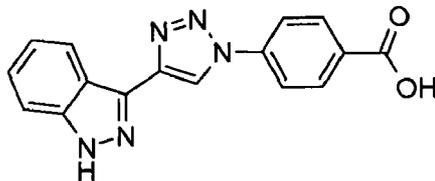


15 Se disolvieron 3-etinil-1H-indazol (249 mg; 1,75 mmol; 1,0 eq.) y 5-azido-2-cloropiridina (270 mg; 1,75 mmol; 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (11 ml). Se añadió sal de sodio del ácido D-(-)-isoascórbico (69 mg; 0,35 mmol; 0,2 eq.) seguido por sulfato de cobre pentahidratado (17,5 mg; 0,07 mmol; 0,04 eq.) en agua (3,7 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 días. Se filtró el precipitado obtenido, se lavó con agua y EtOAc y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un polvo beis. p.f. = 272-280°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,40 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (m, 1H). HPLC (condición A): tR 3,30 min (pureza del 100%).

Producto intermedio 10: ácido 3-[4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]propanoico



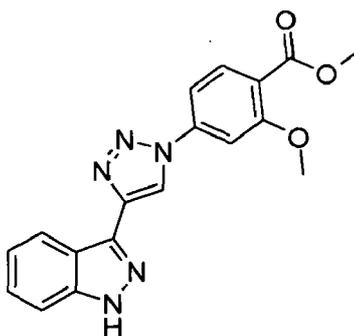
20  
25  
30 Se disolvieron ácido 3-(4-azidofenil)propanoico (Bachem, 672 mg; 3,5 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (500 mg; 3,5 mmol; 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (7,5 ml). Se añadieron sal de sodio del ácido D-(-)-isoascórbico (139 mg; 0,70 mmol; 0,2 eq.) seguido por una disolución de sulfato de cobre pentahidratado (35 mg; 0,14 mmol; 0,04 eq.) en agua (0,75 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 48 h. Se eliminó parcialmente el dioxano a presión reducida, se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (tres veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se sonicó el producto en bruto obtenido en DCM (5 ml) y heptano (10 ml). Se filtró el sólido resultante y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón (875 mg, 75%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,37 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H). HPLC (condición A): tR 3,14 min (pureza del 93,5%). EM (ESI+): 334,2, EM (ESI-): 332,2.

Producto intermedio 11: ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico

- 5 Se disolvieron ácido 4-azidobenzoico (252 mg; 1,55 mmol; 1,1 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (200 mg; 1,4 mmol; 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (3 ml). Se añadieron sal de sodio del ácido D-(-)-isoascórbico (28 mg; 0,14mmol; 0,1 eq.) seguido por una disolución de sulfato de cobre pentahidratado (7 mg; 0,03 mmol; 0,02 eq.) en agua (0,75 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 48 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se extrajo con NaOH (0,1 N). Se filtró la fase acuosa, se acidificó hasta pH 4-5 mediante adición de HCl (5 N) y se filtró el precipitado así obtenido, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (453 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,53 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,42-8,24 (m, 3H), 8,13-8,03 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,50 (m, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H).
- 10

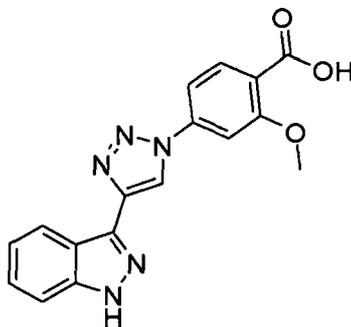
Producto intermedio 12: ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico

Etapa a) Formación de 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo

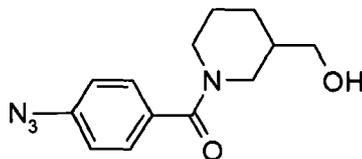


- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-azido-2-metoxibenzoato de metilo (preparado tal como se describe en JOC, 1983, 48(25), págs. 5041-43; 324 mg; 1,41 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (200 mg; 1,41 mmol; 1,0 eq.) como residuo que se usó directamente en la siguiente etapa (363 mg, 74%). EM (ESI+): 456,4, EM (ESI-): 454,5.

Etapa b) Formación de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico



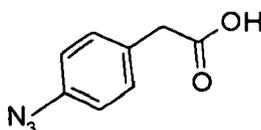
- 20 Se trató 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo (363 mg; 1,04 mmol; 1,0 eq.) suspendido en MeOH (8 ml) con hidróxido de sodio (8,3 ml, 1 N; 8,3 mmol; 8,0 eq.) y se agitó a TA hasta que se disolvió todo el sólido (3 h). Se eliminó el MeOH a presión reducida, se acidificó la disolución resultante mediante adición de HCl 1 N y se extrajo con DCM (3 veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido beis (249 mg, 71%). EM (ESI+): 336,1, EM (ESI-): 334,2.
- 25

Producto intermedio 13: [1-(4-azidobenzoil)piperidin-3-il]metanol

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido azidobenzoico (700 mg; 4,3 mmol; 1,0 eq.) y 3-(hidroximetil)piperidina (533  $\mu$ l; 4,7 mmol; 1,1 eq.) como un aceite (1,12 g; 100%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,56-4,28 (m, 2H), 3,68-3,47 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,82-2,54 (m, 2H), 1,74-1,39 (m, 4H), 1,26-1,13 (m, 1H). HPLC (condición A): tR 2,40 min (pureza del 89,4%). EM (ESI+): 261,1.

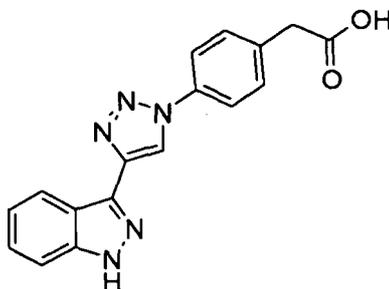
Producto intermedio 14: [1-(4-azidobenzoil)piperidin-3-il]metanol

Etapa a) Formación de ácido (4-azidofenil)acético

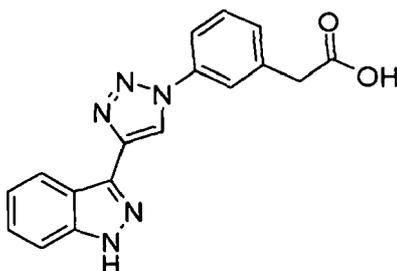


10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa c), pero partiendo de (4-aminofenil)acetato de metilo (1,0 g; 6,05 mmol; 1,0 eq.) como un polvo beis (790 mg, 74%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 137,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H).

Etapa b) Formación de ácido {4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético



15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 3-etinil-1H-indazol (300 mg; 2,11 mmol; 1,0 eq.) y ácido (4-azidofenil)acético (374 mg; 2,11 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco (525 mg; 78%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,35 (s.a., 1H), 12,47 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,601 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,232 (m, 1H), 3,71 (s, 2H). HPLC (condición A): tR 2,99 min (pureza del 93,1%).

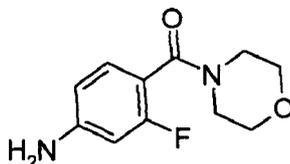
Producto intermedio 15: ácido {3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético

25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de ácido (3-azidofenil)acético (preparado tal como se describe en J. Med. Chem. (2005), 48(23), 7153-7165; 586 mg; 3,31 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (470 mg; 3,31 mmol; 1,0 eq.) como un sólido marrón (880 mg; 83,3%).  $^1\text{H-}$

RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,36 (s.a., 1H), 12,51 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 8,2 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,76 (s, 2H).

Producto intermedio 16: 4-(4-azido-2-fluorobenzoil)morfolina

Etap a) Formación de 3-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)anilina

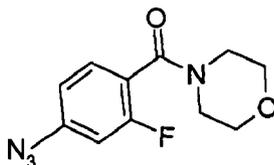


5

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 4-amino-2-fluorobenzoico (150 mg; 0,97 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (102  $\mu$ l; 1,16 mmol; 1,2 eq.) como un aceite de color naranja pálido (200 mg, 92,0%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  7,04 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 13,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 3,26-3,36 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 1,42 min (pureza del 96,3%).

10

Etap a) Formación de 4-(4-azido-2-fluorobenzoil)morfolina

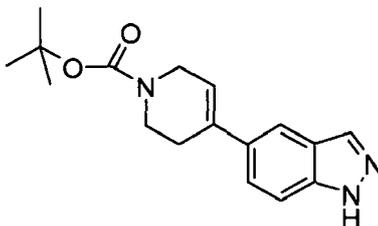


Se añadió nitrito de terc-butilo (0,16 ml; 1,34 mmol; 1,5 eq.) a una disolución de 3-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)anilina (200 mg; 0,89 mmol; 1,0 eq.) en AcOEt (6 ml) mantenida a -10°C. Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 10 minutos antes de la adición de azidotrimetilsilano (0,14 ml; 1,07 mmol; 1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 horas y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja pálido (220 mg, 99%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$ : 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 11,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 3,64-3,63 (m, 4H), 3,52 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 4,6 Hz, 2H). EM (ES+): 2521,1; tR 1,02 min (pureza del = 92%).

15

20 Producto intermedio 17: 4-(3-etinil-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Etap a) Formación de 4-(1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

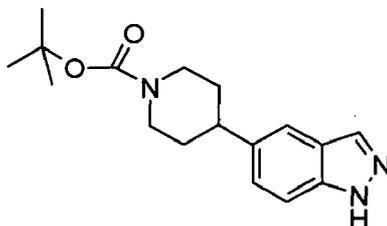


Se calentó una suspensión de 5-bromoindazol (Combi-blocks; 3,0 g; 15,2 mmol; 1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Frontier Scientific; 6,59 g; 21,3 mmol; 1,4 eq.), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (1,11 g; 1,52 mmol; 0,1 eq.) y carbonato de potasio (6,31 g; 45,7 mmol; 3,0 eq.) en dioxano desgasificado (60 ml) y agua (30 ml) a 90°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con DCM y se filtró a través de un lecho de Celite. Se añadió agua al filtrado y se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se adsorbió el producto en bruto sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/EtOAc, gradiente desde 80:20 hasta 30:70) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  13,04 (s.a., 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,10-3,92 (m, 2H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,60-2,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 4,42 min (pureza del 93,6%). EM (ES+): 341,2. EM (ES-): 298,2.

25

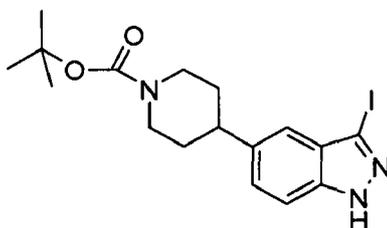
30

Etapa b) Formación de 4-(1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



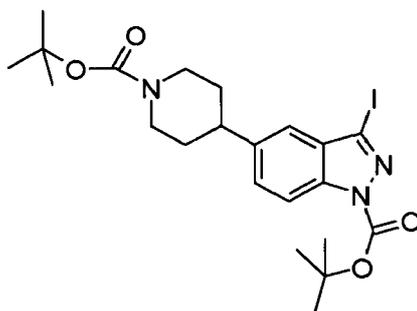
5 Se hidrogenó (10 bar) una disolución de 4-(1H-indazol-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg; 0,67 mmol; 1,0 eq.) en MeOH (6 ml) en un instrumento Paar en presencia de Pd/C (Pd al 10% humedecido con H<sub>2</sub>O al 50%; 7,11 mg; 0,07 mmol; 0,10 eq.) a TA. Tras 12 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado hasta sequedad para dar el compuesto del título como una espuma gris (200 mg; 99%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,94 (s.a., 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,18-4,02 (m, 2H), 2,99-2,67 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa c) Formación de 4-(3-yodo-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10 Se añadieron gránulos de KOH (141,5 mg; 2,52 mmol; 3,8 eq.) en pequeñas porciones durante 10 min a una disolución de 4-(1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg; 0,66 mmol; 1,0 eq.) y yodo (0,34 g; 1,33 mmol; 2,0 eq.) en DMF seca (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Entonces se vertió en una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo tres veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (225 mg, 79%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s.a., 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,26-3,94 (m, 2H), 2,93-2,74 (m, 3H), 1,99-1,70 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 5,10 min (pureza del 100%).

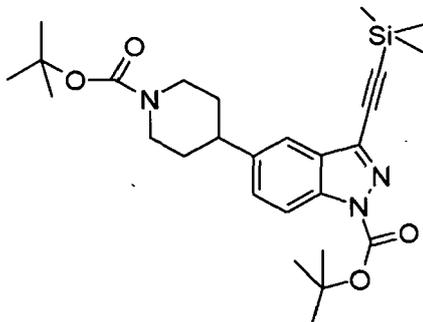
Etapa d) Formación de 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-yodo-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se agitó una disolución de 4-(3-yodo-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (218 mg; 0,51 mmol; 1,0 eq.), dicarboxilato de di-terc-butilo (145 mg; 0,66 mmol; 1,3 eq.), dimetilamino-4-piridina (12,5 mg; 0,10 mmol; 0,20 eq.) y TEA (86,0 μl; 0,61 mmol; 1,2 eq.) en acetonitrilo (6,5 ml) a TA durante la noche. Se eliminó el acetonitrilo a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo tres veces con éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/EtOAc, gradiente desde 90:10 hasta 75:25) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (200 mg, 74%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 2,96-2,73 (m, 3H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,64 (s, 9H). 1,61-1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). (Condición A): tR 6,33 min (pureza del 99,8%).

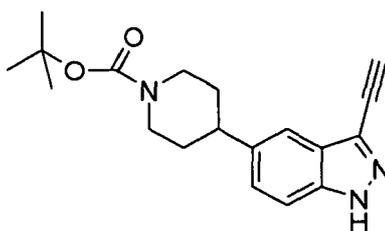
30

Etapa e) Formación de 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-[(trimetilsilil)etinil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



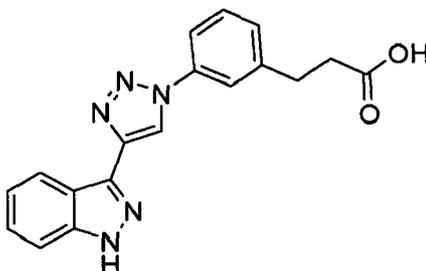
5 Se calentó una suspensión de 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-yodo-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg; 0,38 mmol; 1,0 eq.), (trimetilsilil)acetileno (53  $\mu$ l; 0,38 mmol; 1,0 eq.), TEA (158  $\mu$ l) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10,7 mg; 0,02 mmol; 0,04 eq.) a 70°C durante la noche en un tubo sellado. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como una goma marrón (200 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 4,15-4,04 (m, 2H), 2,99-2,74 (m, 10 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,32 (s, 9H).

Etapa f) Formación de 4-(3-etinil-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

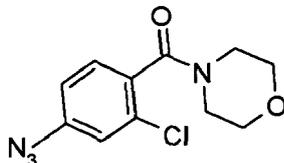


15 Se agitó una disolución de 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-[(trimetilsilil)etinil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (189 mg; 0,38 mmol; 1,0 eq.) y carbonato de potasio (5,3 mg; 0,04 mmol; 0,1 eq.) en EtOH (3,8 ml) a TA durante la noche. Se eliminó el EtOH a presión reducida y se diluyó el residuo con éter, se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/EtOAc, gradiente desde 90:10 hasta 60:40) para dar el compuesto del título como un sólido beis (118 mg, 95%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,35 (s.a., 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 2,93-2,71 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 20 2H), 1,42 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 4,78 min (pureza del 99,1%).

Producto intermedio 18: ácido 3-(3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)propanoico



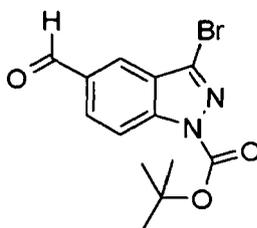
25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de ácido 3-(3-azidofenil)propanoico (preparado tal como se describe en J. Med. Chem (1994), 37(12), 1841-1849, 570 mg; 2,98 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (424 mg; 2,98 mmol; 1,0 eq.) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,36 (s.a., 1H), 12,51 (s.a., 1H), 9,32 (s, 1H), 8,36 (dt, *J* = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,61 (dt, *J* = 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 2,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Producto intermedio 19: 4-(4-azido-2-clorobenzoil)morfolina

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 16, etapa b), pero partiendo de 3-cloro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)anilina (enamina, 1,40 g; 5,8 mmol; 1,0 eq.) como un sólido beis (1,5 g, 97%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz, 1H), 3,64-3,63 (m, 4H), 3,52 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 4,7 Hz, 2H). HPLC (condición A): tR 2,81 min (pureza del 83%).

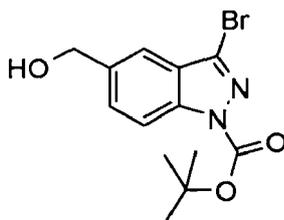
Producto intermedio 20: 3-etinil-5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa a) Formación de 3-bromo-5-formil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



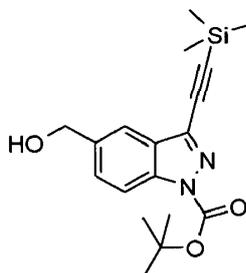
10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 17, etapa d), pero partiendo de 3-bromo-1H-indazol-5-carboxaldehído (1,09 g; 4,84 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco (1,2 g, 76 %). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,16 (s, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H), 1,66 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 4,07 min (pureza del 96,6%). EM (ESI+): 325,1, 327,1.

15 Etapa b) Formación de 3-bromo-5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se añadió borohidruro de sodio (395 mg; 10,4 mmol; 2,9 eq.) en una porción a una disolución de 3-bromo-5-formil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g; 3,58 mmol; 1,0 eq.) en DMF (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h entonces se vertió en HCl (disolución 0,1 N) y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,19 g, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 1,65 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 3,65 min (pureza del 81,6%). EM (ESI+): 327,1, 329,1.

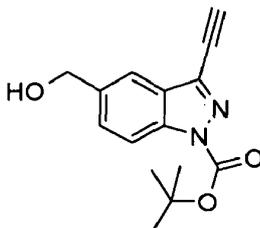
Etapa c) Formación de 5-(hidroximetil)-3-[(trimetilsilil)etinil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



25

5 Se desgasificó una mezcla de trimetilsililacetileno (1,60 ml; 11,3 mmol; 2,1 eq.), 3-bromo-5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g; 5,50 mmol; 1,0 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (54 mg; 0,24 mmol; 0,04 eq.), trifenilfosfina (115 mg; 0,44 mmol; 0,08 eq.) y yoduro de cobre (62 mg; 0,33 mmol; 0,06 eq.) en TEA (50 ml), entonces se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriarse, se vertió en HCl (disolución 0,1 N) y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite marrón (2,6 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,65 (s, 9H), 0,32 (s, 9H). EM (ESI<sup>+</sup>): 345,2.

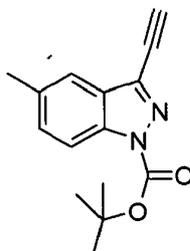
Etapa d) Formación 3-etinil-5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



10 Se añadió TBAF (10 ml de una disolución 1,0 M en THF; 10 mmol; 2,5 eq.) en una porción a una disolución de 5-(hidroximetil)-3-[(trimetilsilil)etinil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (2,6 g; 3,92 mmol; 1,0 eq.) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (n-heptano/EtOAc, gradiente desde 80:20 hasta 50:50) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 5,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,65 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 3,29 min (pureza del 81,6%). EM (ESI<sup>+</sup>): 273,0.

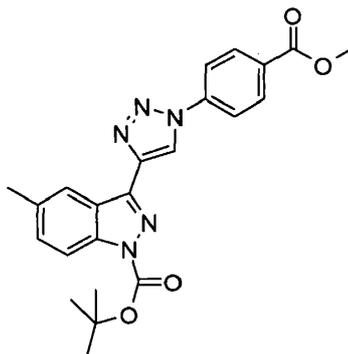
Producto intermedio 21: 5-(bromometil)-3-{1-[4-(metoxycarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

20 Etapa a) Formación de 3-etinil-5-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



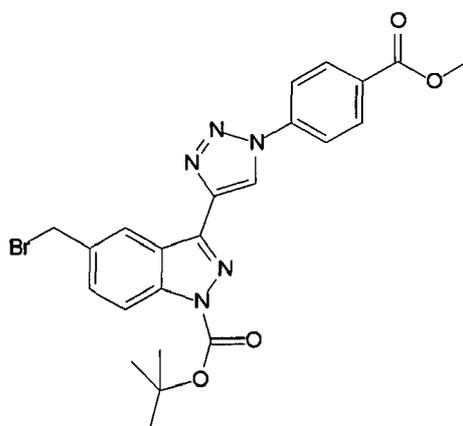
25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 17, etapa d), pero partiendo de 3-etinil-5-metil-1H-indazol (1,05 g; 6,72 mmol; 1,0 eq.) como un sólido naranja (1,66 g, 96 %). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,65 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 4,56 min (pureza del 94,3%). EM (ESI<sup>+</sup>): 257,2.

Etapa b) Formación de 3-{1-[4-(metoxycarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4 il}-5-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



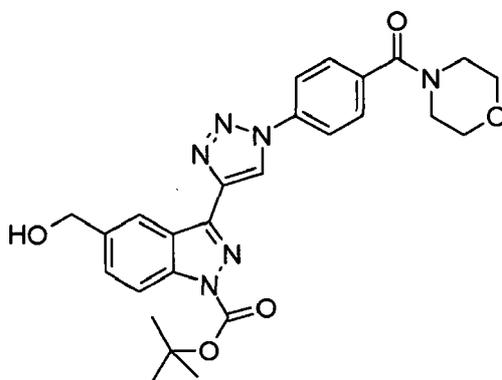
Se añadió sulfato de cobre pentahidratado (0,08 g; 0,33 mmol; 0,06 eq.) a una disolución de 3-etinil-5-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,55 g; 6,03 mmol; 1,0 eq.), 4-azidobenzoato de metilo (preparado tal como se describe en JOC (2006), 71(15), 5822-5825; 1,20 g; 6,77 mmol; 1,1 eq.) y sal de sodio del ácido D-(-)-isoascórbico (0,24 g; 1,22 mmol; 0,20 eq.) en DMF (15 ml) y agua (0,50 ml). Se calentó la suspensión de reacción en MW a 80°C durante 45 min entonces se vertió en HCl (disolución 0,1 N) y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (n-heptano/ EtOAc, gradiente desde 90:10 hasta 60:40) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 3H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,69 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 5,07 min (pureza del 96,8%). EM (ESI+): 434,4.

Etapa c) Formación de 5-(bromometil)-3-{1-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió tetracloruro de circonio (23 mg; 0,10 mmol; 0,1 eq.) en una porción a una disolución de NBS (160 mg; 0,90 mmol; 0,9 eq.) en DCM (10 ml) a 0°C. Entonces se añadió una disolución de 3-{1-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-metil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (434 mg; 1,00 mmol; 1,0 eq.) en DCM (10 ml) gota a gota a la mezcla de reacción que posteriormente se agitó a TA durante 16 h. Entonces se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (392 mg, 76 %) <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8 Hz, 1,7, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,70 (s, 9H). EM (ESI+): 512,3.

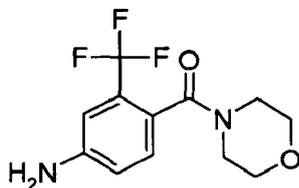
Producto intermedio 22: 5-(hidroximetil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 21, etapa b), pero partiendo de 3-etinil-5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (557 mg; 1,68 mmol; 1,0 eq.) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,78-3,35 (m, 11H), 1,70 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 3,42 min (pureza del 94,9%). EM (ESI+): 505,3.

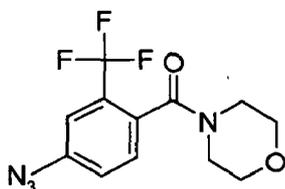
Producto intermedio 23 : 4-[4-azido-2-(trifluorometil)benzoil]morfolina

Etapa a) Formación de 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-3-(trifluorometil)anilina



- 5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 4-amino-2-(trifluorometil)benzoico (1,00 g; 4,87 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (515  $\mu$ l; 5,85 mmol; 1,2 eq.) como un aceite (1,36 g, 100 %).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,81 (s.a., 2H), 3,74-3,35 (m, 6H), 3,29-2,97 (m, 2H).

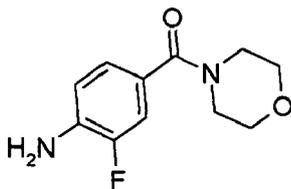
Etapa b) Formación de 4-[4-azido-2-(trifluorometil)benzoil]morfolina



- 10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 16, etapa b), pero partiendo de 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-3-(trifluorometil)anilina (730 mg; 2,66 mmol; 1,0 eq.) como un aceite naranja (837 mg, cuantitativo). HPLC (condición A): tR 3,56 min (pureza del 77,0%). EM (ESI+): 301,1.

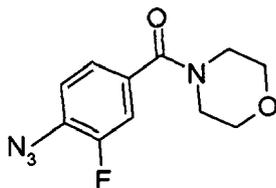
Producto intermedio 24: 4-(4-azido-3-fluorobenzoil)morfolina

Etapa a) Formación de 2-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)anilina



- 15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 4-amino-3-fluorobenzenocarboxílico (Apollo Scientific, 500 mg; 3,22 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (340  $\mu$ l; 3,87 mmol; 1,2 eq.) como un sólido naranja (643 mg, 89%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,08 (dd, J = 1,8, 12,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,81-6,69 (m, 1H), 5,59 (s.a., 2H), 3,66-3,53 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 4H).  
20 HPLC (condición A): tR 1,21 min (pureza del 96,7%).

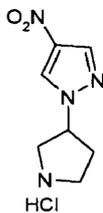
Etapa b) Formación de 4-(4-azido-3-fluorobenzoil)morfolina



- 25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 16, etapa b), pero partiendo de 2-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)anilina (643 mg; 2,87 mmol; 1,0 eq.) como un aceite naranja (729 mg, 100%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,41-7,18 (m, 3H), 3,77-3,11 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 3,02 min (pureza del 84,7%).

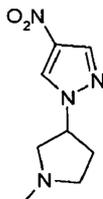
Producto intermedio 25: 1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina

Etapa a) Formación de clorhidrato de 4-nitro-1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol



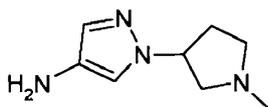
- 5 Se añadió una disolución de HCl (4 N en dioxano, 50 ml, 150 mmol, 3,4 eq.) a una disolución de 3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado tal como se describe en Tetrahedron Lett. (2008), 49(18), 2996-2998, 13 g, 46 mmol, 1 eq.) en dioxano seco (75 ml) a 0°C. Entonces se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h. Se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (9,5 g, 95%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,73 (s.a., 1H), 9,46 (s.a., 1H), 9,07 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 3,50-3,72 (m, 3H), 2,28-2,49 (m, 3H).

- 10 Etapa b) Formación de 1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-nitro-1H-pirazol



- 15 A una disolución de ácido fórmico (50 ml) y disolución de formaldehído (50 ml) se le añadió clorhidrato de 4-nitro-1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol (10 g). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se trituró el residuo con acetonitrilo (150 ml), se separó el sólido por filtración y se concentró el filtrado. Se basificó el material en bruto con disolución de amoníaco, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar (7g, 78%) como líquido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 2,75-2,81 (m, 3H), 2,33-2,49 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (m, 1H).

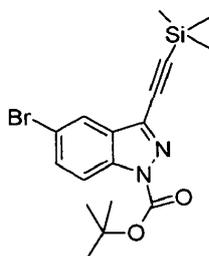
Etapa c) Formación de 1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina



- 20 Se hidrogenó (3 bar) una disolución de 1-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-nitro-1H-pirazol (3,0 g, 18 mmol, 1 eq.) en metanol (40 ml) en presencia de Ra-Ni (1 g) a TA. Tras 3 h, se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del título como un líquido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,06 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,82 (s.a., 2H) 2,63-2,74 (m, 2H), 2,58-2,61 (m, 1H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 1H).

Producto intermedio 26: 3-etinil-5-bromo-1H-indazol

Etapa a) Formación de 5-bromo-3-[(trimetilsilil)etini]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 2, etapa a), pero partiendo de 5-bromo-3-yodo-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (J & W PharmLab, 16 g, 37 mmol) como un sólido blanco (10 g, 67%):  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 1,9, 8,9$  Hz, 1H), 1,63 (s, 9H), 0,31 (s, 9H).

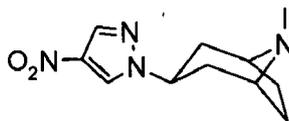
5 Etapa b) Formación de 3-etinil-5-bromo-1H-indazol



10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 1, etapa b), pero partiendo de 5-bromo-3-[(trimetilsilil)etinil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (16 g, 0,04 mol) como un sólido blanco (7 g, 78%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,63 (s, 1H), 7,87 (s.a., 1H), 7,58 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 1,8, 8,8$  Hz, 1H), 4,55 (s, 1H).

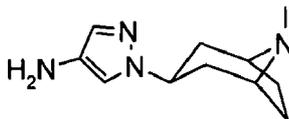
Producto intermedio 27: 3-(4-azido-1H-pirazol-1-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano

Etapa a) Formación de 8-metil-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano



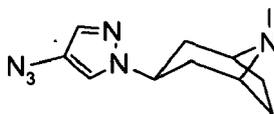
15 A una disolución de 4-nitro-1H-pirazol (10 g, 88,4 mmol) en DCM:DMF (3:1, 400 ml) se le añadieron tropina (12,5 g, 88,4 mmol, 1 eq.), trifenilfosfina (69,5 g, 265 mmol), seguido por azodicarboxilato de di-terc-butilo (61 g, 265 mmol) en porciones a 10-15°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 días. Entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (PetEther/EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 5H), 2,26-2,17 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 2H).

20 Etapa b) Formación de 1-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-amina



25 Se burbujeó amoníaco durante 15 min en una disolución de 8-metil-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (3,4 g, 14,4 mmol) en MeOH (300 ml). Entonces se hidrogenó (3 bar) la disolución en presencia de Ra-Ni (2 g) a TA. Tras 2 h, se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el sólido mediante trituración en acetonitrilo (25 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,2 g, 75%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,08 (s.a., 1H), 6,87 (s.a., 1H), 4,49 (s.a., 1H), 3,84 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,19-2,16 (t, 2H), 2,06-1,97 (m, 4H).

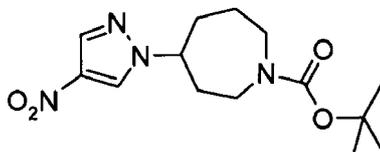
Etapa c) Formación de 3-(4-azido-1H-pirazol-1-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano



30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa c), pero partiendo de 1-(8-metil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-ilamina (124 mg; 0,60 mmol; 1,0 eq.) como un aceite oscuro (139 mg; 100%) que se usó sin purificación posterior en la siguiente etapa. EM (ESI+): 233,0.

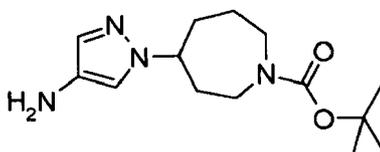
Producto intermedio 28: 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa a) Formación de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

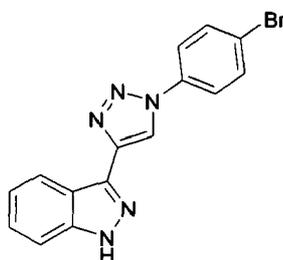


5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 26, etapa a), pero partiendo de 4-nitro-1H-pirazol (2,36 g, 20,9 mmol) y 4-hidroxi-azepan-1-carboxilato (J & W PharmLab, 4,5 g, 20,9 mmol) como un sólido blanco (4,5 g, 70%). <sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

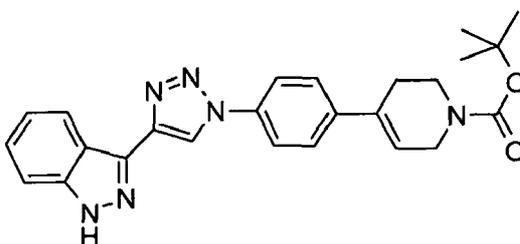
Etapa b) Formación de 4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo



10 Se hidrogenó (3 bar) una disolución de 4-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 15,5 mmol) en metanol (250 ml) en presencia de paladio sobre carbón (al 10%, 2 g) a TA. Tras 3 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón (3,8 g, 95%). <sup>1</sup>H-RMN: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,99 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 2,85 (s.a., 2H), 1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Producto intermedio 29: 3-[1-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-indazol

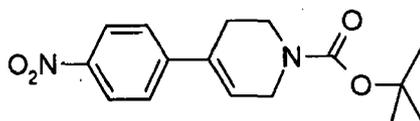
20 A una disolución de 3-etinil-1H-indazol (6,0 g, 42,2 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadieron 4-azidobromobenceno (Ukrorgsynthesis Ltd., 9,19 g, 46,4 mmol), sal de sodio del ácido D-(-)-isoascórbico (0,83 g, 4,2 mmol) y una disolución de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,21 g, 0,8 mmol) en agua (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 días. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se recristalizó el compuesto bruto en metanol y se secó a vacío para dar el compuesto del título como sólido marrón (9,0 g, 63%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,36 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,61-7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H).

Producto intermedio 30: 4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa a), pero partiendo de 3-[1-(4-bromo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-1H-indazol (400 mg; 1,2 mmol; 1,0 eq.) y 1-N-Boc-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina (545 mg; 1,76 mmol; 1,5 eq.) como un sólido marrón (515 mg, 99%). HPLC (max plot) 97,3%; tR 4,95 min. UPLC/EM: (EM+) 443,3, (EM-) 441,3.

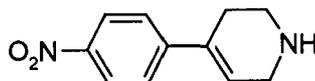
##### 5 Producto intermedio 31: 4-(4-azidofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina

Etapa a) Formación de 4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



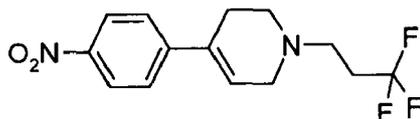
Se disolvieron una mezcla de éster de pinacol del ácido 4-nitrofenilborónico (4,5 g; 18,1 mmol; 1,2 eq.), 4-  
 10 {{{(trifluorometil)sulfonyl}oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,0 g; 15,1 mmol; 1,0 eq.) y carbonato  
 de sodio (1,07 g, 10,1 mmol, 5 eq.) en DME (50 ml) y agua (25 ml). Se desgasificó la mezcla durante 5 min con  
 nitrógeno antes de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (349 mg; 0,30 mmol; 0,02 eq.) y se calentó a 80°C durante la noche. Se  
 añadió agua (100 ml) y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (dos veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas  
 con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto  
 15 mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:heptano, 10:90) para dar el compuesto del título como un  
 sólido amarillo (3,3 g, 72%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24-8,17 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 2H), 6,45 (s.a., 1H),  
 4,06 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,55-2,48 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapa b) Formación clorhidrato de 4-(4-nitrofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



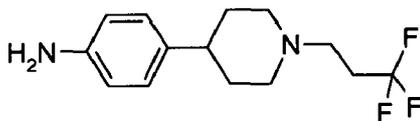
Se añadió cloruro de hidrógeno (20 ml de una disolución 4 N en dioxano) gota a gota a una disolución de 4-(4-  
 20 nitrofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,0 g; 9,86 mmol; 1,0 eq.) en tolueno (15 ml). Se agitó  
 la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se filtró la suspensión formada, se lavó con tolueno (10 ml) y se secó a  
 vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,96 g, 97%). UPLC/EM: (EM+) 205,3.

Etapa c) Formación de 4-(4-nitrofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



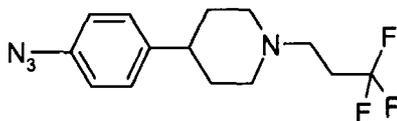
Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,2 g, 29,4 mmol, 2 eq.) a una disolución de 4-(4-nitrofenil)-1,2,3,6-  
 25 tetrahidropiridina (3,0 g; 14,7 mmol; 1,0 eq.), DIEA (2,5 ml; 14,7 mmol; 1,0 eq.) y 3,3,3-trifluoropropanal (2,4 ml;  
 29,4 mmol; 2,0 eq.) en DCE (60 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 h y se extinguió mediante  
 adición de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua, se  
 30 secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un producto en bruto marrón. La purificación  
 mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:heptano) dio el compuesto del título como un sólido amarillo  
 (2,0g, 45%). UPLC/EM: (EM+) 301,4.

Etapa d) Formación de 4-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]anilina



En un autoclave Paar, se hidrogenó una disolución de 4-(4-nitrofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina  
 35 (2,6 g; 8,66 mmol; 1,0 eq.) en EtOAc (52 ml) a 25 bar durante la noche en presencia de Pd/C (humedecido, al 10%,  
 0,26 g; 2,44 mmol; 0,28 eq.). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Entonces se concentró el  
 filtrado a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (2,33 g, 99%). UPLC/EM: (EM+)  
 273,4.

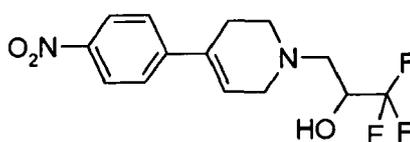
Etapa e) Formación de 4-(4-azidofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina



5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa c), pero partiendo de 4-[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]anilina (500 mg; 1,84 mmol; 1,0 eq.) como un aceite amarillo (550 mg, 100%). UPLC/EM: (EM+) 299,4, (EM-) 301,4.

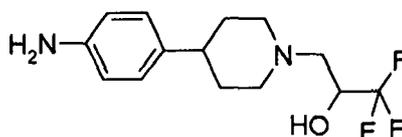
Producto intermedio 32: 3-[4-(4-azidofenil)piperidin-1-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

Etapa a) Formación de 1,1,1-trifluoro-3-[4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]propan-2-ol



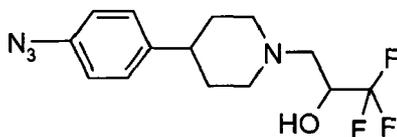
10 Se añadió 1,2-epoxi-3,3,3-trifluoropropano, tec., al 85% (2,32 g; 17,63 mmol; 1,20 eq.) a una suspensión de 4-(4-nitrofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3,0 g; 14,7 mmol; 1,0 eq.) en DMF (60 ml) y DIEA (2,5 ml, 14,7 mmol, 1 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 45°C durante 4 h. Entonces se dejó enfriar hasta TA y se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 50 ml) y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto esperado como un sólido naranja (3,6 g, 77%). UPLC/EM: (EM+) 317,3, (EM-) 315,3.

15 Etapa b) Formación de 3-[4-(4-aminofenil)piperidin-1-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



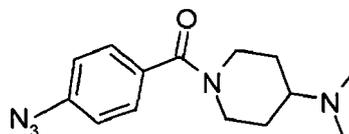
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 31, etapa d), pero partiendo de 1,1,1-trifluoro-3-[4-(4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]propan-2-ol (3,6 g; 11,4 mmol; 1,0 eq.) como un sólido amarillo (3,2 g, 98%). UPLC/EM: (EM+) 289,4.

20 Etapa c) Formación de 3-[4-(4-azidofenil)piperidin-1-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa c), pero partiendo de 3-[4-(4-aminofenil)piperidin-1-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (500 mg; 1,84 mmol; 1,0 eq.) como un aceite marrón (570 mg, 99%). UPLC/EM: (EM+) 315,4.

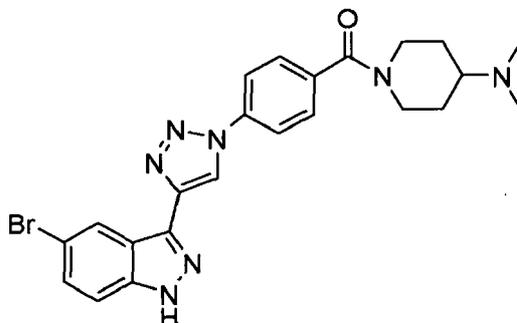
25 Producto intermedio 33: 1-(4-azidobenzoyl)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 4-azidobenzoico (3,0 g; 18,4 mmol; 1,0 eq.) y 4-(dimetilamino)piperidina (2,36 g; 18,4 mmol; 1,0 eq.) como un aceite naranja (3,65 g, 73%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,52 - 7,36 (m, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 4,61 - 4,20

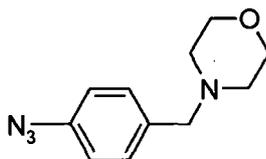
(m, 1H), 3,75 - 3,37 (m, 1H), 3,14 - 2,72 (m, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,94-1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,23 (m, 2H)

Producto intermedio 34: 1-[4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil]-N,N-dimetilpiperidin-4-amina



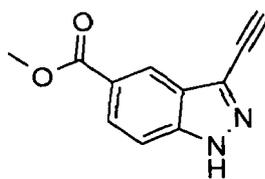
- 5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10 pero partiendo de 5-bromo-3-etinil-1H-indazol (1,5 g; 6,8 mmol; 1,0 eq.) y 1-(4-azidobencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (1,85 g; 6,8 mmol; 1,0 eq.) como un polvo amarillo (1,36 g, 37%). HPLC (max plot) 99,8%; tR 3,36 min. UPLC/EM: (EM+) 496,2.

Producto intermedio 35: 4-(4-azidobencil)morfolina



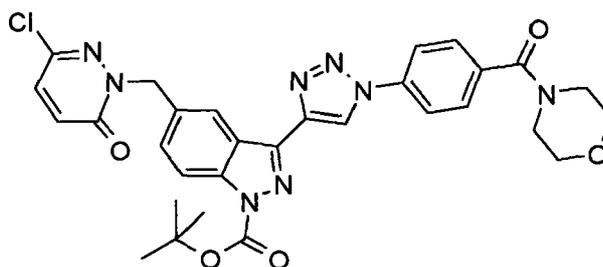
- 10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa c), pero partiendo de 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (1,06 g; 5,51 mmol; 1,0 eq.) como un aceite amarillo (1,21g, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 2,41 - 2,23 (m, 4H). HPLC (max plot) 97,2%; tR 1,36 min.

15 Producto intermedio 36: 3-etinil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 1 pero partiendo de 1H-indazol-5-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (3,80 g; 91,11 %). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,78 (s, 1H), 8,33-8,32 (t, J = 0,68 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

20 Producto intermedio 37: 5-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3-[1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

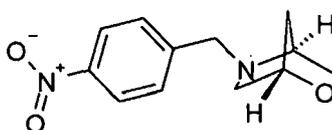


Se añadió DIAD (0,35 ml; 1,80 mmol; 2,3 eq.) gota a gota a lo largo de 1 min a una disolución de 6-cloropiridazin-3(2H)-ona (153 mg; 1,17 mmol; 1,5 eq.), 5-(hidroximetil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (393 mg; 0,78 mmol; 1,0 eq.) y trifenilfosfina (430 mg; 1,64 mmol; 2,1 eq.) en DCM (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h, entonces se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con una disolución de HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:n-heptano, gradiente desde 30:70 hasta 90:10) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (316 mg, 66%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 3H), 7,60 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,64 (s, 8H), 1,69 (s, 9H). HPLC (max plot) 98,6%; tR 4,10 min. UPLC/EM: (EM+) 617,1, (EM-) 675,1.

Producto intermedio 38: (1S,4S)-5-(4-azidobencil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

Etapa a) Formación de (1S,4S)-5-(4-nitrobencil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano

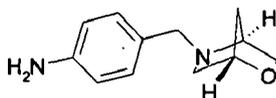
Quiral



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 31, etapa c), pero partiendo de 4-nitrobenzaldehído (500 mg; 3,31 mmol; 1,0 eq.) y HCl de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo-2.2.1-heptano (Activate scientific, 538 mg; 3,97 mmol; 1,20 eq.) como un aceite amarillo (843 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 - 8,12 (m, 2H), 7,68 - 7,50 (m, 2H), 4,36 (s.a., 1H), 3,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,54 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 3,47 (s.a., 1H), 2,74 (dd, J = 9,9, 1,7 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 1H).

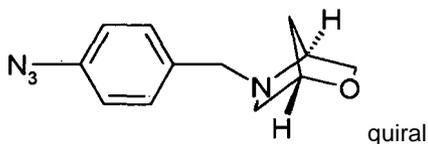
Etapa b) Formación de 4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]anilina

Quiral



Se hidrogenó una disolución de (1S,4S)-5-(4-nitrobencil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (943 mg; 4,03 mmol; 1,0 eq.) en EtOAc (10 ml) con H<sub>2</sub> a 10 bar en presencia de Pd/C (humedecido, al 10%, 43 mg, 0,40 mmol; 0,1 eq.) durante la noche. Se filtró el producto en bruto a través de un lecho de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 96:3:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (80 mg, 10%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 - 6,44 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,58 - 3,41 (m, 3H), 3,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 9,9, 1,7 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

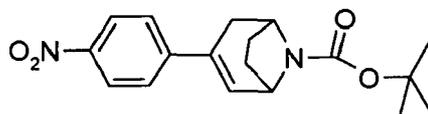
Etapa c) Formación de (1S,4S)-5-(4-azidobencil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa c), pero partiendo de 4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil]anilina (80 mg; 0,39 mmol; 1,0 eq.) como un aceite amarillo (110 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 4,43 (s.a., 1H), 4,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 3,46 (s.a., 1H), 2,87 (dd, J = 10,2, 1,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 1H).

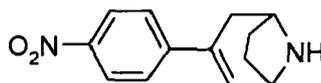
Producto intermedio 39: 3-(4-azidofenil)-8-ciclohexil-8-azabicyclo[3.2.1]octano

Etapa a) Formación de 3-(4-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de terc-butilo



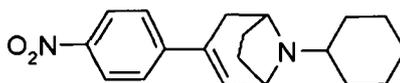
5 Se calentó una mezcla de 1-bromo-4-nitrobenzoceno (2,0 g; 9,9 mmol; 1,0 eq.), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan- 2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de terc-butilo (4,3 g; 12,9 mmol; 1,30 eq.), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (724 mg; 0,99 mmol; 0,1 eq.) y carbonato de potasio (4,1 g; 29,7 mmol; 3,0 eq.) en dioxano-1,4 (20 ml) y agua (10 ml) a 90°C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite. Se enjuagó la torta con diclorometano, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el  
10 producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/EtOAc, gradiente desde 90:10 hasta 80:20) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,97 g; 60%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,17 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,84 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J= 5,3 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,97 (d, J= 17,5 Hz, 1H), 2,32 (d, J= 17,5 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). HPLC (max plot) 89,0%; tR %4,66 min. UPLC/EM: (EM+) 331,3.

15 Etapa b) Formación de 3-(4-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno



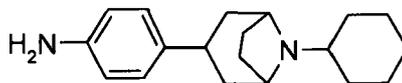
20 Se añadió cloruro de hidrógeno (22 ml de una disolución 4 N en dioxano) a una disolución de 3-(4-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de terc-butilo (1,97 g; 5,96 mmol; 1,0 eq.) en DCM (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción a TA. Tras 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,05g, 76%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,82 (dt, J= 6,0 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 2,76 (dd, J= 17,5 Hz, 4,5 Hz, 1H), 2,17 (dd, J= 17,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 1,92-1,68 (m, 3H), 1,56-1,46 (m, 1H). HPLC (max plot) 91,7%; tR %1,84 min. UPLC/EM: (EM+) 231,2.

Etapa c) Formación de 8-ciclohexil-3-(4-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno



25 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (460 mg, 2,17 mmol, 2,0 eq.) a una disolución de 3-(4-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (250 mg; 1,1 mmol; 1,0 eq.) y ciclohexanona (168 μl; 1,63 mmol; 1,5 eq.) en DCE (10,00 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 1 h, se vertió la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM y se lavaron las  
30 fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) para dar el compuesto del título como un sólido beis (220 mg, 65%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 6,68 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,07-1,66 (m, 8H), 1,52 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 5H). HPLC (max plot) 100,0%; tR %3,01 min. UPLC/EM: (EM+) 313,4.

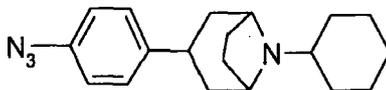
Etapa d) Formación de 4-(8-ciclohexil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)anilina



40 Se hizo pasar dos veces una disolución de 8-ciclohexil-3-(4-nitrofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (230 mg; 0,74 mmol; 1,0 eq.) en EtOH (7 ml) a 1 ml/min a través del dispositivo H-Cube usando un cartucho Pd/C bajo H<sub>2</sub> completo a 25°C. Entonces se concentró la disolución a presión reducida para dar el compuesto del título como una mezcla 66:33 de los isómeros endo:exo (163 mg; 78%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 6,94 (d, J= 8,3 Hz, 1,3H), 6,87 (d, J= 8,3 Hz, 0,7H), 6,48-6,45 (m, 2H), 4,78 (s.a., 2H), 3,47 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,90-1,82 (m,

3H), 1,72-1,63 (m, 5H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,27-0,98 (m, 5H). HPLC (max plot) 65,3%; tR %2,25 min. UPLC/EM: (EM+) 285,4.

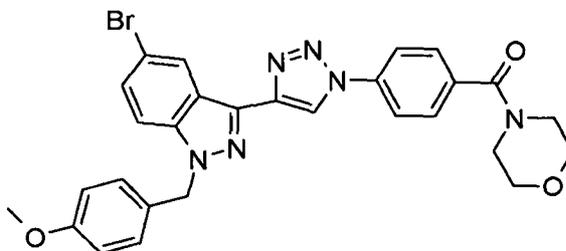
Etapa e) Formación de 3-(4-azidofenil)-8-ciclohexil-8-azabicyclo[3.2.1]octano



5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 7, etapa c), pero partiendo de 4-(8-ciclohexil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)anilina (175 mg; 0,62 mmol; 1,0 eq.) como una mezcla 66:33 de los isómeros endo:exo (140 mg, 73%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-d<sub>6</sub>): δ 7,37 (d, J= 8,5 Hz, 1,3H), 7,30 (d, J= 8,5 Hz, 0,7H), 7,05-7,00 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 3H), 1,72 (m, 5H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 5H). HPLC (max plot) 91,8%; tR %3,08 min. UPLC/EM: (EM+) 311,4.

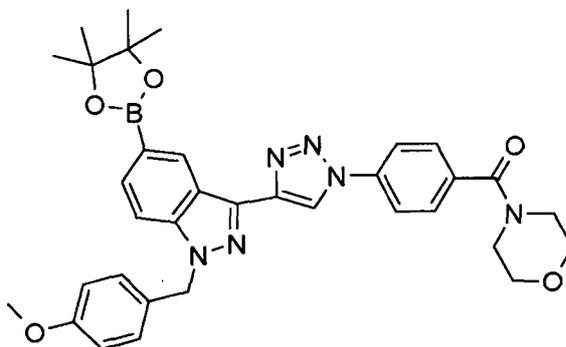
Producto intermedio 40: 1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-ol

Etapa a) Formación de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol



15 Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,13 ml; 8,27 mmol; 1,5 eq.) gota a gota a una disolución de {4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (2,5 g; 5,5 mmol; 1,0 eq.) y KOH (0,34 g; 6,07 mmol; 1,1 eq.) en acetona (75 ml) y DMF (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Entonces se diluyó con una disolución de HCl 0,1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) para dar el compuesto del título como un aceite naranja (4,1 g, 100%). UPLC/EM: (EM+) 573,0.

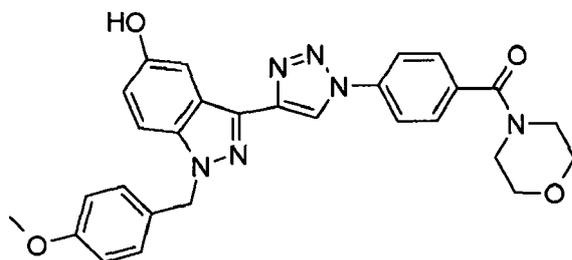
Etapa b) Formación de 1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol



25 Se calentó una mezcla de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (200 mg; 0,35 mmol; 1,0 eq.), bis-(pinacolato)diboro (133 mg; 0,52 mmol; 1,5 eq.), acetato de potasio (103 mg; 1,05 mmol; 3,0 eq.) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (5 ml) durante la noche en un tubo sellado a 90°C. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (220 mg, 100%). UPLC/EM: (EM+) 624,2.

30

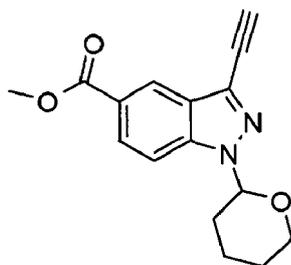
Etapa c) Formación de 1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-ol



5 Se agitó una disolución de 1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (239 mg; 0,39 mmol; 1,0 eq.) y peróxido de hidrógeno (52 mg, 1,54 mmol, 4 eq.) en EtOAc (4,8 ml) durante la noche a TA. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un polvo blanco (135 mg, 69%). UPLC/EM: (EM+) 511,1.

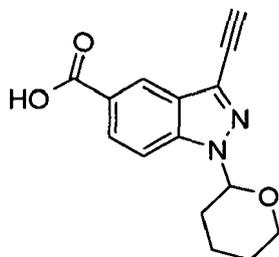
Producto intermedio 41: [3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]metanol

10 Etapa a) Formación de 3-etinil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo



15 Se añadió PTSA (0,99 g; 5,77 mmol; 0,11 eq.) a una disolución de éster metílico del ácido 3-etinil-1H-indazol-5-carboxílico (10,1 g; 50,2 mmol; 1,0 eq.) y 3,4-dihidro-2H-pirano (10,5 ml; 116 mmol; 2,3 eq.) en DME (100 ml). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3 h, entonces se enfrió y se concentró. Se volvió a disolver el residuo en DCM y se lavó secuencialmente con disoluciones de NaHCO<sub>3</sub> (sat) y NaCl (sat), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se trituró el producto en bruto con Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (7,9 g; 54%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 4H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 2H). HPLC (max plot) 98,4%; tR %3,92 min. UPLC/EM: (EM+) 201,2.

Etapa b) Formación de ácido 3-etinil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxílico

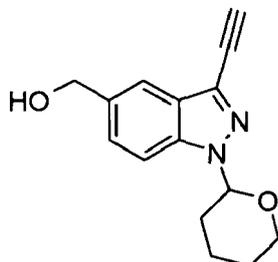


25 Se añadió hidróxido de sodio (100 ml; 5,0 M; 500 mmol; 18,1 eq.) en una porción a una disolución 3-etinil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (7,9 g; 27,7 mmol; 1,0 eq.) en DMF (100 ml) y MeOH (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, entonces se vertió en una disolución de HCl 1 N (pH 1) y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se trituró el sólido marrón obtenido con MeOH para dar el compuesto del título como un sólido rojo (4,83 g, 65%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,09 (s, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,9, 0,6 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H). HPLC (max

30

plot) 99,5%; tR %3,17 min. UPLC/EM: (EM-) 269,3.

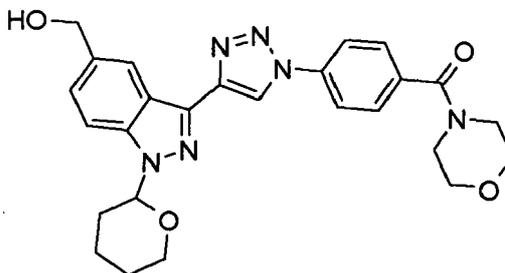
Etapa c) Formación de [3-etinil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]metanol



5 Se añadió BOP (3,18 g; 7,19 mmol; 1,20 eq.) a una disolución de ácido 3-etinil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxílico (1,97 g; 5,97 mmol; 1,0 eq.) en DIEA (7 ml; 41,2 mmol; 6,9 eq.) y THF (350 ml). Tras 1 h, se añadió DMA (100 ml) en una porción seguido de borohidruro de sodio (0,70 g; 18,5 mmol; 3,1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 20 min, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl 1 N, disoluciones de NaHCO<sub>3</sub> (sat) y NaCl (sat), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:n-heptano, gradiente desde 10:90 hasta 50:50) dio el compuesto del

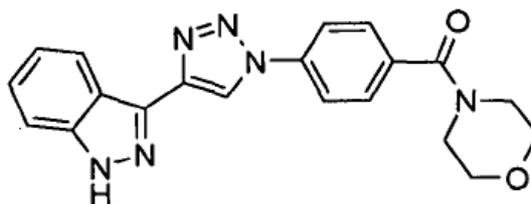
10 título como un aceite transparente (1,26 g; 78,2%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 2H). HPLC (max plot) 95,2%; tR %2,78 min. UPLC/EM: (EM+) 257,2.

15 Etapa d) Formación de [3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]metanol



20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de [3-etinil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]metanol (1,39 g; 5,42 mmol; 1,0 eq.) y 4-(4-azidobenzoil)morfolina (1,89 g; 8,14 mmol; 1,5 eq.) como un sólido amarillo (1,87 g, 71%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,33 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 5,98 - 5,90 (m, 1H), 5,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 1H), 3,71 - 3,36 (m, 8H), 2,59 - 2,42 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 2H). HPLC (max plot) 92,9%; tR %2,99 min. UPLC/EM: (EM+) 489,5.

**Ejemplo 1: 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

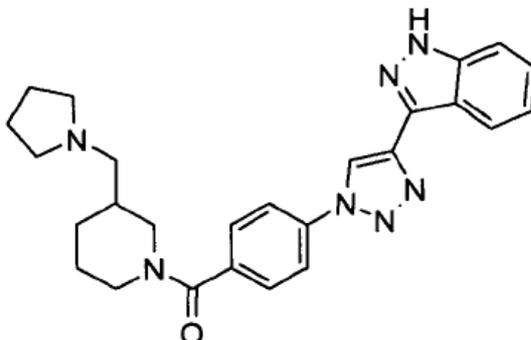


25

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-(4-azidobenzoil)morfolina (710 mg; 3,1 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (435 mg; 3,1 mmol; 1,0 eq.). Tras la purificación mediante HPLC preparativa, se obtuvo como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,39

(s.a., 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (dt, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,90 min (pureza del 99,3%). EM (ESI+): 375,2, EM (ESI-): 373,2.

**Ejemplo 2: 3-[1-(4-{[3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**



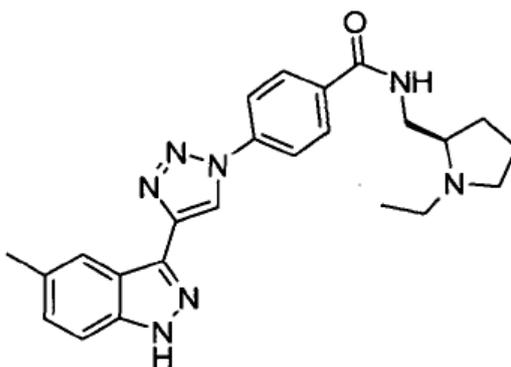
5

Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 1-(4-azidobenzoil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidina (420 mg; 1,34 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (190 mg; 1,34 mmol; 1,0 eq.). Tras la purificación mediante HPLC preparativa, se obtuvo como la sal del ácido fórmico. Se solubilizó la sal en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> tras salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se suspendió el aceite resultante en EtOH y se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,37 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,48 (m, 0,4H), 4,25 (m, 0,6H), 3,70 (m, 0,6H), 3,52 (m, 0,4H), 3,04 (m, 0,4H), 2,91 (m, 0,6H), 2,74 (m, 0,4H), 2,20-2,43 (m, 4H), 2,02 (m, 0,6H), 1,69 (m, 6H), 1,48 (m, 4H), 1,20 (m, 1H). HPLC (condición A): tR 2,69 min (pureza del 99,9%). EM (ESI+): 456,4, EM (ESI-): 454,5.

10

15

**Ejemplo 3: N-([(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil)-4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida**

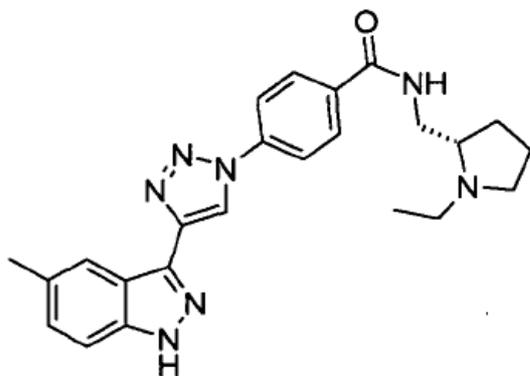


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-azido-N-([(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil)benzamida (158 mg; 0,58 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-5-metil-1H-indazol (90 mg; 0,58 mmol; 1,0 eq.). Tras la purificación mediante HPLC preparativa, se obtuvo como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,36 (s.a., 1H), 9,43 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,2-8,07 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 16,8, 8,6 Hz, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HPLC (condición B): tR 1,61 min (pureza del 95,0%). EM (ESI+): 430,4, EM (ESI-): 428,4.

20

**Ejemplo 4: N-([(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil)-4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida**

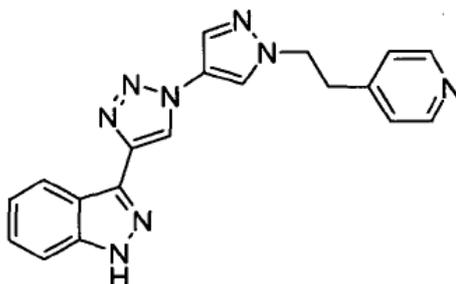
25



quiral

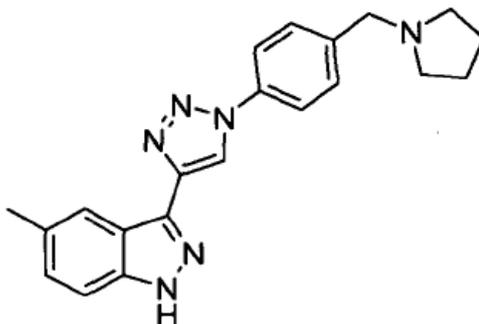
5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-azido-N-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]benzamida (197 mg; 0,58 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-5-metil-1H-indazol (90 mg; 0,58 mmol; 1,0 eq.). Tras la purificación mediante HPLC preparativa, se obtuvo como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 13,28 (s.a., 1H), 9,40 (s, 1H), 8,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,20-8,07 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 16,8 Hz, 8,6 Hz, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HPLC (condición A): tR 2,81 min (pureza del 100,0%). EM (ESI<sup>+</sup>): 430,4, EM (ESI<sup>-</sup>): 428,4.

**Ejemplo 5: 3-1-[1-(2-piridin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**



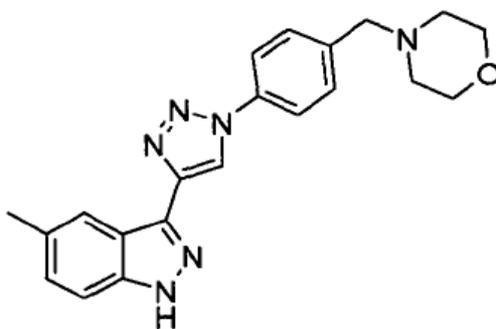
10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-[2-(4-azido-1H-pirazol-1-il)etil]piridina (136 mg; 0,63 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (90 mg; 0,63 mmol; 1,0 eq.). Tras la purificación mediante HPLC preparativa, se obtuvo como un polvo beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,32 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 3H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 3H), 4,52 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,1 Hz, 2H). HPLC (condición A): tR 2,12 min (pureza del 100,0%). EM (ESI<sup>+</sup>): 357,2, EM (ESI<sup>-</sup>): 355,2.

**Ejemplo 6: 5-metil-3-{1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



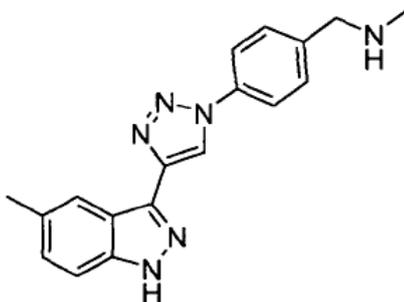
Se añadió cianoborohidruro de sodio (166 mg; 2,64 mmol; 4,0 eq.) a una disolución de 4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído (200 mg; 0,66 mmol; 1,0 eq.) y pirrolidina (1,64 ml; 19,8 mmol; 30 eq.) en DMA (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a TA. Tras 12 h, como no se detectó producto, se añadió borohidruro de sodio (100 mg; 2,64 mmol; 4,0 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como una sal del ácido fórmico. Se disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho de SPE-NH<sub>2</sub>. Se concentraron las fracciones que contienen el compuesto deseado hasta sequedad dando una goma amarilla, que se sonicó dos veces en 3 ml de Et<sub>2</sub>O. Se concentró la suspensión obtenida, entonces se secó durante la noche a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,245 (s.a., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,49-2,45 (m, 7H), 1,74-1,70 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 2,63 min (pureza del 99,5%). EM (ESI+): 359,2, EM (ESI-): 357,3.

**Ejemplo 7: 5-metil-3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

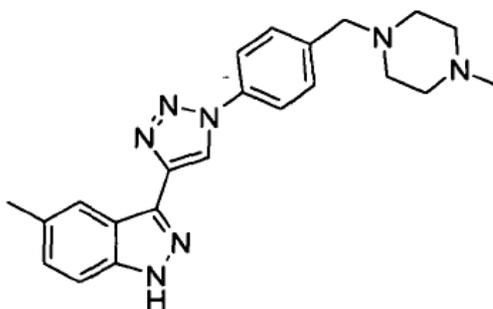


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 6, pero partiendo de 4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído (200 mg; 0,66 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (1,7 ml; 19,8 mmol; 30 eq.) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,23 (s.a., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (t, J = 4,5 Hz, 4H). HPLC (condición A): tR 2,54 min (pureza del 98,6%). EM (ESI+): 375,2, EM (ESI-): 373,3.

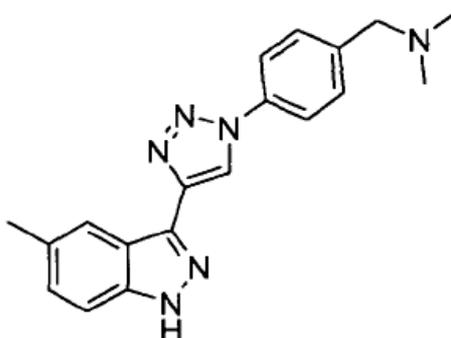
**Ejemplo 8: N-metil-1-{4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina**



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 6, pero partiendo de 4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído (200 mg; 0,66 mmol; 1,0 eq.) y metilamina (6,6 ml de una disolución 2,00 M en THF; 13,2 mmol; 20 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,25 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,28 (s.a., 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 2,45 min (pureza del 98,4%). EM (ESI+): 319,1, EM (ESI-): 317,2.

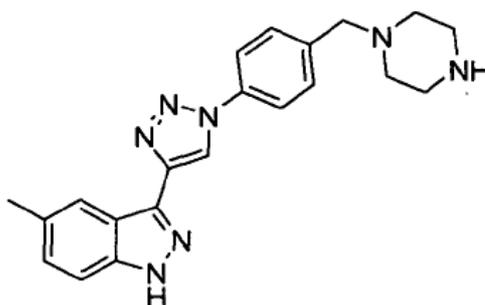
**Ejemplo 9: 5-metil-3-(1-(4-[4-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 6, pero partiendo de 4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído (200 mg; 0,66 mmol; 1,0 eq.) y metil-piperazina (2,2 ml; 19,8 mmol; 30 eq.) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,21 (s.a., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,34 (m, 8H), 2,16 (s, 3H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,29 min (pureza del 90,9%). EM (ESI<sup>+</sup>): 388,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 386,4.

**Ejemplo 10: N,N-dimetil-1-(4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)metanamina**

10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 6, pero partiendo de 4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído (180 mg; 0,59 mmol; 1,0 eq.) y dimetilamina (8,9 ml de una disolución 2M en THF; 17,8 mmol; 30 eq.) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,23 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,53 min (pureza del 97,3%). EM (ESI<sup>+</sup>): 333,2, EM (ESI<sup>-</sup>): 331,3.

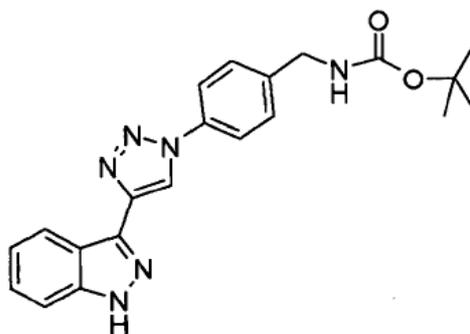
15

**Ejemplo 11: 5-metil-3-(1-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (279 mg; 1,32 mmol; 2,0 eq.) a una disolución de 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (1,22 g; 6,59 mmol; 10 eq.) y 4-[4-(5-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído (200 mg; 0,66 mmol; 1,0 eq.) en DMA (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (279 mg; 1,32 mmol; 2,0 eq.) y ácido acético glacial (75,42 µl; 1,32 mmol; 2,00 eq.), luego cianoborohidruro de sodio (83 mg; 1,32 mmol; 2. eq.) para completar la reacción que se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (dos veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se agitó la goma resultante a TA en una disolución de HCl en dioxano (5 ml, 4 N) durante 2 horas. Se basificó la mezcla de reacción hasta pH = 9-10 y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como una sal del ácido fórmico. Se disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho de SPE-NH<sub>2</sub>. Se concentraron las fracciones que contienen el compuesto deseado hasta sequedad dando una goma amarilla, que se sonicó dos veces en 3 ml de Et<sub>2</sub>O. Se concentró la suspensión obtenida, luego se secó durante la noche a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,23 (s.a., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,72-2,69 (m, 4H), 2,487 (s, 3H), 2,32-2,30 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 2,22 min (pureza del 95,4%). EM (ESI+): 374,3, EM (ESI-): 372,3.

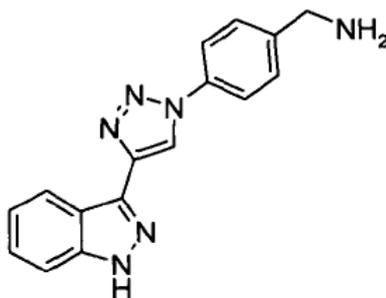
### Ejemplo 12: 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina

Etap a) Formación de {4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}carbamato de terc-butilo



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-azidobencil}carbamato de terc-butilo (preparado tal como se describe en Organic Letters (2003), 5(14), 2571-2572; 1,12 g; 4,51 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (641 mg; 4,51 mmol; 1,0 eq.) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,35 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,2, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 3,95 min (pureza del 95,1%). EM (ESI+): 391,3, EM (ESI-): 389,3.

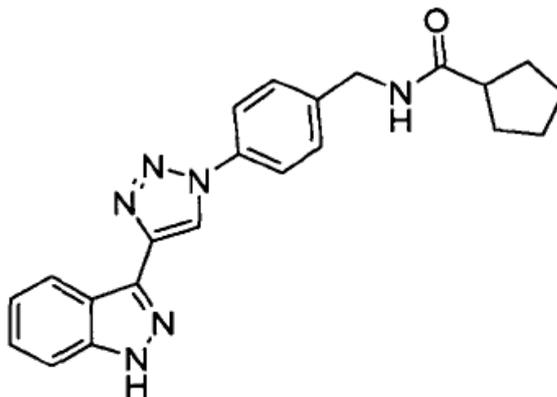
Etap a) Formación de clorhidrato de 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina.



Se agitó una disolución de {4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}carbamato de terc-butilo (1,17 g; 3,00 mmol; 1,0 eq.) en una disolución de HCl en 1,4-dioxano (7,5 ml, 4 N) a TA. Tras 48 h, se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad dando un sólido pegajoso, que se sonicó en una mezcla 1:1 de DCM/MeOH. Se concentró la suspensión obtenida hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido beis (967 mg, 98%). HPLC (condición A): tR 2,08 min (pureza del 95,3%). EM (ESI+): 291,1, EM (ESI-): 289,2. La purificación mediante HPLC

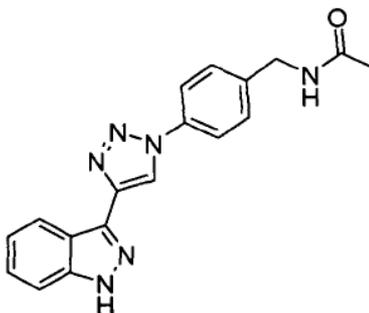
preparativa de 50 mg de este compuesto en bruto dio una muestra pura (35 mg):  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,40 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,36 (dt,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,62 (dt,  $J = 8,2$  Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 4,02 (s, 2H). HPLC (condición A): tR 2,06 min (pureza del 97,5%). EM (ESI+): 291,1, EM (ESI-): 289,1.

5 **Ejemplo 13: N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}ciclopentanocarboxamida**

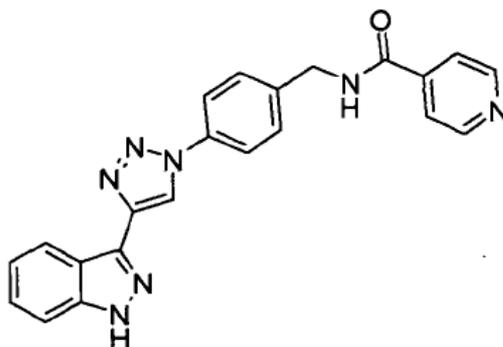


Se añadió TBTU (185 mg; 0,58 mmol; 1,3 eq.) a una disolución enfriada (0°C) de ácido ciclopentanocarboxílico (53  $\mu\text{l}$ ; 0,49 mmol; 1,1 eq.) en DMF (2,9 ml). Tras 10 min, se añadió una disolución de 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina (145 mg; 0,44 mmol; 1,0 eq.) y DIEA (174  $\mu\text{l}$ ; 1,02 mmol; 2,3 eq.) en DMF (2,9 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añadió DCM y la mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,36 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,41 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,36 (dt,  $J = 8,2$  Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,60 (dt,  $J = 8,2$  Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H); 7,28-7,23 (m, 1H), 4,35 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,70-2,59 (m, 1H), 1,84-1,49 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 3,59 min (pureza del 97,6%). EM (ESI+): 387,3, EM (ESI-): 385,4.

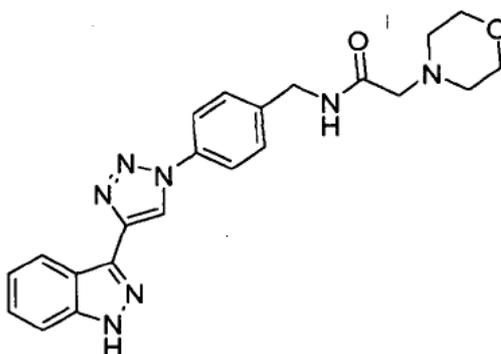
10 **Ejemplo 14: N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}acetamida**



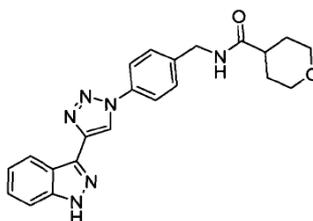
Se añadió a una disolución de 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina (190 mg; 0,58 mmol; 1,0 eq.) y TEA (242  $\mu\text{l}$ ; 1,74 mmol; 3,0 eq.) en DMF (3,8 ml) cloruro de acetilo (46  $\mu\text{l}$ ; 0,70 mmol; 1,2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 13,36 (s.a., 1H), 8,29 (s, 1H), 8,47 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 8,36 (dt,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,60 (dt,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,34 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,90 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 2,81 min (pureza del 97,7%). EM (ESI+): 333,2, EM (ESI-): 331,2.

**Ejemplo 15: N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}isonicotinamida**

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 14, pero partiendo de 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina (190 mg; 0,58 mmol; 1,0 eq.) y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (124. mg; 0,70 mmol; 1,2 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO): 13,36 (s.a., 1H), 9,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,77-8,75 (m, 2H), 8,36 (dt, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H). HPLC (condición A): tR 2,49 min (pureza del 100,0%). EM (ESI+): 396,3, EM (ESI-): 394,3.

**Ejemplo 16: N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}-2-morfolin-4-ilacetamida**

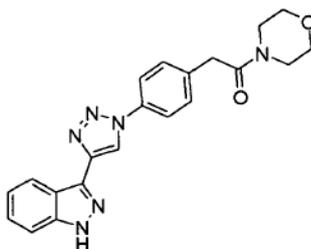
10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo de 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina (150 mg; 0,46 mmol; 1,0 eq.) y ácido 4-morfolinoacético (Matrix scientific, 73 mg; 0,50 mmol; 1,1 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): 13,36 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,01 (s, 2H), 2,45 (t, J = 4,6 Hz, 4H). HPLC (condición A): tR 2,50 min (pureza del 99,6%). EM (ESI+): 418,4, EM (ESI-): 416,5.

**Ejemplo 17: N-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencil}tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida**

20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 14, pero partiendo de 1-{4-[4-

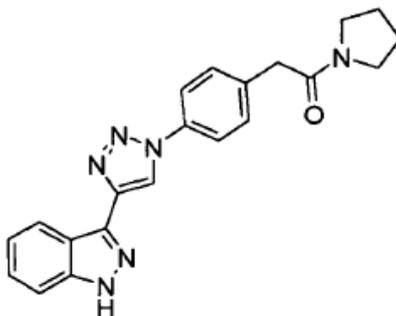
(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}metanamina (190 mg; 0,58 mmol; 1,0 eq.) y cloruro de tetrahydro-2H-piran-4-carbonilo (104 mg; 0,70 mmol; 1,2 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,36 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (dt, J = 8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (dt, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,49-7,71 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 2,93 min (pureza del 98,9%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,3.

**Ejemplo 18: 3-{1-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



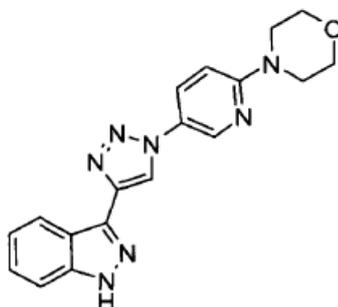
Se añadió COMU (151 mg; 0,41 mmol; 1,3 eq.) a una disolución de ácido {4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético (100 mg; 0,31 mmol; 1,0 eq.) y DIEA (69 μl; 0,41 mmol; 1,3 eq.) en DMF (4 ml). Tras 1-2 min, se añadió morfolina (33 μl; 0,38 mmol; 1,2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añadió EtOAc y se lavó la mezcla de reacción dos veces con una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,36 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,58-3,55 (m, 6H), 3,49-3,46 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,97 min (pureza del 98,8%). EM (ESI+): 389,3, EM(ESI-): 387,3.

**Ejemplo 19: 3-{1-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-ilet)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



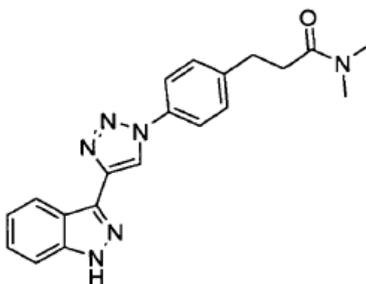
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 18, pero partiendo de ácido {4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético (120 mg; 0,38 mmol; 1,0 eq.) y pirrolidina (37 μl; 0,45 mmol; 1,2 eq.) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,35 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,90 (quint., J = 6,7 Hz, 2H), 1,78 (quint., J = 6,7 Hz, 2H). HPLC (condición A): tR 3,29 min (pureza del 94,3%). EM (ESI+): 373,25, EM (ESI-): 371,3.

**Ejemplo 20: 3-[1-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**



5 Se calentó una suspensión de 3-[1-(6-cloropiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol (13 mg; 0,04 mmol; 1,0 eq.) en morfolina (0,5 ml) en el microondas a 120°C durante 4,5 h. Se filtró el precipitado obtenido, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,33 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,55 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,21 min (pureza del 97,3%). EM (ESI+): 348,3, EM (ESI-): 346,3.

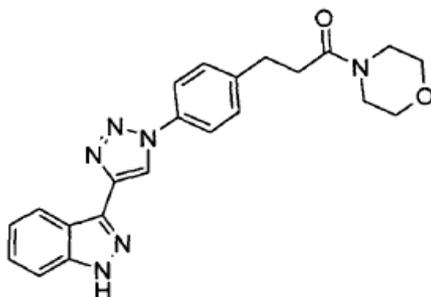
**Ejemplo 21: 3-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-N,N-dimetilpropanamida**



10 Se añadió TBTU (188 mg; 0,58 mmol; 1,3 eq.) a una disolución enfriada (0°C) de ácido 3-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}propanoico (150 mg; 0,45 mmol; 1,0 eq.) y DIEA (176 µl; 1,03 mmol; 2,3 eq.) en DMF (3 ml). Tras 10 min, se añadió dimetilamina (270 µl de una 2,00 M en THF; 0,54 mmol; 1,20 eq.) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se separó el sólido resultante por filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,34 (s.a., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,23 min (pureza del 92,2%). EM (ESI+): 361,3, EM (ESI-): 359,3.

15

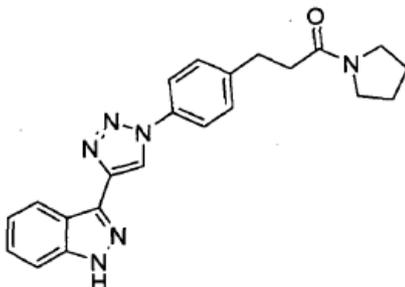
**Ejemplo 22: 3-{1-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 21, pero partiendo de ácido 3-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}propanoico (150 mg; 0,45 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (47 µl; 0,54 mmol; 1,2 eq.) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,35 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 (dt, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m,

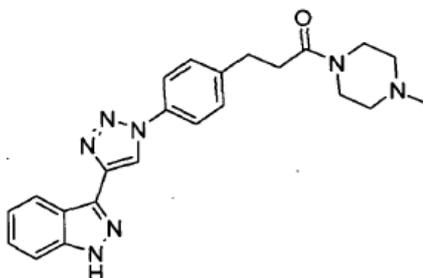
1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,46-3,43 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,14 min (pureza del 98,2%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,5.

**Ejemplo 23: 3-{1-[4-(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



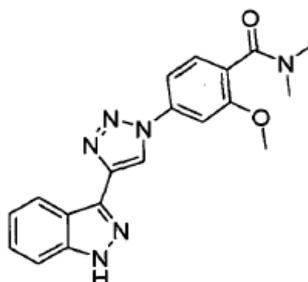
5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo de ácido 3-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}propanoico (150 mg; 0,45 mmol; 1,0 eq.) y pirrolidina (45  $\mu$ l; 0,54 mmol; 1,2 eq.) como un sólido beis.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,35 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,35 (dt, J = 8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (dt, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,38 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,89-1,71 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,49 min (pureza del 99,3%). EM (ESI+): 387,3, EM (ESI-): 385,4.

**Ejemplo 24: 3-(1-[4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**



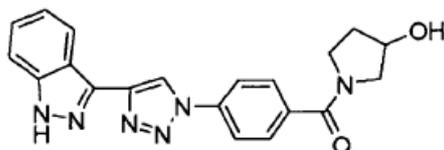
15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo de ácido 3-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}propanoico (150 mg; 0,45 mmol; 1,0 eq.), 1-metilpiperazina (60  $\mu$ l; 0,54 mmol; 1,2 eq.) como un sólido beis.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,35 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 2,45 min (pureza del 99,5%). EM (ESI+): 416,4, EM (ESI-): 414,4.

**Ejemplo 25: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxi-N,N-dimetilbenzamida**



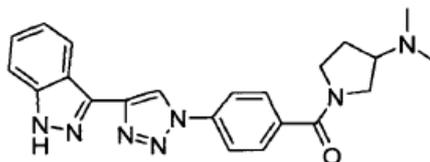
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 13, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico (70 mg; 0,21 mmol; 1,0 eq.) y dimetilamina (156  $\mu$ l de una disolución 2,0 M en THF; 0,31 mmol; 1,5 eq.) como un sólido pegajoso blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13,39 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,1$  Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,27 (ddd,  $J = 8,4, 6,8, 0,7$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 3,05 min (pureza del 99,7%). EM (ESI+): 363,2, EM (ESI-): 361,3.

**Ejemplo 26: 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}pirrolidin-3-ol**



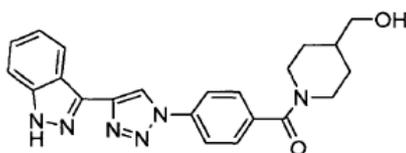
Se agitó una disolución de TBTU (137 mg; 0,33 mmol; 1,3 eq.) y ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) en DMF (2 ml) durante 1 h a TA antes de la adición de DIEA (111  $\mu$ l; 0,66 mmol; 2,0 eq.) y 3-pirrolidinol (43 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Entonces se diluyó con DCM y se lavó con una disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,38 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,78 (dd,  $J = 3,2, 8,6$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 4,32 (brd,  $J = 26,0$  Hz, 1H), 3,76-3,54 (m, 2H), 3,54-3,20 (m, 3H), 2,06-1,75 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,58 min (pureza del 96,7%). EM (ESI+): 375,2, EM (ESI-): 373,2.

**Ejemplo 27: 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina**

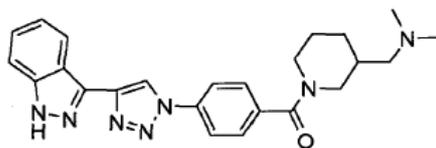


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-dimetilaminopirrolidina (56 mg, 0,49, 1,5 eq.). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , gradiente desde 100:0:0 hasta 90:10:0,1) dio el compuesto del título como un polvo amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,37 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,53-7,36 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 1H), 3,77-3,18 (m, 5H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,24-1,92 (m, 6H), 1,82-1,69 (m, 1H). HPLC (condición A): tR 2,20 min (pureza del 90,1%). EM (ESI+): 402,3, EM (ESI-): 400,3.

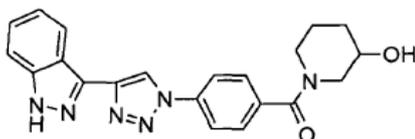
**Ejemplo 28: (1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-4-il)metanol**



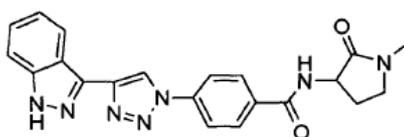
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 4-piperinil-metanol (Alfa Aesar, 57 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ , gradiente desde 100:0:0 hasta 90:10:0,1) dio el compuesto del título como un polvo beis.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,67-7,56 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 1H), 4,52 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,71-3,52 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 2H), 1,92-1,51 (m, 4H), 1,30-1,01 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 2,84 min (pureza del 91,8%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,2.

**Ejemplo 29: 1-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina**

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y N-dimetil-1-piperidin-3-ilmetanamina (Matrix scientific, 70 mg, 0,49, 1,5 eq.). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, gradiente desde 100:0:0 hasta 90:10:0,1) dio el compuesto del título como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,37 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,50-7,36 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,45-1,90 (m, 6H), 1,89-1,32 (m, 4H), 1,31-1,08 (m, 1H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,43 min (pureza del 96,2%). EM (ESI<sup>+</sup>): 430,4, EM (ESI<sup>-</sup>): 428,3.

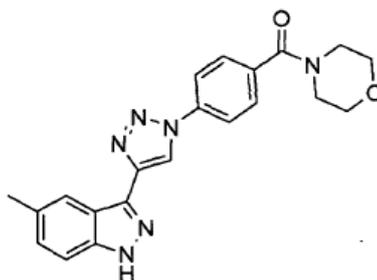
**Ejemplo 30: 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-ol**

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-hidroxipiperidina (50 mg, 0,49, 1,5 eq.). Se suspendió el producto en bruto obtenido en acetonitrilo, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un polvo beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,10-4,81 (m, 1H), 4,21 (s.a., 0,5H), 3,77 (s.a., 0,5H), 3,62-3,37 (m, 1H), 3,09 (s.a., 1H), 2,01-1,26 (m, 6H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,79 min (pureza del 93,7%). EM (ESI<sup>+</sup>): 389,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 387,3.

**Ejemplo 31: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)benzamida**

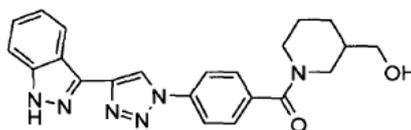
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (Chem Bridge Corp., 56 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.). Se suspendió el producto en bruto obtenido en acetonitrilo, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un polvo beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 1H), 4,74-4,52 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,77 (s, J = 7,8 Hz, 3H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,13-1,85 (m, 1H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,69 min (pureza del 92,2%). EM (ESI<sup>+</sup>): 402,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 400,3.

**Ejemplo 32: 5-metil-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonyl)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



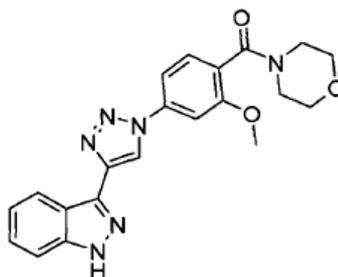
5 Se añadió sulfato de cobre pentahidratado (70 mg; 0,28 mmol; 0,07 eq.) a una disolución de 3-etinil-5-metil-1H-indazol (665 mg; 4,26 mmol; 1,00 eq.), 4-(4-azidobenzoi)morfolina (987 mg; 4,25 mmol; 1,0 eq.) y sal de sodio de ácido D-(-)-isoascórbico (283 mg; 1,43 mmol; 0,34 eq.) en DMF (15 ml) y agua (0,5 ml). Se calentó la suspensión de reacción en el microondas a 80°C durante 40 min, luego se vertió en disolución de HCl (1 N) y se extrajo con EtOAc (dos veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo (1,38 g, 83%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,25 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 3,74-3,36 (m, 8H), 2,48 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 3,21 min (pureza del 98,6%). EM (ESI+): 389,2, EM (ESI-): 387,2.

10 **Ejemplo 33: (1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoi}piperidin-3-il)metanol**



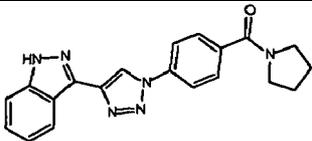
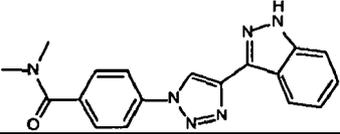
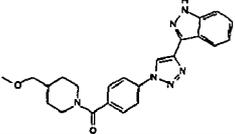
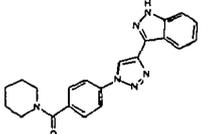
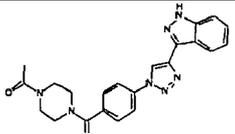
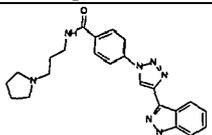
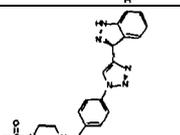
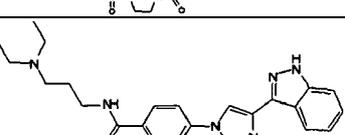
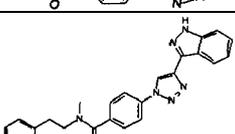
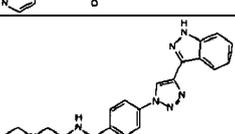
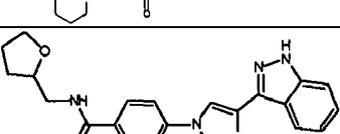
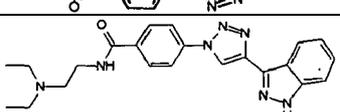
15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de (4-azidobenzoi)piperidin-3-il]metanol (1,12 g; 4,30 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (612 mg; 4,30 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,38 (s.a., 1H), 9,39 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,62-4,35 (m, 2H), 3,74-3,53 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 3,10-2,56 (m, 3H), 1,77-1,47 (m, 4H), 1,28-1,12 (m, 1H). HPLC (condición A): tR 2,93 min (pureza del 97,2%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,4.

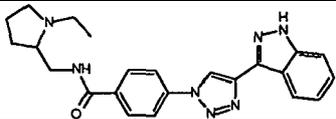
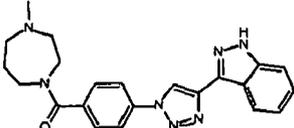
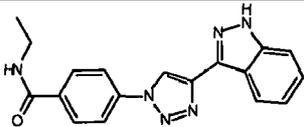
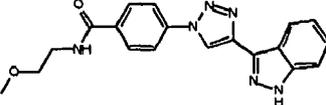
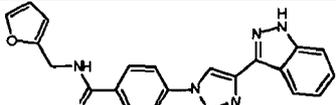
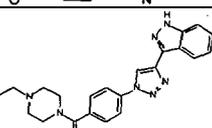
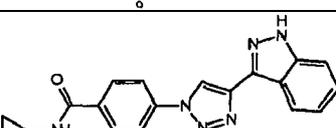
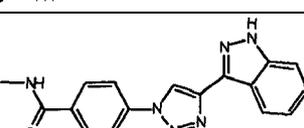
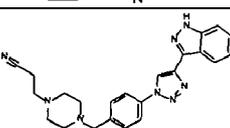
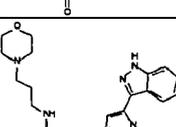
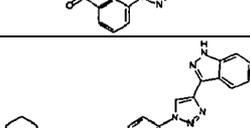
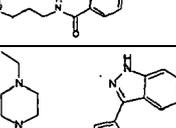
**Ejemplo 34: 3-{1-[3-metoxi-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

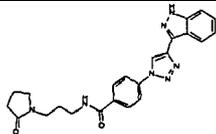
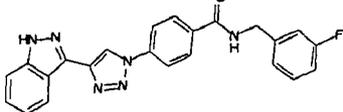
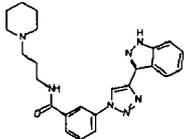
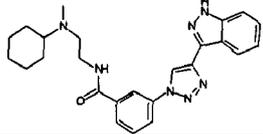
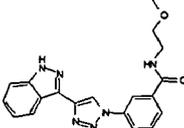
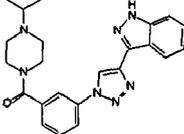
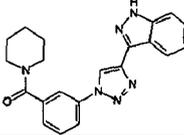
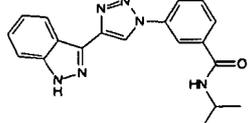
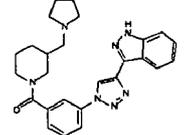


20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 14, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-metoxibenzoico (70 mg; 0,21 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (27 ml; 0,31 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,41 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 8,4, 6,8, 0,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s.a., 4H), 3,55 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,02 min (pureza del 99,3%). EM (ESI+): 405,3, EM (ESI-): 403,3.

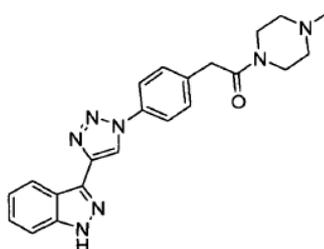
25 Se prepararon los siguientes compuestos según los procedimientos descritos para el ejemplo 1 o el ejemplo 26 anteriormente:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Pureza de CLEM Max Plot	Pico de masa [M] <sup>+</sup>
35		3-(1-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol	97,5	359,5
36		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N,N-dimetilbenzamida	100	333,1
37		3-[1-(4-{[4-(metoximetil)pipendin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol	94,8	417,1
38		3-(1-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol	100	373,2
39		3-(1-[4-{[4-(acetilpiperazin-1-il)carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol	100	416,1
40		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida	91,6	416,1
41		3-[1-(4-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol	96,5	451,9
42		N-[3-(dietilamino)propil]-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	100	418,2
43		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-metil-N-(2-piridin-4-ilet)benzamida	100	424,1
44		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(2-piperidin-1-ilet)benzamida	100	416,2
45		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida	100	389,1
46		N-[2-(dietilamino)etil]-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	87,8	404,2

Ejemplo	Estructura	Nombre	Pureza de CLEM Max Plot	Pico de masa [M] <sup>+</sup>
47		N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	100	416,1
48		3-(1-(4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol	96,3	402,2
49		N-etil-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	93,4	333,1
50		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(2-metoxietil)benzamida	89,3	363,1
51		N-(2-furilmetil)-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	91,9	385,1
52		3-(1-(4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol	93,5	402,1
53		N-ciclopropil-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	95,5	345,1
54		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-metilbenzamida	100	319,1
57		3-(4-(4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoi]piperazin-1-il)propanonitrilo	97	427,1
58		3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)benzamida	100	432,1
59		N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	87,3	458,2
60		3-(1-(3-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol	79,8	402,2

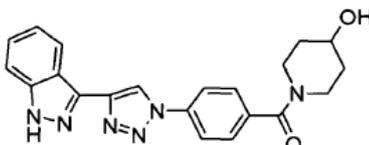
Ejemplo	Estructura	Nombre	Pureza de CLEM Max Plot	Pico de masa [M] <sup>+</sup>
61		4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]benzamida	100	430,1
62		N-(3-fluorobencil-4[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	92,8	413,5
63		3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(3-piperidin-1-il)propil]benzamida	97,2	430,1
64		N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida	88,2	444,1
65		3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(2-metoxietil)benzamida	96,9	363,0
66		3-(1-{3-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol	88	416,1
67		3-{1-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol	100	373,1
68		3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-isopropilbenzamida	95,3	347,2
69		3-[1-(3-{[3-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol	83,5	458,2

Ejemplo 70: 3-(1-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol



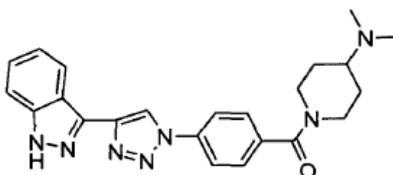
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 18, pero partiendo de ácido {4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético (120 mg; 0,38 mmol; 1,0 eq.) y N-metil-piperazina (50 µl; 0,45 mmol; 1,2 eq.). Se eluyó la mezcla de reacción a través de una columna SPE-NH2 antes de la purificación mediante HPLC preparativa que dio el compuesto del título como un polvo beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,36 (s.a., 1H), 9,30 (s, 1H), 8,36 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,48 (m, 3H). HPLC (condición A): tR 2,30 min (pureza del 99,4%). EM (ESI+): 402,3, EM (ESI-): 400,4.

**Ejemplo 71: 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-4-ol**



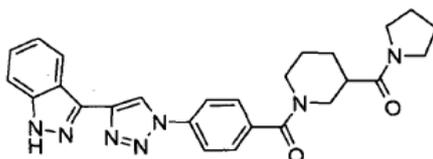
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 4-hidroxipiperidina (50 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un aceite marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18-8,08 (m, 2H), 7,68 -7,56 (m, 3H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 4,82 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,01 (s.a., 1H), 3,83-3,65 (m, 1H), 3,51 (s.a., 1H), 3,24 (s.a., J = 12,5 Hz, 2H), 1,77 (s.a., 2H), 1,39 (s.a., 2H). HPLC (condición A): tR 2,65 min (pureza del 92,6%). EM (ESI+): 389,3, EM (ESI-): 387,2.

**Ejemplo 72: 1-(4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina**



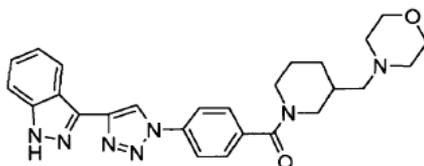
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 4-dimetilaminopiperidina (FluoroChem, 63 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,39 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,23-8,10 (m, 3H), 7,71-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 4,47 (s.a., 1H), 3,66 (s.a., 1H), 3,22-2,72 (m, 2H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,99-1,64 (m, 2H), 1,54-1,26 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,27 min (pureza del 99,6%). EM (ESI+): 416,3, EM (ESI-): 414,3.

**Ejemplo 73: 3-[1-(4-{[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**



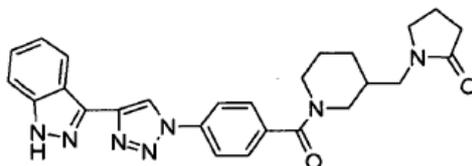
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-piperidinil(1-pirrolidinil)metanona (90 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,38 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 4,57-4,28 (m, 1H), 3,70-3,37 (m, 2H), 3,31-3,03 (m, 4H), 2,99-2,58 (m, 2H), 2,02-1,40 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 3,26 min (pureza del 99,3%).

**Ejemplo 74: 3-[1-(4-{[3-(morfolin-4-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**



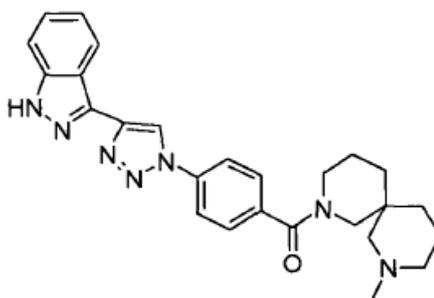
5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 4-piperidin-3-ilmetil-morfolina; diclorhidrato (126 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,39 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56-4,21 (m, 1H), 3,80-3,46 (m, 2H), 3,46-3,21 (m, 2H), 3,12-2,56 (m, 2H), 2,45-1,94 (m, 6H), 1,91-1,04 (m, 6H). HPLC (condición A): tR 2,47 min (pureza del 97,9%).

**Ejemplo 75: 1-[(1-{4-[4-(1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoil}piperidin-3-il)metil]pirrolidin-2-ona**



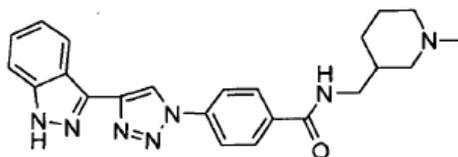
10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 1-(3-piperidinilmetil)-2-pirrolidinona (90 mg, 0,49 mmol, 1 eq.) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,39 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72-7,57 (m, 3H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,40-4,15 (m, 1H), 3,61-3,26 (m, 3H), 3,24-2,59 (m, 5H), 2,34-1,56 (m, 6H), 1,56-1,07 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,12 min (pureza del 91,6%).

**Ejemplo 76: 2-{4-[4-(1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoil}-8-metil-2,8-diazaspiro[5.5]undecano**



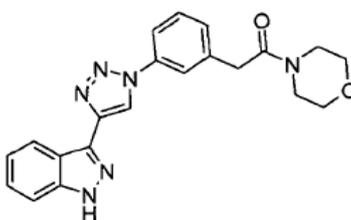
20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 2-metil-2,8-diazaspiro[5.5]undecano (83 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,05-3,63 (m, 1H), 3,57-3,09 (m, 4H), 2,45-0,73 (m, 14H). HPLC (condición A): tR 2,60 min (pureza del 92,2%).

**Ejemplo 77: 4-[4-(1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-N-[(1-metilpiperidin-3-il)metil]benzamida**



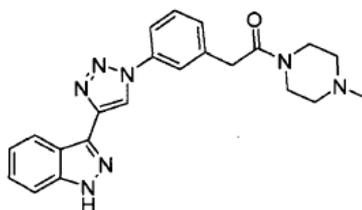
5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-(aminometil)-1-metilpiperidina (63 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,39 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,27-3,05 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 9,3, 31,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,93-1,53 (m, 5H), 1,53-1,33 (m, 1H), 1,04-0,81 (m, 1H). HPLC (condición A): tR 2,43 min (pureza del 86,1%). EM (ESI+): 416,3, EM (ESI-): 414,3.

**Ejemplo 78: 3-(1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**



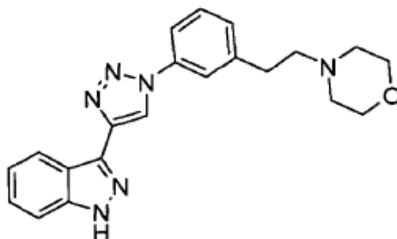
10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido {3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético (200 mg; 0,63 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (66 μl; 0,75 mmol; 1,2 eq.) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,36 (s.a., 1H), 9,30 (s, 1H), 8,36 (dt, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,37 (dt, J= 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,58-3,55 (m, 6H), 3,50-3,47 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,01 min (pureza del 99,0%). EM (ESI-): 387,4.

**Ejemplo 79: 3-(1-[3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**



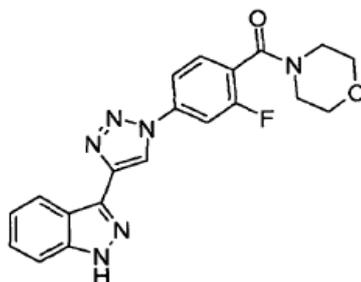
20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido {3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético (200 mg; 0,63 mmol; 1,0 eq.) 1-metilpiperazina (84 μl; 0,75 mmol; 1,2 eq.) como un polvo beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 13,37 (s.a., 1H), 9,30 (s, 1H), 8,36 (dt, J= 8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,61 (dt, J= 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,55 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 3,49 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 2,31-2,26 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 2,31 min (pureza del 98,9%). EM (ESI+): 402,3, EM (ESI-): 400,3.

25 **Ejemplo 80: 3-(1-[3-(2-morfolin-4-iletil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**



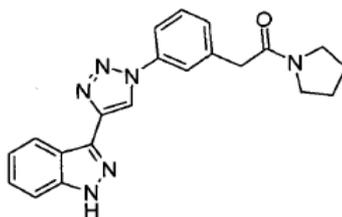
Se añadió gota a gota LAH (1 M en THF, 107  $\mu$ l; 0,26 mmol; 2,0 eq.) a una disolución enfriada (0°C) de 3-{1-[3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq.) en THF seco (1 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un polvo beis.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,37 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,37 (dt, J = 8,2 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,61 (dt, J = 1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,59 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,47 (t, J = 4,6 Hz, 4H). HPLC (condición A): tR 2,47 min (pureza del 95,5%). EM (ESI+): 375,2, EM (ESI-): 373,3.

**Ejemplo 81: 3-{1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

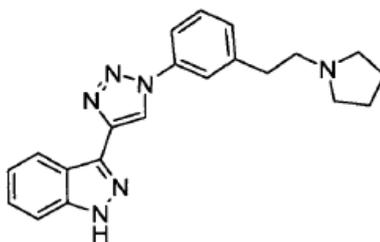


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 3-etinil-1H-indazol (114 mg; 0,80 mmol; 1,0 eq.) y 4-(4-azido-2-fluorobenzoil)morfolina (200 mg; 0,80 mmol; 1,0 eq.) como un polvo amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 13,41 (s.a., 1H), 9,44 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 8,2 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 10,5 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,22 min (pureza del 100,0%). EM (ESI+): 393,3, EM (ESI-): 391,3.

**Ejemplo 82: 3-{1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-ilet)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



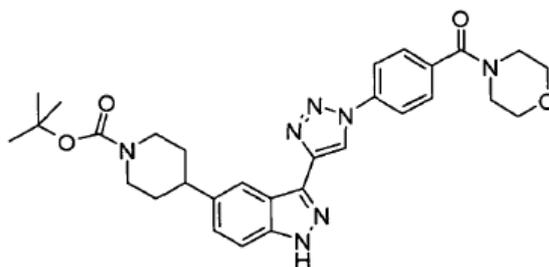
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido {3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acético (200 mg; 0,63 mmol; 1,0 eq.) y pirrolidina (62  $\mu$ l; 0,75 mmol; 1,2 eq.) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13,37 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,90 (quint., J = 6,7 Hz, 2H), 1,79 (quint., J = 6,7 Hz, 2H).

**Ejemplo 83: 3-{1-[3-(2-pirrolidin-1-iletíl)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

- Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 80, pero partiendo de 3-{1-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (40 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,55 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,37 (dt, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (t, J= 1,78 Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,62 (dt, J= 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,76-2,72 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 4H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,56 min (pureza del 95,8%). EM (ESI<sup>+</sup>): 359,2, EM (ESI<sup>-</sup>): 357,3.

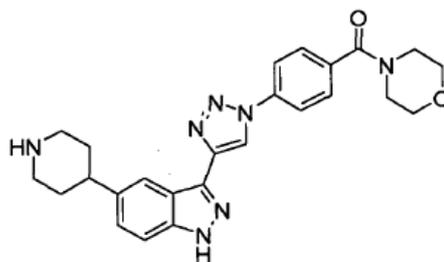
**Ejemplo 84: 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-piperidin-4-il-1H-indazol**

- 10 Etapa a) Formación de clorhidrato de 4-(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-(4-azidobenzoil)morfolina (83 mg; 0,36 mmol; 1,0 eq.) y 4-(3-etinil-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (116 mg; 0,36 mmol; 1,0 eq.) como una goma marrón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,30 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 4,23-4,02 (m, 2H), 3,79-3,35 (m, 8H), 3,01-2,71 (m, 3H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 4,53 min (pureza del 100,0%).

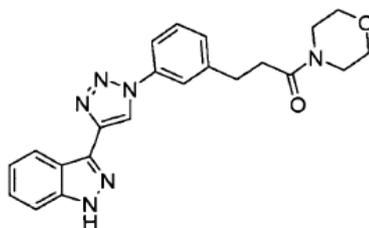
- 20 Etapa b) Formación de clorhidrato de 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-piperidin-4-il-1H-indazol



- 25 Se añadió a una disolución de 4-(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg; 0,07 mmol; 1,0 eq.) en dioxano-1,4 (3,0 ml) y agua (1,0 ml) cloruro de hidrógeno (1 ml de una disolución 4 N en dioxano, 4,00 mmol; 56 eq.). Se agitó la disolución resultante a TA durante 12 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se redisolvió el residuo en ACN y agua y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,38 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,96

(s.a., 1H), 8,76 (s.a., 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19-8,09 (m, 2H), 7,75-7,53 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 1,4, 8,7 Hz, 1H), 3,80-3,52 (m, 5H), 3,53-3,21 (m, 3H), 3,04 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 2,15-1,75 (m, 5H). HPLC (condición A): tR 2,44 min (pureza del 93,2%). EM (ES+): 458,5, EM (ESI-): 456,5.

**Ejemplo 85: 3-{1-[3-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

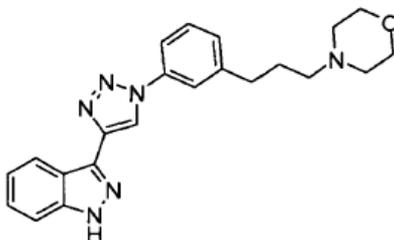


5

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 3-{3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}propanoico (200 mg; 0,60 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (63  $\mu$ l; 0,72 mmol; 1,2 eq.) como un sólido beis.

10  $^1$ H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,36 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,3,53-3,50 (m, 4H), 3,46-3,44 (m, 4H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,21 min (pureza del 99,2%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,4.

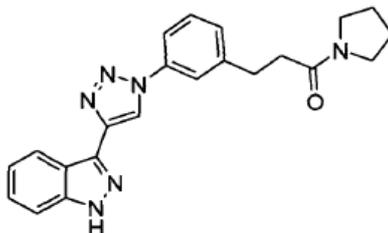
**Ejemplo 86: 3-{1-[3-(3-morfolin-4-ilpropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 80, pero partiendo de 3-{1-[3-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (75 mg; 0,17 mmol; 1,0 eq.) como un sólido amarillo.  $^1$ H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,30 (s.a., 1H), 9,32 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 4H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 4H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,65 min (pureza del 97,3%). EM (ESI+): 389,3, EM (ESI-): 387,4.

20

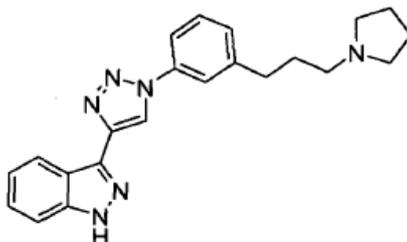
**Ejemplo 87: 3-{1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 3-{3-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}propanoico (200 mg; 0,60 mmol; 1,0 eq.) y pirrolidina (59  $\mu$ l; 0,72 mmol; 1,2 eq.) como un sólido beis.

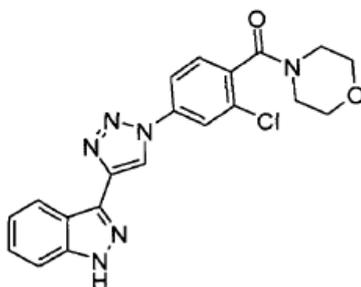
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,36 (s.a., 1H), 9,301 (s, 1H), 8,36 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,61 (dt, J= 8,6 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 3,39 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 3,29 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,50 min (pureza del 97,7%). EM (ESI+): 387,3, EM (ESI-): 385,3.

5 **Ejemplo 88: 3-{1-[3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



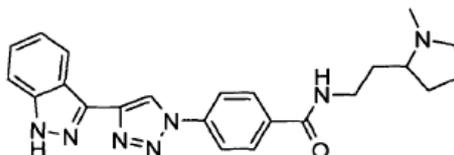
10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 80, pero partiendo de 3-{1-[3-(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (80 mg; 0,18 mmol; 1,0 eq.) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,40 (s.a., 1H), 10,83 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,36 (dt, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,81 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,14-1,84 (m, 6H). HPLC (condición A): tR 2,75 min (pureza del 98,3%). EM (ESI+): 373,3, EM (ESI-): 371,4.

**Ejemplo 89: 3-{1-[3-cloro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-(4-azido-2-clorobenzoil)morfolina (1,50 g; 5,62 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (0,80 g; 5,62 mmol; 1,0 eq.) como un polvo beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13,41 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,37-8,33 (m, 2H), 8,17 (dd, J= 8,4 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dt, J= 1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,57 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 3,22 (t, J= 4,5 Hz, 2H). HPLC (condición A): tR 3,42 min (pureza del 98,8%).  
20 EM (ESI+): 409,3, EM (ESI-): 407,3.

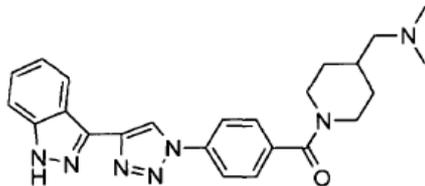
**Ejemplo 90: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]benzamida**



25 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (150 mg; 0,49 mmol; 1,0 eq.) y 1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (60 mg; 0,47 mmol; 0,95 eq.) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,40 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,74 (t, J= 4,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 7,25 (t, J= 6,4 Hz, 1H), 3,37 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). HPLC (condición A): Rt 2,51 min (pureza del 99,2%). EM (ESI+):

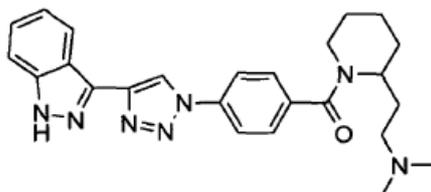
416,3, EM (ESI-): 414,4.

**Ejemplo 91: 1-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina**



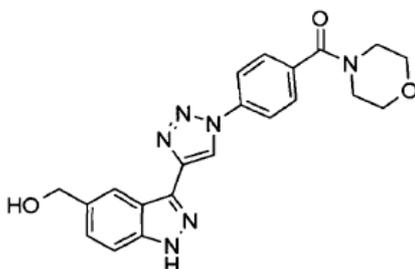
5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (150 mg; 0,49 mmol; 1,0 eq.) y 1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (66 mg; 0,47 mmol; 0,95 eq.) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,48 (s.a., 1H), 3,60 (m, 2H), 2,70-2,83 (m, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,16 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,86 min (pureza del 93,1%). EM (ESI+): 430,4, EM(ESI-): 428,4.

10 **Ejemplo 92: 2-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-2-il)-N,N-dimetiletanamina**



15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (150 mg; 0,49 mmol; 1,0 eq.) y 1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-amina (73 mg; 0,47 mmol; 0,95 eq.) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,37 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,14 (s.a., 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 1,43-1,84 (m, 7H). HPLC (condición A): tR 2,12 min (pureza del 96,9%). EM (ESI+): 444,4, EM (ESI-): 442,4.

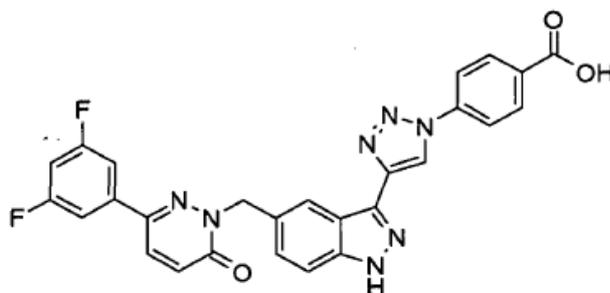
**Ejemplo 93: (3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metanol**



20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 21, etapa b), pero partiendo de 3-etinil-5-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (557 mg; 1,68 mmol; 1,0 eq.) y 4-(4-azidobenzil)morfolina (390 mg, 1,51 mmol, 0,9 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,86-3,25 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 2,25 min (pureza del 95,4%). EM (ESI+):  
25 405,3, EM (ESI-): 403,3.

**Ejemplo 94: 6-(3,5-difluorofenil)-2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona**

Etapa a) Formación de ácido 4-[4-(5-{[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]metil}-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico

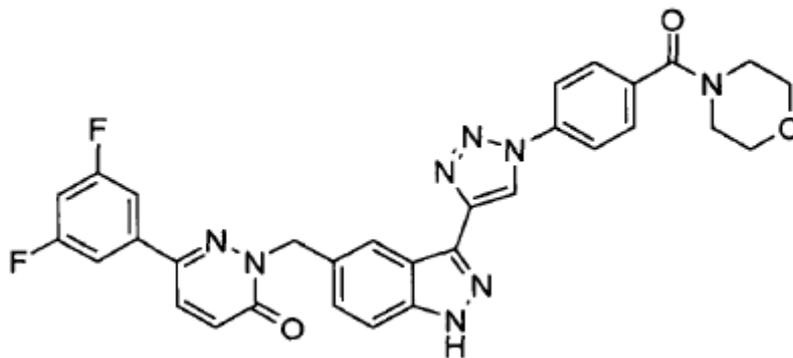


5

Se añadió hidruro de sodio (34. mg; 0,78 mmol; 2,0 eq.) en una porción a una disolución de 6-(3,5-difluoro-fenil)-2H-piridazin-3-ona (106 mg; 0,51 mmol; 1,3 eq.) en DMF (3 ml). Tras 10 min, se añadió gota a gota a lo largo de 2 min una disolución de 5-(bromometil)-3-{1-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (392 mg; 0,38 mmol; 1,0 eq.) en DMF (3 ml) y se agitó la disolución de reacción durante 4 h a TA. Entonces se vertió la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo. Se redisolvió este sólido en NaOH (5 N, 0,5 ml) y DMSO (2 ml) y se calentó en el microondas durante 10 min a 80°C. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se lavó con EtOAc. Se acidificó la fase acuosa básica a pH 1 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (218 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,43 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29-8,09 (m, 6H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H). HPLC (condición A): tR 3,87 min (pureza del 52,8%). EM (ESI+): 526,2, EM (ESI-): 524,2.

20

Etapa b) Formación de 6-(3,5-difluorofenil)-2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona



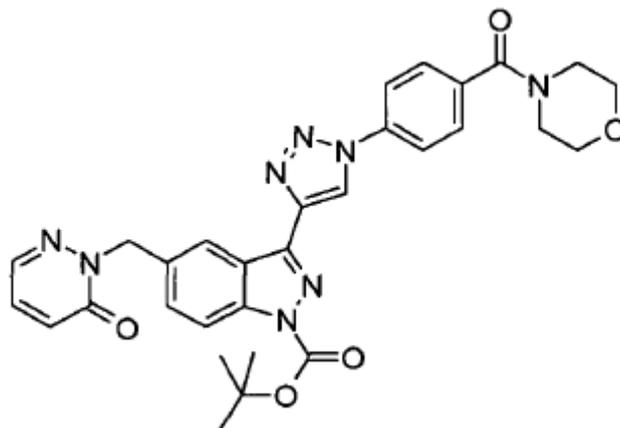
25

30

Se añadió ácido 4-[4-(5-{[3-(3,5-difluorofenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il]metil}-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (218 mg; 0,22 mmol; 1,0 eq.) en una porción a una suspensión de 1,1'-carbonildiimidazol (97 mg; 0,60 mmol; 2,7 eq.) en DMF (20 ml). Se calentó la suspensión de reacción a 100°C durante 20 min, entonces se añadió morfolina (100 µl; 1,15 mmol; 5,2 eq.) en una porción. Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se dejó enfriar hasta TA, se vertió en HCl (disolución 1 N) y se extrajo con EtOAc. Se lavaron secuencialmente las fases orgánicas combinadas con una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,42 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23-8,08 (m, 3H), 7,75-7,64 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,64 (s, 8H). HPLC (condición A): tR 3,78 min (pureza del 97,7%). EM (ESI-): 593,7.

**Ejemplo 95: 2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona**

Etap a) Formación de 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-9H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



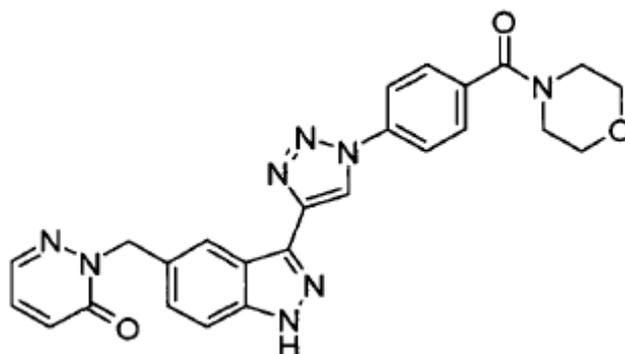
5

Se añadió gota a gota a lo largo de 1 min DIAD (0,30 ml; 1,54 mmol; 2,3 eq.) a una disolución de 5-(hidroximetil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg; 0,67 mmol; 1,0 eq.), 3(2H)-piridazinona (100 mg; 1,04 mmol; 1,5 eq.) y trifetilfosfina (354 mg; 1,35 mmol; 2,0 eq.) en DCM (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a TA, entonces se vertió en HCl (disolución 0,1 N) y se extrajo con DCM.

10 Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 20:80 a 90:10, MeOH puro) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,6, 3,9 Hz, 1H), 7,77-7,61 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 3,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,5 Hz, 1,6, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,76-3,35 (m, 8H), 1,69 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 3,74 min (pureza del 91,1%). EM (ESI<sup>-</sup>): 483,4.

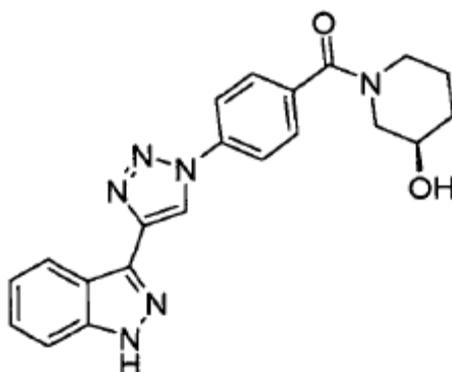
15

Etap a) Formación de 2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona



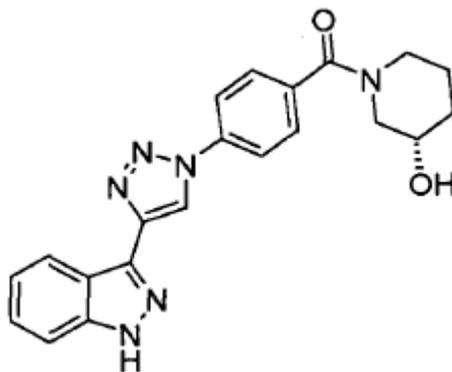
20

Se agitó una disolución de 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-[(6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (202 mg; 0,32 mmol; 1,00 eq.) y HCl (6,00 ml de una disolución 4 N en dioxano ; 24 mmol; 76 eq.) en MeOH (4 ml) a TA durante 3 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC (condición A): tR 2,67 min (pureza del 98,1%). EM (ESI<sup>+</sup>): 483,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 481,3.

**Ejemplo 96: (3R)-1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-ol**

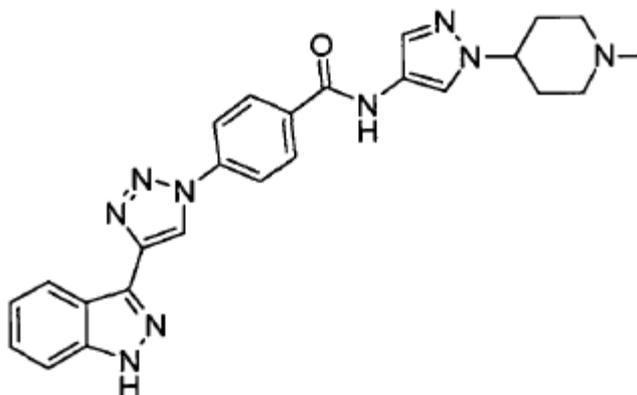
quiral

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (153 mg; 0,50 mmol; 1,0 eq.) y clorhidrato de (R)-(+)-3-hidroxipiperidina (83 mg; 0,60 mmol; 1,2 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,39 (s.a., 1H), 9,39 (s.a., 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,15-4,78 (m, 1H), 4,34-3,68 (m, 1H), 3,63-3,36 (m, 2H), 3,20-2,85 (m, 2H), 2,06-1,59 (m, 2H), 1,56-1,28 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,27 min (pureza del 92,6%). HPLC (condición C): tR 12,69 min (pureza del 96,9%). EM (ESI<sup>+</sup>): 389,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 387,4.

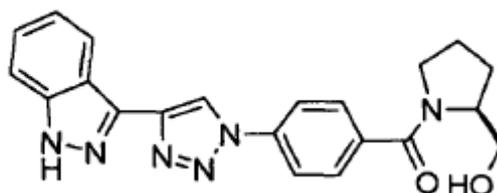
**10 Ejemplo 97: (3S)-1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-3-ol**

quiral

15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (153 mg; 0,50 mmol; 1,0 eq.) y clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina (83 mg; 0,60 mmol; 1,2 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,39 (s.a., 1H), 9,39 (s.a., 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,15-4,78 (m, 1H), 4,34-3,68 (m, 1H), 3,63-3,36 (m, 2H), 3,20-2,85 (m, 2H), 2,06-1,59 (m, 2H), 1,56-1,28 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,25 min (pureza del 88,1%). EM (ESI<sup>+</sup>): 389,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 387,4.

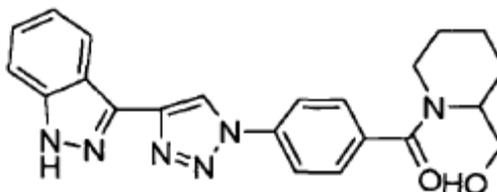
**Ejemplo 98: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida**

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (183 mg; 0,60 mmol; 1,0 eq.) y 1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamina (130 mg; 0,72 mmol; 1,2 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s.a., 1H), 10,62 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,32-8,14 (m, 4H), 8,10 (s, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25-3,99 (m, 1H), 2,87 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,86 (m, 6H). HPLC (condición A): tR 3,07 min (pureza del 98,6%). EM (ESI+): 468,3, EM (ESI-): 466,3.

**Ejemplo 99: ((2S)-1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}pirrolidin-2-il)metanol**

quiral

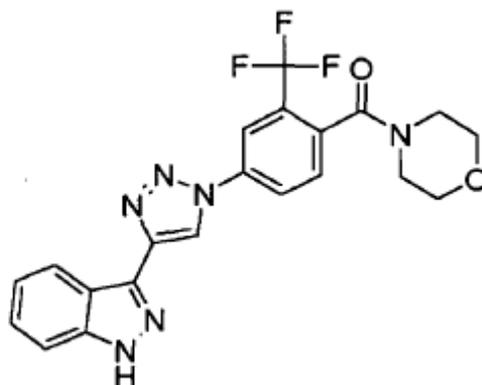
10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y L-prolinol (50 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,87-7,67 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 1H), 3,73-3,35 (m, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,07-1,60 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,07 min (pureza del 99,2%). EM (ESI+): 389,3, EM (ESI-): 387,3.

**Ejemplo 100: (1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-2-il)metanol**

20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 2-piperidin-metanol (57 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un aceite beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,57-7,39 (m, 1H), 7,36-7,21 (m, 1H), 4,92-4,77 (m, 1H), 4,55-

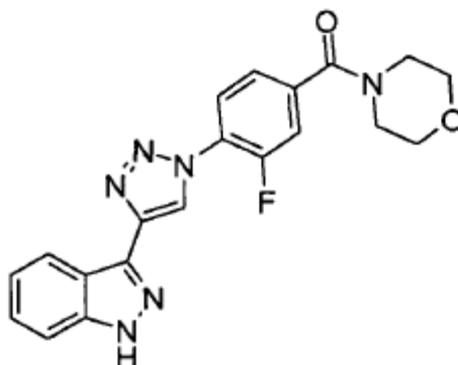
4,19 (m, 1H), 3,85-3,57 (m, 2H), 3,01-2,66 (m, 1H), 2,03-1,10 (m, 7H). HPLC (condición A): tR 3,05 min (pureza del 94,3%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,3.

**Ejemplo 101: 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)-3-(trifluorometil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



- 5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-[4-azido-2-(trifluorometil)benzoil]morfolina (244 mg; 0,57 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (81 mg; 0,57 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,42 (s.a., 1H), 9,58 (s, 1H), 8,54 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J= 8,3 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,36 (dt, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,62 (dt, J= 8,3 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,75-3,57 (m, 5H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,43 min (pureza del 99,3%). EM (ESI+): 443,3, EM (ESI-): 413,3.
- 10

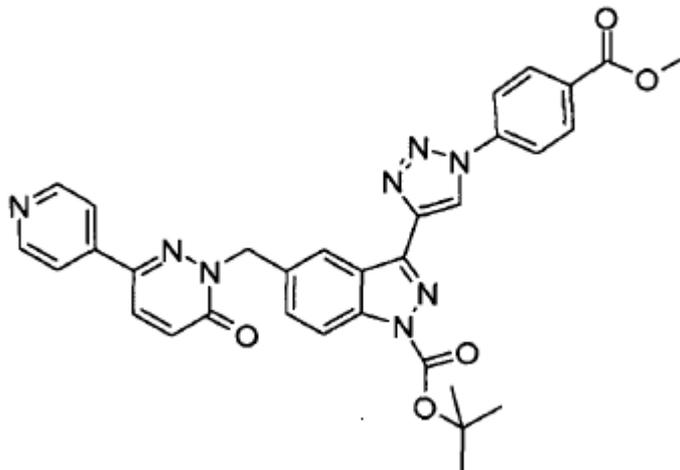
**Ejemplo 102: 3-{1-[2-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**



- 15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 4-(4-azido-3-fluorobenzoil)morfolina (143 mg; 0,57 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (81 mg; 0,57 mmol; 1,0 eq.) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,39 (s.a., 1H), 9,10 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,34 (dt, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,04 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J= 1,5, 10,1 Hz, 1H), 7,62 (dt, J= 1,0, 8,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 6H), 3,42 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,99 min (pureza del 99,6%). EM (ESI+): 393,2, EM (ESI-): 391,2.

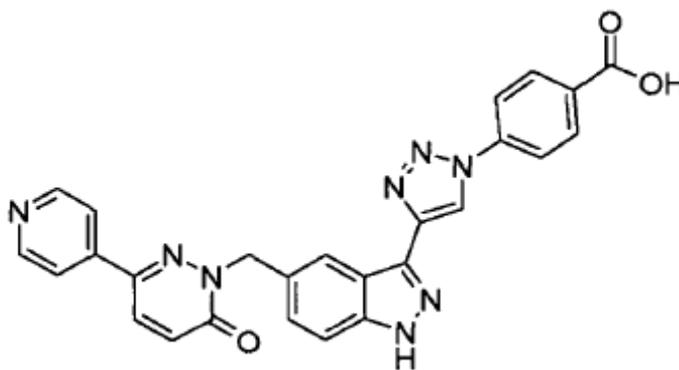
20 **Ejemplo 103: 2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona**

Etapa a) Formación de 3-{1-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-[(6-oxo-3-piridin-4-ilpiridazin-1(6H)-il)metil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo



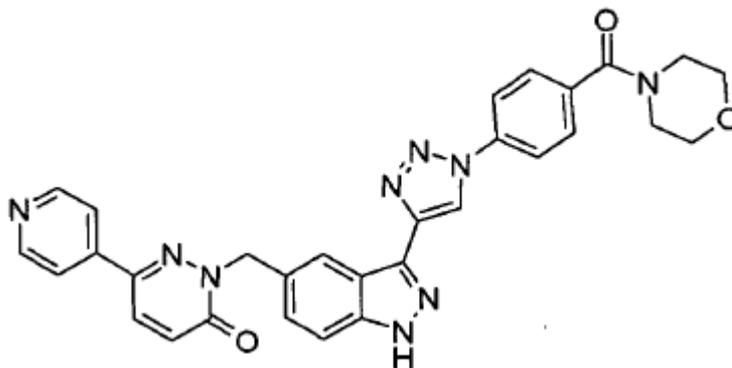
Se añadió hidruro de sodio (106 mg; 2,43 mmol; 7,4 eq.) en una porción a una disolución de 6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona (176 mg; 1,02 mmol; 3,1 eq.) en DMF (6 ml). Tras 10 min se añadió gota a gota a lo largo de 2 min una disolución de 5-(bromometil)-3-{1-[4-(metoxicarbonil) fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (565 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) en DMF (6 ml) y se agitó la disolución de reacción durante 4 h a TA. Se vertió entonces la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,75-8,62 (m, 3H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,24 - 8,18 (m, 3H), 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,68 (s, 9H). EM (ESI+): 605,3.

Etapa b) Formación de ácido 4-(4-{5-[(6-oxo-3-piridin-4-ilpiridazin-1(6H)-il)metil]-1H-indazol-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico



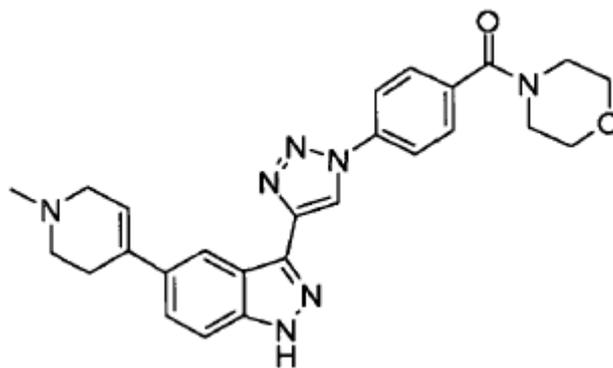
Se suspendió 3-{1-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-[(6-oxo-3-piridin-4-ilpiridazin-1(6H)-il)metil]-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg; 0,10 mmol; 1,0 eq.) en NaOH (disolución 5 N, 0,50 ml), DMF (6 ml) y EtOH (6 ml). Se calentó la suspensión en el microondas a 80°C durante 10 min. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta TA y se llevó a pH 6 mediante adición de HCl (disolución 1 N). Se hizo pasar la disolución resultante a través de una columna SCX-2 y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (65 mg, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,70 (dd, *J* = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,99-7,88 (m, 4H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,34 min (pureza del 93,1%). EM (ESI+): 491,3, EM (ESI-): 489,4.

Etapa c) Formación de 2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]-6-piridin-4-ilpiridazin-3(2H)-ona

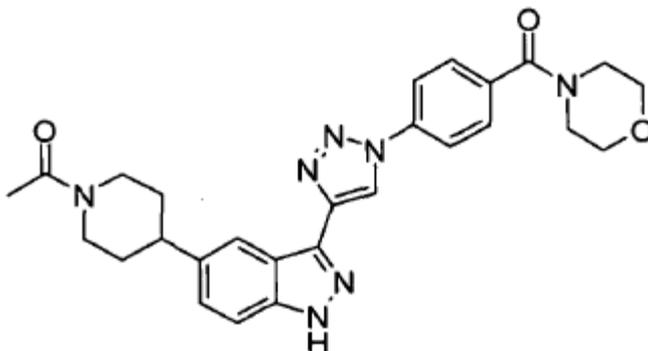


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 94, etapa b), pero partiendo de ácido 4-(4-(5-((6-oxo-3-piridin-4-ilpiridazin-1(6H)-il)metil)-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (65 mg; 0,12 mmol; 1,0 eq.) y morfolina (4 ml; 46 mmol; 372 eq.) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,42 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,64 (s, 8H). HPLC (condición A): tR 2,24 min (pureza del 98,8%). EM (ESI<sup>+</sup>): 560,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 558,2.

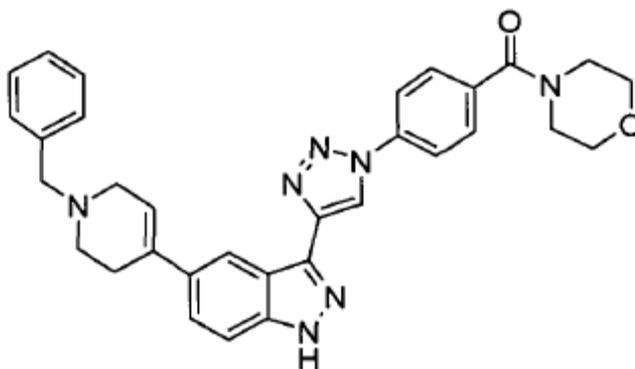
**Ejemplo 104: 5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**



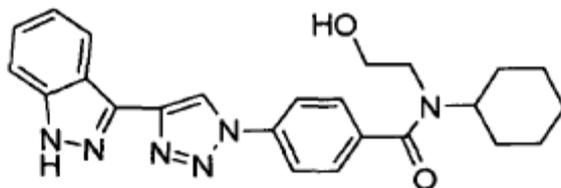
Se desgasificó con flujo de nitrógeno una suspensión de {4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (150 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.), ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-borónico, éster de pinacol (Boron Molecular, 221 mg; 0,99 mmol; 3,0 eq.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (23 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), fluoruro de cesio (151 mg; 0,99 mmol; 3,0 eq.) en dioxano (3 ml) y agua (1,5 ml) y se calentó en el microondas a 150°C durante 10 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se añadió agua al filtrado. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM usando tubos separadores. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,36 (s.a., 1H), 9,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78-7,47 (m, 4H), 6,32-6,11 (m, 1H), 3,84-3,49 (m, 6H), 3,46-3,25 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). HPLC (condición A): tR 2,22 min (pureza del 94,5%). EM (ESI<sup>+</sup>): 470,3, EM(ESI<sup>-</sup>): 468,3.

**Ejemplo 105: 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

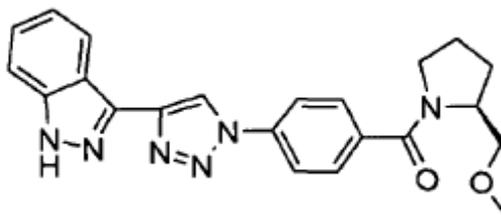
Se añadió a una disolución de 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-piperidin-4-il-1H-indazol (100 mg; 0,22 mmol; 1,0 eq.) en piridina (1,5 ml) cloruro de acetilo (15  $\mu$ l; 0,22 mmol; 1,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió otra vez cloruro de acetilo (15  $\mu$ l; 0,22 mmol; 1,0 eq.) a la mezcla de reacción hasta completar la reacción. Se eliminó piridina a presión reducida y se añadió DCM al residuo. Se lavó la fase de DCM con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto del título como una espuma blanca.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,30 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,23-8,07 (m, 3H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 1,4, 1H), 4,66-4,50 (m, 1H), 3,97 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,79-3,34 (m, 8H), 3,25-3,09 (m, 1H), 3,03-2,86 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,96-1,44 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,09 min (pureza del 94,3%). EM (ESI+): 500,3, EM (ESI-): 498,3.

**Ejemplo 106: 5-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

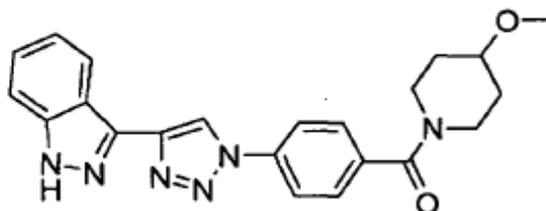
Se desgasificó con flujo de nitrógeno una suspensión de {4-[4-(5-bromo-1H-indazol)-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil}-morfolin-4-il-metanona (100 mg; 0,22 mmol; 1,0 eq.), 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina; clorhidrato (J&W Pharm Lab, 222 mg; 0,66 mmol; 3,00 eq.),  $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (15 mg; 0,02 mmol; 0,1 eq.), carbonato de potasio (91 mg; 0,66 mmol; 3,0 eq.) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) y se calentó en el microondas a  $150^\circ\text{C}$  durante 10 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se añadió agua al filtrado. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM usando tubos separadores. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,37 (s.a., 1H), 9,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22-8,10 (m, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 3,78-3,50 (m, 8H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 2,87 min (pureza del 97,5%). EM (ESI+): 546,4, EM (ESI-): 544,3.

**Ejemplo 107: N-ciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida**

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y N-ciclohexiletanolamina (70 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3, 2H), 7,67-7,54 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 1H), 4,86-4,70 (m, 1H), 3,56 (s.a., 2H), 3,47-3,26 (m, 3H), 1,90-1,33 (m, 8H), 1,11-0,90 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,58 min (pureza del 99,6%). EM(ESI+): 431,3, EM (ESI-): 429,3.

**Ejemplo 108: 3-[1-(4-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**

10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina (56 g, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,29 (s.a., 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,57-3,21 (m, 5H), 3,04 (s.a., 1H), 2,11-1,62 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,33 min (pureza del 99,8%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,3.

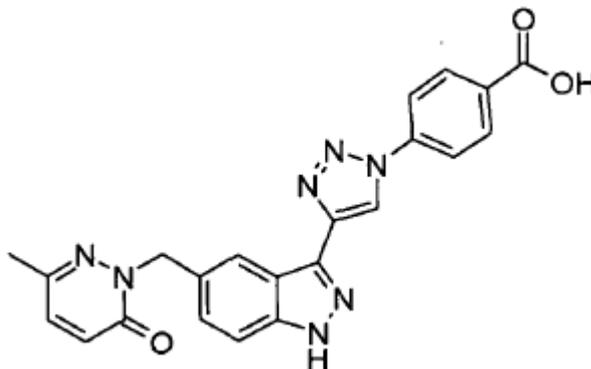
**Ejemplo 109: 3-(1-(4-[[4-metoxipiperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**

20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 4-metoxi-piperidina (567 mg, 0,49 mmol, 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,39 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,94 (s.a., 1H), 3,61-3,41 (m, 2H), 3,39-3,17 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,88 (s.a., 2H), 1,49 (s.a., 2H). HPLC (condición A): tR 3,19 min (pureza del 99,8%). EM (ESI+): 403,3, EM (ESI-): 401,2.

25

**Ejemplo 110: 6-metil-2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona**

Etapa a) Formación de ácido 4-(4-{5-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-1H-indazol-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico

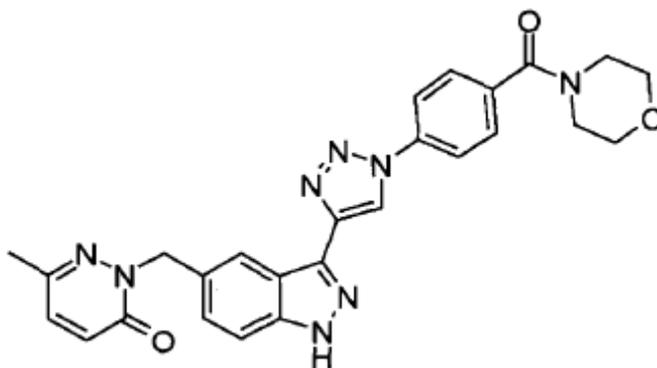


5

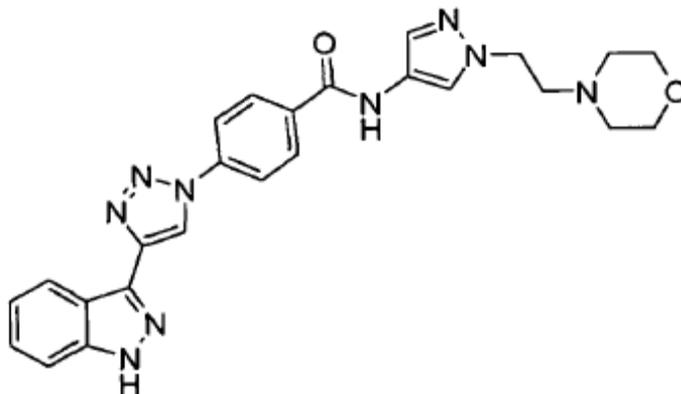
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 94, etapa a), pero partiendo de 6-metil-3(2H)-piridazinona (107 mg; 0,97 mmol; 2,9 eq.) y 5-(bromometil)-3-{1-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (565 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,44 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23-8,12 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,7, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 1,5, 1H), 7,35 (d, J = 9,5, 1H), 6,93 (d, J = 9,5, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 3,07 min (pureza del 77,9%). EM (ESI<sup>-</sup>): 426,4.

10

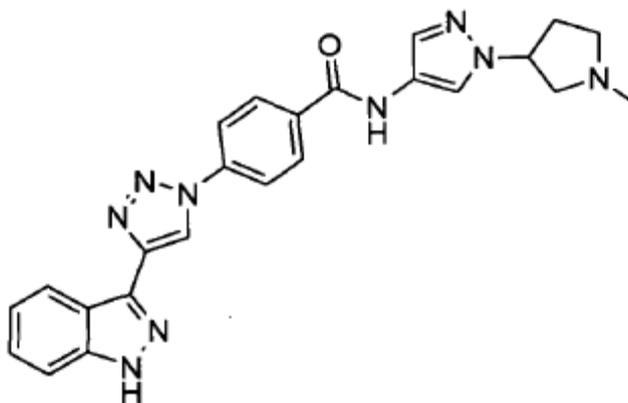
Etapa b) Formación de 6-metil-2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona



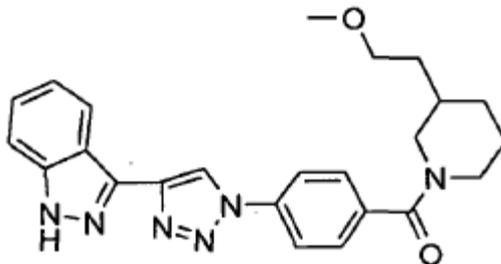
15 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 94, etapa b), pero partiendo de ácido 4-(4-{5-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-1H-indazol-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (35 mg; 0,06 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco. HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,98 min (pureza del 97,5%). EM (ESI<sup>+</sup>): 357,2, EM (ESI<sup>-</sup>): 355,2.

**Ejemplo 111: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(2-morfolin-4-iletíl)-1H-pirazol-4-il]benzamida**

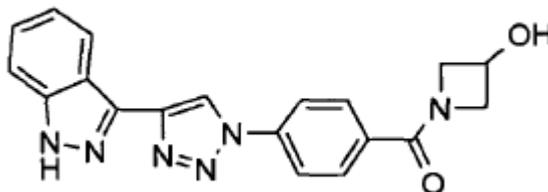
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (101 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-ilamina; diclorhidrato (adquirido de UkrOrgSynthesis Building Blocks, 107 mg; 0,40 mmol; 1,2 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,42 (s.a., 1H), 10,62 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,24 (q, J = 8,9 Hz, 4H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,63-3,48 (m, 4H), 2,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,47-2,34 (m, 4H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 3,06 min (pureza del 94,0%). EM (ESI<sup>+</sup>): 484,3, EM(ESI<sup>-</sup>): 482,2.

**10 Ejemplo 112: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida**

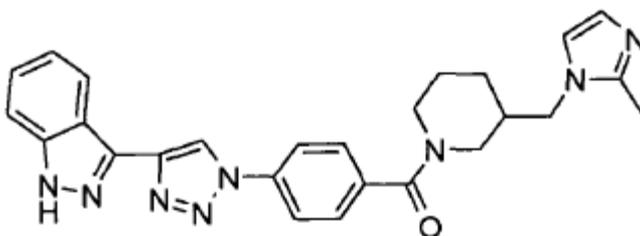
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (101 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-ilamina (66 mg; 0,40 mmol; 1,2 eq.) como un polvo beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s.a., 1H), 10,63 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,32-8,12 (m, 5H), 7,63 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,99-4,81 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (s, 1H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 3,09 min (pureza del 95,1%). EM (ESI<sup>+</sup>): 545,3, EM(ESI<sup>-</sup>): 452,2.

**Ejemplo 113: 3-[1-(4-[[3-(2-metoxietil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**

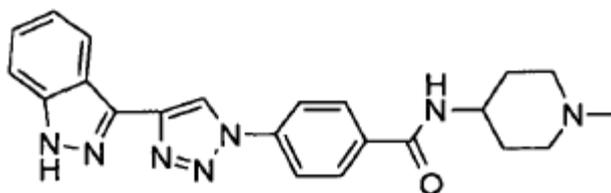
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-(2-metoxietil)piperidina.HCl (ChemBridge Corporation, 70 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz Hz, 2H), 7,73-7,57 (m; 3H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 1H), 4,45-4,23 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29-2,98 (m, 4H), 1,84 (brd, J = 11,7 Hz, 1H), 1,78-1,56 (m, 2H), 1,56-1,11 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,62 min (pureza del 100,0%). EM (ESI+): 431,3, EM (ESI-): 429,3.

**10 Ejemplo 114: 1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}azetidín-3-ol**

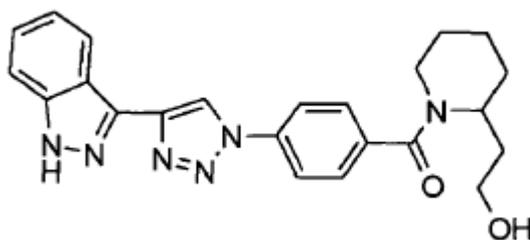
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (ChemBridge Corporation, 54 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,39 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,37 (d; J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,62-4,43 (m, 2H), 4,39-4,23 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 1H), 3,83 (brd, J = 8,4 Hz, 1H). HPLC (condición A): tR 2,59 min (pureza del 100,0%). EM (ESI+): 361,2, EM(ESI-): 359,1.

**20 Ejemplo 115: 3-{1-[4-({3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidin-1-il]carbonil]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

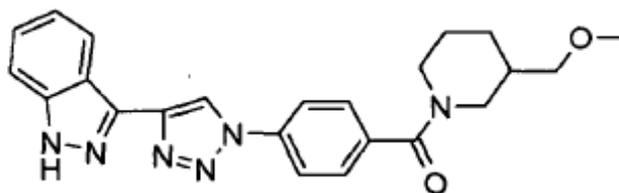
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]piperidina (88 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (s.a., 2H), 7,62 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 2,5H), 7,00 (m, 1,5H), 4,53-2,73 (m, 6H), 2,46-2,20 (m, 3H), 2,04 (s.a., 1H), 1,90-1,59 (m, 2H), 1,59-1,10 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,59 min (pureza del 98,5%). EM (ESI+): 467,3, EM (ESI-): 465,2.

**Ejemplo 116: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida**

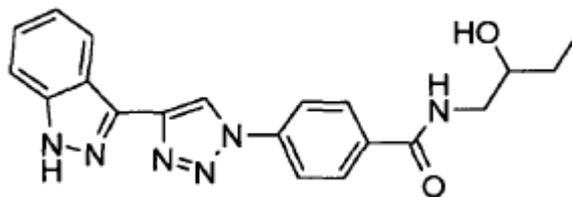
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 4-amino-1-metilpiperidina (56 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 4,07 (s.a., 1H), 3,49 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,23 - 3,03 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 2,39 min (pureza del 97,9%). EM (ESI<sup>+</sup>): 402,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 400,3.

**Ejemplo 117: 2-(1-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}piperidin-2-il)etanol**

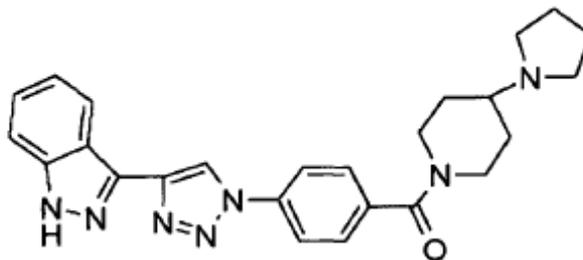
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 2-piperidino-etanol (63 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,21 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,35-7,22 (m, 1H), 7,16-7,01 (m, 1H), 4,77-4,53 (m, 1H), 4,37-4,11 (m, 2H), 3,39-3,08 (m, 2H), 2,50-2,21 (m, 1H), 1,89-1,19 (m, 6H), 1,13-1,02 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,17 min (pureza del 94,4%). EM (ESI<sup>+</sup>): 417,2, EM(ESI<sup>-</sup>): 415,2.

**Ejemplo 118: 3-[1-(4-{[3-(metoximetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**

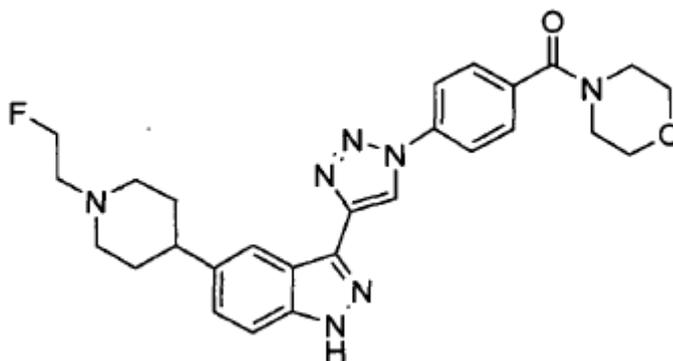
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y clorhidrato de 3-metoximetilpiperidina (81 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,39 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,73-7,56 (m, 3H), 7,55-7,35 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,55-4,16 (m, 1H), 3,79-3,45 (m, 1H), 3,42-2,81 (m, 7H), 2,79-2,59 (m, 1H), 1,92-1,14 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,49 min (pureza del 98,9%). EM (ESI<sup>+</sup>): 417,2, EM (ESI<sup>-</sup>): 415,2.

**Ejemplo 119: N-(2-hidroxitil)-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida**

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 1-amino-2-butanol (44 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ δ 13,41 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,61 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,91 min (pureza del 100,0%). EM (ESI<sup>+</sup>): 377,2, EM (ESI<sup>-</sup>): 375,2.

**10 Ejemplo 120: 3-(1-{4-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 4-(1-pirrolidinil)piperidina (76 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ δ 13,39 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,19-8,07 (m, 2H), 7,72-7,57 (m, 3H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,38-4,15 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 1H), 3,23-2,91 (m, 2H), 2,57-2,42 (m, 4H), 2,33-2,17 (m, 1H), 2,02-1,73 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 4H), 1,42 (d, J = 9,8 Hz, 2H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,43 min (pureza del 98,2%). EM (ESI<sup>+</sup>): 442,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 440,3.

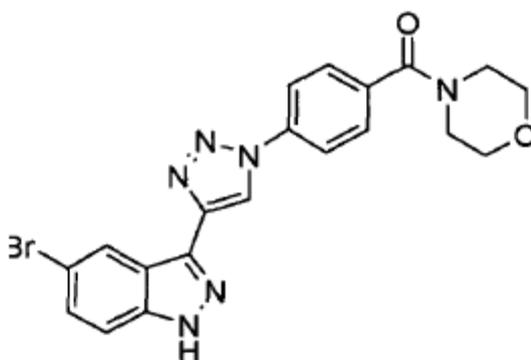
**Ejemplo 121: 5-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**

20

Se calentó una suspensión de 1-bromo-2-fluoro-etano (Avocado Research, 26 mg; 0,21 mmol; 0,95 eq.), 3-(1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-piperidin-4-il)-1H-indazol (100 mg; 0,22 mmol; 1,0 eq.) y NaHCO<sub>3</sub>

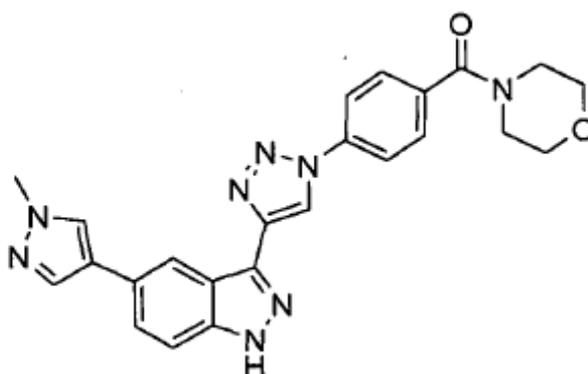
(257 mg; 3,06 mmol; 14 eq.) en DMF seco (2 ml) en el microondas a 100°C durante 3 h. Se añadieron EtOAc y agua a la mezcla de reacción. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM/MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) para dar el compuesto del título como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,29 (s.a., 1H), 9,38 (s, 1H), 8,28-8,05 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 48,0 Hz, 4,8, 2H), 3,88-3,37 (m, 8H), 3,18-2,91 (m, 2H), 2,85-2,56 (m, 3H), 2,28-2,06 (m, 2H), 1,94-1,61 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 5,96 min (pureza del 93,8%). EM (ESI+): 504,3, EM (ESI-): 502,3.

**Ejemplo 122: 5-bromo-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

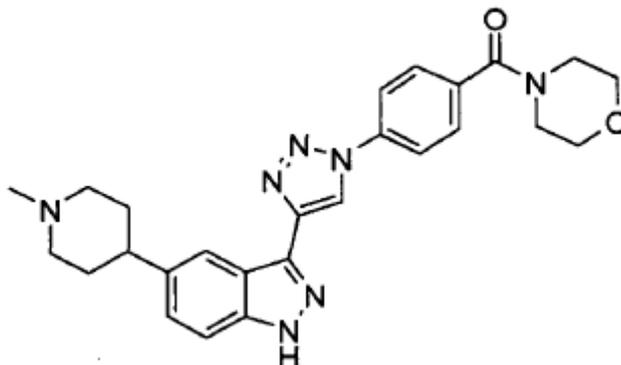


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 21, etapa b), pero partiendo de 4-(4-azidobenzoyl)morfolina (3,47 g; 15 mmol; 1,1 eq.) y 5-bromo-3-etinil-1H-indazol (3,0 g; 13,6 mmol; 1,0 eq.) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,60 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65-7,53 (m, 2H), 3,79-3,35 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 3,50 min (pureza del 99,1%). EM (ESI+): 453,3, 455,3, EM (ESI-): 451,3, 453,3.

**Ejemplo 123: 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

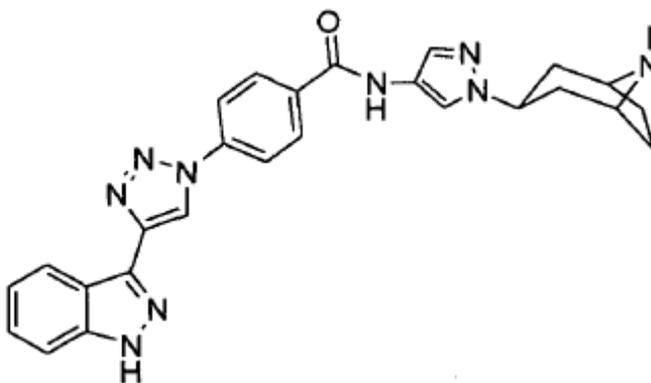


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 104, pero partiendo de {4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (120 mg; 0,26 mmol; 1,0 eq.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (83 mg; 0,40 mmol; 1,5 eq.) como un polvo beis (87 mg, 72%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,37 (s.a., 1H), 9,41 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24-8,10 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,77-7,56 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,77-3,36 (m, 8H). HPLC (condición A): tR 3,25 min (pureza del 98,7%). EM (ESI+): 455,3, EM (ESI-): 453,3.

**Ejemplo 124: 5-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

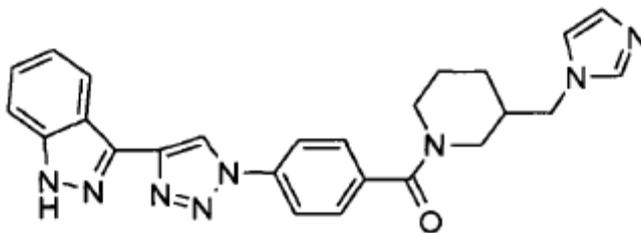
Se disolvió 5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (20 mg; 0,04 mmol; 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) y se añadió Pd/C (humedecido, agua al 50%; 100 mg). Se hidrogenó la mezcla de reacción a TA durante dos días en un instrumento Parr (35 bar). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido beis (14 mg, 70%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,37 (s, 1H), 8,25-8,09 (m, 3H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,64-7,49 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 1H), 3,81-3,39 (m, 8H), 2,98-2,56 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,06-1,66 (m, 5H). HPLC (condición A): tR 3,86 min (pureza del 87,8%). EM (ESI<sup>+</sup>): 472,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 470,2.

10 **Ejemplo 125: 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-[1-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida**

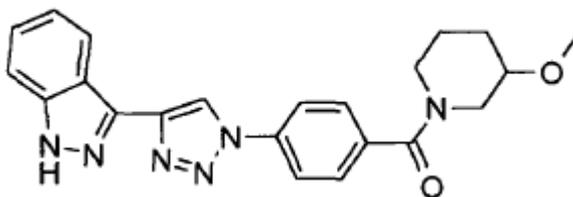


Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (101 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 1-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-ilamina (82 mg; 0,40 mmol; 1,2 eq.) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,42 (s.a., 1H), 10,63 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (q, J = 8,9 Hz, 4H), 8,13 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,64-4,46 (m, 1H), 3,33 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22-1,95 (m, 4H), 1,91-1,69 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,18 min (pureza del 88,1%). EM (ESI<sup>+</sup>): 494,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 492,4.

20

**Ejemplo 126: 3-[1-(4-[[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**

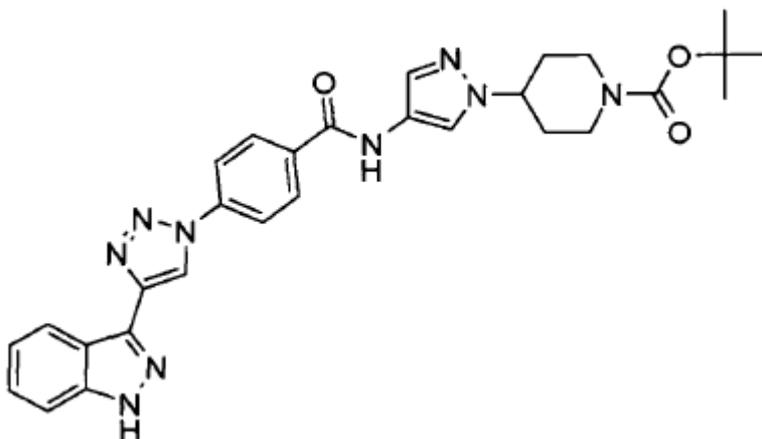
5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y diclorhidrato 3-imidazol-1-ilmetil-piperidina; (117 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,27 (m, 1,5H), 6,74-7,15 (m, 1,5H), 2,70-4,5 (m, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,24 (m, 1H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 2,55 min (pureza del 97,8%). EM (ESI<sup>+</sup>): 453,3, EM (ESI<sup>-</sup>): 451,3.

**Ejemplo 127: 3-(1-(4-[[3-metoxipiperidin-1-il]carbonil]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**

10 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 26, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (100 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y 3-metoxi-piperidina; clorhidrato (ChemCollect GmbH, 74 mg; 0,49 mmol; 1,5 eq.) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72-7,55 (m, 3H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,09-3,65 (m, 1H), 3,57-3,18 (m, 5H), 3,10 (s.a., 1H), 2,03-1,21 (m, 5H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 3,22 min (pureza del 99,5%). EM (ESI<sup>+</sup>): 403,2, EM (ESI<sup>-</sup>): 401,2.

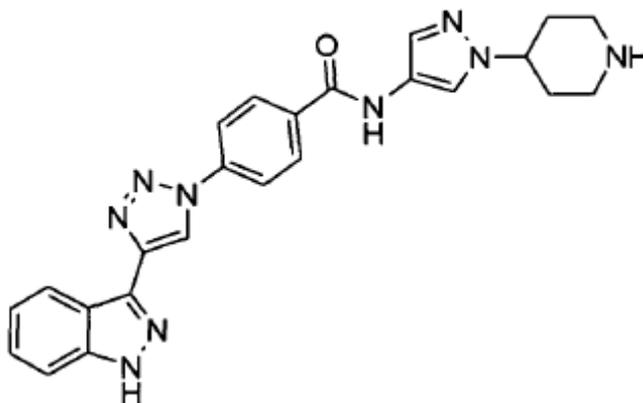
**Ejemplo 128: clorhidrato de 4-[4-((4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

20 Etapa a) Formación de 4-[4-((4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (101 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (105 mg; 0,40 mmol; 1,2 eq.) como un polvo rosa. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,41 (s.a., 1H), 10,63 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,4, 18,6 Hz, 4H), 8,12 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,05 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,91 (s.a., 2H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,90-1,66 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 4,60 min (pureza del 95,7%). EM (ESI+): 554,3, EM (ESI-): 552,3.

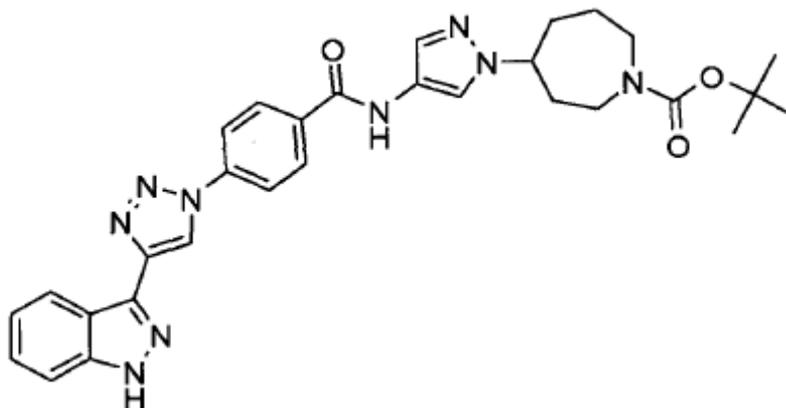
Etapa b) Formación de clorhidrato de 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-N-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)benzamida



10 Se añadió a una disolución 4-[4-((4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg; 0,18 mmol; 1,0 eq.) en dioxano (3 ml) una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (450 µl de una disolución 4 N en dioxano; 1,80 mmol; 10 eq.) y una gota de agua. Se agitó la suspensión resultante a TA durante la noche. Se retiraron los disolventes a presión reducida y se suspendió el residuo en ACN y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido beis (64 mg; 72%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,45 (s.a., 1H), 10,75 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,19-8,73 (m, 2H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,32-8,18 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,64-4,42 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,27-2,05 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,06 min (pureza del 95,7%). EM (ESI+): 454,4, EM (ESI-): 452,3.

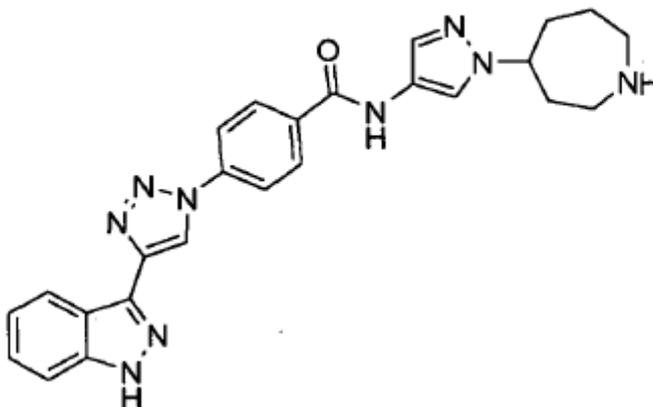
20 **Ejemplo 129: clorhidrato de N-(1-azepan-4-il-1H-pirazol-4-il)-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida**

Etapa a) Formación de 4-[4-((4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-il]azepano-1-carboxilato de terc-butilo



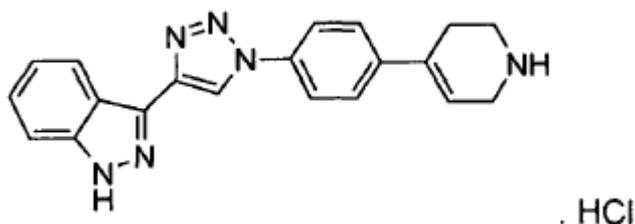
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 70, pero partiendo de ácido 4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoico (101 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-pirazol-1-il)-azepano-1-carboxílico (111 mg; 0,40 mmol; 1,2 eq.) como un sólido beis. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,41 (s.a., 1H), 10,62 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,8, 19,4 Hz, 4H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 1H), 2,16-1,55 (m, 6H), 1,44 (s, 9H). HPLC (condición A): tR 4,69 min (pureza del 99,0%). EM (ESI+): 568,3, EM (ESI-): 566,3.

Etapa b) Formación de clorhidrato de N-(1-azepan-4-il-1H-pirazol-4-il)-4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzamida



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 128, etapa b), pero partiendo de 4-[4-((4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)amino)-1H-pirazol-1-il]azepano-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg; 0,18 mmol; 1,0 eq.) como un sólido beis (84 mg, al 95%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,43 (s.a., 1H), 10,72 (s.a., 1H), 9,46 (s, 1H), 9,25-8,88 (m, 2H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33-8,09 (m, 5H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,45-3,02 (m, 4H), 2,40-2,10 (m, 4H), 2,05-1,71 (m, 2H). HPLC (condición A): tR 3,12 min (pureza del 96,1%). EM (ESI+): 468,3, EM (ESI-): 466,4.

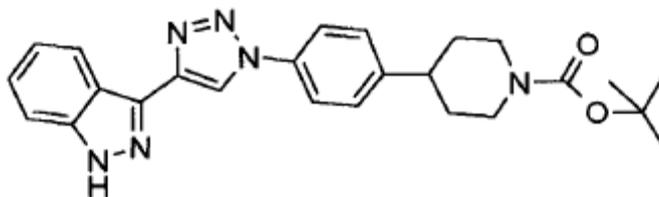
**Ejemplo 131: Clorhidrato de 4-[4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**



Se añadió cloruro de hidrógeno (6,0 ml de una disolución 4 N en dioxano) a una suspensión de 4-[4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (505 mg; 1,14 mmol; 1,0 eq.) en dioxano (6,0 ml). Se agitó la suspensión marrón clara resultante a 35°C durante 3 h. Entonces se concentró hasta sequedad y el sólido beis resultante se suspendió en dioxano, se filtró, se enjuagó varias veces con Et<sub>2</sub>O y se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido beis (379 mg; 87,7%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,43 (s.a., 1H), 9,52 - 9,14 (m, 3H), 8,36 (d, J = 8,1, 1H), 8,10 (d, J = 8,0, 2H), 7,75 (d, J = 8,1, 2H), 7,62 (d, J = 8,5, 1H), 7,44 (t, J = 7,6, 1H), 7,26 (t, J = 7,2, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,96 - 3,67 (m, 2H), 3,45 - 3,18 (m, 2H), 2,93 - 2,57 (m, 2H).

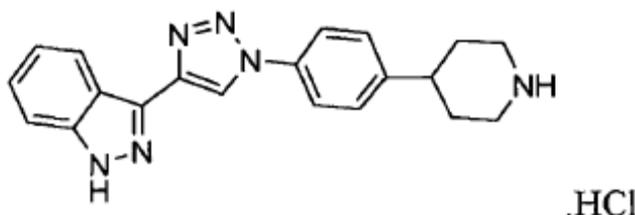
**Ejemplo 132: clorhidrato de 3-[1-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**

Etapa a) Formación de 4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



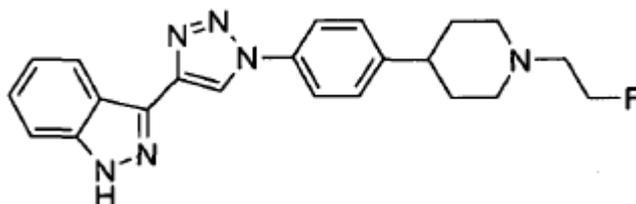
Se suspendió en un reactor Parr, Pd/C (Pd al 10% humedecido, agua al 50%, 24 mg, 0,23 mmol, 0,1 eq.) en una disolución de 4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,0 g; 2,26 mmol; 1,0 eq.) y formiato de amonio (2,85 g; 45,2 mmol; 20 eq.) en THF (55 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a 70°C. Entonces se filtró a través de un lecho de Celite, se enjuagó la torta varias veces con THF y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se repartió el residuo resultante entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 95:5) dio el compuesto del título como una espuma blanca (950 mg g; 94,5%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,36 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,39 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 4,27 - 3,94 (m, 2H), 3,01 - 2,63 (m, 3H), 1,96 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,47 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). <sup>1</sup>H HPLC (Max Plot) 97,2%; tR 5,33 min. UPLC/EM: (EM+) 445,2, (EM-) 443,2.

Etapa b) Formación de clorhidrato de 3-[1-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 131, pero partiendo de 4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg; 2,02 mmol; 1,0 eq.) como un polvo blanco (700 mg; 90,8%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,43 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 9,17 - 8,72 (m, 2H), 8,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 - 7,94 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 3H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 3,51 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 2,84 (m, 3H), 2,15 - 1,73 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,4%; tR 2,62 min. UPLC/EM: (EM+) 345,2, (EM-) 343,1.

**Ejemplo 133: 3-(1-{4-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**

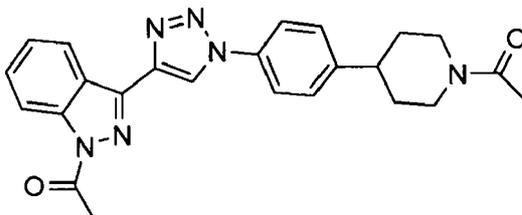


Se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (30 mg; 0,24 mmol; 0,9 eq.) a una suspensión de 3-[1-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol (100 mg; 0,26 mmol; 1,0 eq.) y NaHCO<sub>3</sub> (331 mg; 3,94 mmol; 15 eq.) en DMF seco (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción en el microondas a 100°C durante 3 h. Entonces se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) dio el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 39%). <sup>1</sup>H-RMN (300

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,36 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,41 - 8,31 (m, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 4,56 (dt, J = 47,8, 4,9 Hz, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,75 - 2,54 (m, 3H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 1,88 - 1,61 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,8%; t<sub>R</sub> 2,64 min. UPLC/EM: (EM+) 391,1, (EM-) 389,2.

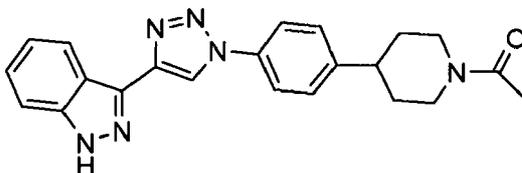
**Ejemplo 134: 3-{1-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

- 5 Etapa a) Formación de 1-acetil-3-{1-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol



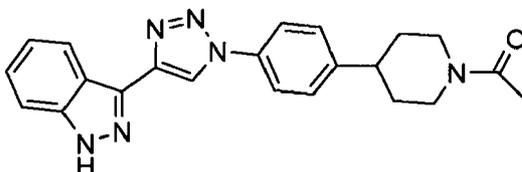
- 10 Se añadió cloruro de acetilo (17 μl; 0,25 mmol; 0,95 eq.) a una disolución de 3-[1-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol (100 mg; 0,26 mmol; 1,0 eq.) en piridina (1,50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añadió de nuevo cloruro de acetilo (9 μl; 0,13 mmol; 0,5 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se concentró a presión reducida y se diluyó el residuo con DCM. Se añadió agua, se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente de 100:0 a 90:10) dio el compuesto del título como un sólido beis (85 mg, 76%). HPLC (Max Plot) 96,2%; t<sub>R</sub> 4,08 min. UPLC/EM: (EM+) 429,2.

- 15 Etapa b) Formación de 3-{1-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol

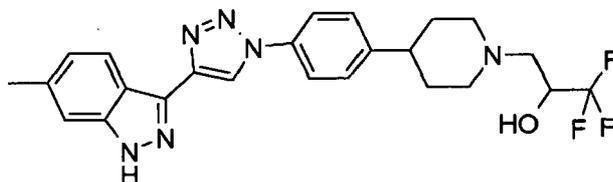


- 20 Se agitó una disolución de 1-acetil-3-{1-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (85 mg; 0,20 mmol; 1,0 eq.) y carbonato de potasio (274 mg; 1,98 mmol; 10 eq.) en MeOH (1,0 ml) y DCM (1,00 ml) a TA durante 1 h. Entonces se diluyó con agua. Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un polvo blanco (35 mg, 46%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,35 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,41 - 8,31 (m, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 4,64 - 4,47 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 1H), 3,23 - 3,07 (m, 1H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,39 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,5%; t<sub>R</sub> 3,90 min. UPLC/EM: (EM+) 387,2, (EM-) 385,2.

- 25 **Ejemplo 135: 6-fluoro-3-(1-[4-(1-(3,3,3-trifluoroaropil)piperidin-4-il]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol**



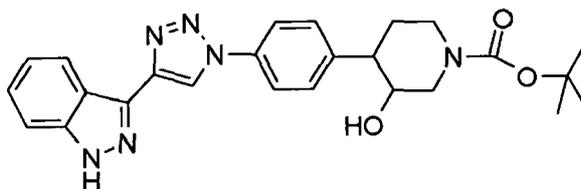
- 30 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 3-etinil-6-fluoro-1H-indazol (60 mg; 0,37 mmol; 1,0 eq.) y 4-(4-azidofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina (112 mg; 0,37 mmol; 1,0 eq.) como una espuma beis amorfa (38 mg; 22%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-d<sub>6</sub>) δ: 13,43 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 8,07 - 7,89 (m, 2H), 7,61 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,18 - 2,99 (m, 2H), 2,85 - 2,52 (m, 5H), 2,34 - 2,11 (m, 2H), 1,95 - 1,54 (m, 4H). HPLC (condición A): t<sub>R</sub> 3,21 min (pureza del 93,0%). UPLC/EM: (EM+) 459,5, (EM-) 457,5.

**Ejemplo 136: 1,1,1-trifluoro-3-(4-{4-[4-(6-metil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piperidin-1-y)propan-2-ol**

5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 3-etinil-6-metil-1H-indazol (60 mg; 0,38 mmol; 1,0 eq.) y 3-[4-(4-azidofenil)piperidin-1-il]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (121 mg; 0,38 mmol; 1,0 eq.) como una espuma blanca (53 mg; 29%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-d<sub>6</sub>) δ 13,18 (s.a., 1H), 9,24 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,06 (m, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 3H), 2,70 - 2,52 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,29 - 2,07 (m, 2H), 1,89 - 1,58 (m, 4H). HPLC (condición A): tR 3,22 min (pureza del 94,7%). UPLC/EM: (EM+) 471,5, (EM-) 469,5.

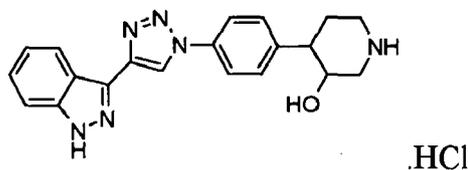
**10 Ejemplo 137: clorhidrato de 4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piperidin-3-ol**

Etapa a) Formación de 3-hidroxi-4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

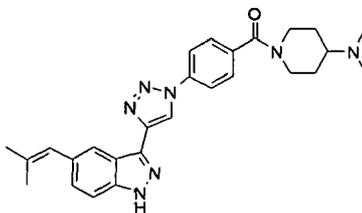


15 Se añadió gota a gota a una disolución agitada de complejo de borano-sulfuro de metilo (587 μl de una disolución 2,0 M en THF; 1,18 mmol; 1,3 eq.) en THF (6,0 ml) mantenida a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (400 mg; 0,90 mmol; 1,0 eq.) en THF (6,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 12 h. Se añadió además complejo de borano-sulfuro de metilo (135 μl de una disolución 2,00 M en THF; 0,27 mmol; 0,3 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora más. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C antes de la adición gota a gota de NaOH (3,6 ml) seguido de peróxido de hidrógeno (615 μl). Entonces se dejó calentar hasta TA y agitar durante la noche. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM (cuatro veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:heptanos, gradiente desde 90:10 hasta 40:60) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (90 mg, 22%). HPLC (Max Plot) 96,4%; tR % 25 4,16 min. UPLC/EM: (EM+) 461,4, (EM-) 459,5.

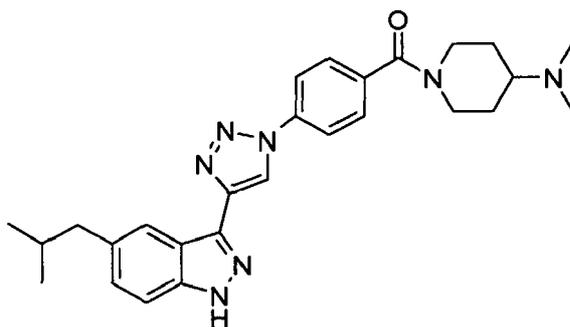
Etapa b) Formación de clorhidrato de 4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piperidin-3-ol



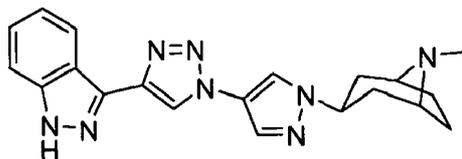
30 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 131, pero partiendo de 3-hidroxi-4-{4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg; 0,18 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco (70 mg, 96%). Mezcla de isómero cis y trans 9:1: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-d<sub>6</sub>) δ 13,41 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 9,27 - 9,04 (m, 2H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 - 7,95 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 1H), 4,61 (s.a., 1H), 3,98 (td, J = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 3,47 - 2,56 (m, 6H), 2,13 - 1,71 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 96,0%; tR % 2,36 min. UPLC/EM: (EM+) 361,3, (EM-) 359,4.

**Ejemplo 138: N,N-dimetil-1-(4-{4-[5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indazol-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}benzoil)piperidin-4-amina**

5 Se calentó una mezcla de 1-{4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (160 mg; 0,32 mmol; 1,0 eq.), 1-{4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil}-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (160 mg; 0,32 mmol; 1,0 eq.), PdCl<sub>2</sub>dppf (24 mg; 0,03 mmol; 0,1 eq.) y carbonato de potasio (224 mg; 1,62 mmol; 5,0 eq.) en dioxano (1 ml) y agua (1 ml) a 80°C durante la noche en un tubo sellado. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se extrajo el filtrado dos veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente desde 90:10 hasta 50:50) dio el compuesto del título como un polvo marrón (68 mg, 45%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,35 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,68-7,62(m, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 3,73-3,55 (m, 1H), 3,18-2,74 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,93 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,88-1,61 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,0%; t<sub>R</sub> 3,71 min. UPLC/EM: (EM+) 470,3, (EM-) 468,3.

**15 Ejemplo 139: 1-(4-[4-(5-isobutil-1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina**

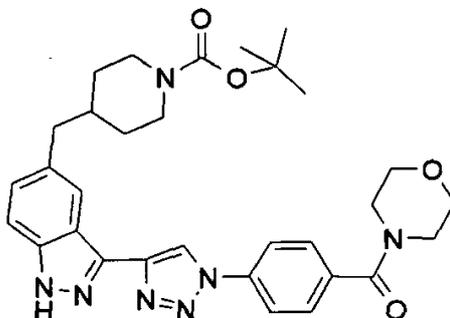
20 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 132, pero partiendo de N,N-dimetil-1-(4-{4-[5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzoil)piperidin-4-amina (65 mg; 0,14 mmol; 1,0 eq.) como una espuma blanca (26 mg, 40%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,28 (s.a., 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 3H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,35 (m, 1H), 3,90 - 3,25 (m, 1H), 3,26 - 2,72 (m, 2H), 2,62 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,03 - 1,63 (m, 3H), 1,53 - 1,28 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H). HPLC (Max Plot) 98,0%; t<sub>R</sub> 3,82 min. UPLC/EM: (EM+) 472,3, (EM-) 470,3.

**Ejemplo 140: 3-{1-[1-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol**

25  
30 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 3-(4-azido-1H-pirazol-1-il)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (139 mg; 0,6 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (85 mg; 0,60 mmol; 1,00 eq.) como un sólido amarillo (40 mg, 16%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,33 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,76 - 4,54 (m, 1H), 3,43 (s.a., 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,5%; t<sub>R</sub> 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 375,2, (EM-) 373,1.

**Ejemplo 141: clorhidrato de 3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol**

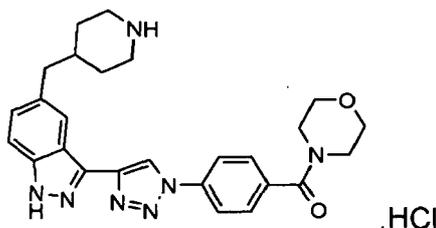
Etapa a) Formación de 4-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



5

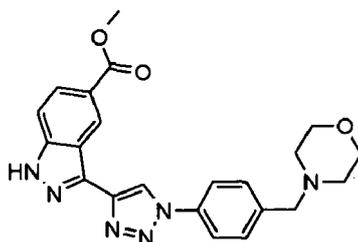
Se calentó una disolución desgasificada de 1-N-Boc-4-metilen-piperidina (48 mg; 0,24 mmol; 1,1 eq.) y 9-BBN (0,44 ml de una disolución 0,5 M en THF; 0,22 mmol; 1,0 eq.) en THF (0,5 ml) a 80°C durante 1 h en un tubo sellado. Se dejó enfriar esta disolución hasta TA y se introdujo con cánula en una mezcla desgasificada de 5-bromo-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol (100 mg; 0,22 mmol; 1,0 eq.), PdCl<sub>2</sub>dppf (1 mg; 0,001 mmol; 0,01 eq.) y carbonato de potasio (76 mg; 0,55 mmol; 2,5 eq.) en DMF (1 ml) y agua (0,1 ml). Se calentó la mezcla resultante a 65°C durante la noche. Como no se completó la reacción, se preparó una segunda disolución de borano (a partir de 0,24 mmol de 1-N-Boc-4-metilen-piperidina) y se añadió a la mezcla de reacción que se calentó a 65°C durante una noche más. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (DCM:MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) dio el compuesto del título como un polvo amarillo (110 mg, 87%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,29 (s.a., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 - 8,08 (m, 3H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 3,79 - 3,36 (m, 8H), 2,83 - 2,56 (m, 3H), 1,84 - 1,50 (m, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,21 - 0,91 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 86,0%; tR 4,36 min. UPLC/EM: (EM-) 470,2 (M-tBuOCO).

Etapa b) Formación de clorhidrato de 3-{1-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-5-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol



Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 131, pero partiendo de 4-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg; 0,17 mmol; 1,0 eq.) como un sólido beis (31 mg, 35%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,34 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,84 - 8,66 (m, 1H), 8,57 - 8,35 (m, 1H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,30 (m, 8H), 3,23 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,50 (s, 4H), 1,99 - 1,65 (m, 3H), 1,51 - 1,28 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 93,2%; tR 2,21 min. UPLC/EM: (EM-) 470,2.

25

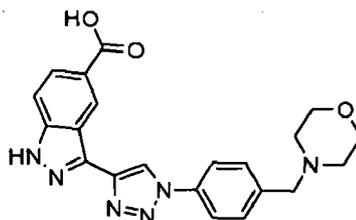
**Ejemplo 142: 3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-carboxilato de metilo**

30

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 5-(benciloxi)-3-etinil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol (400 mg; 2,0 mmol; 1,0 eq.) y 4-(4-azidobenzoil)morfolina (436  $\mu$ l; 2,0 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco (508 mg, 61%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,73 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,07 - 7,96 (m, 3H), 7,71 (dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 - 3,52 (m, 6H), 2,46 - 2,29 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 97,7%;  $t_R$  2,45 min. UPLC/EM: (EM+) 419,1, (EM-) 417,1.

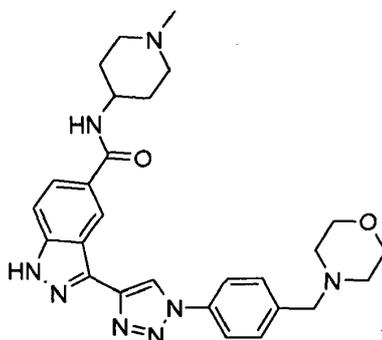
**Ejemplo 143: N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-carboxamida**

Etapa a) Formación de ácido 3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-carboxílico



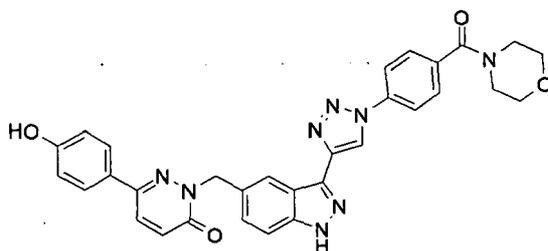
Se agitó una disolución de 3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (351 mg; 0,84 mmol; 1,0 eq.) e hidróxido de litio (201 mg; 8,4 mmol; 10 eq.) en THF (3,5 ml) y agua (3,5 ml) durante la noche a 40°C. Entonces se añadió una disolución de HCl 5 N y se filtró el precipitado, se enjuagó con agua y se secó a presión reducida a 40°C durante la noche para dar el compuesto del título como un polvo blanco (366 mg, 100%). UPLC/EM: (EM+) 405,1, (EM-) 403,1.

Etapa b) Formación de N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-carboxamida



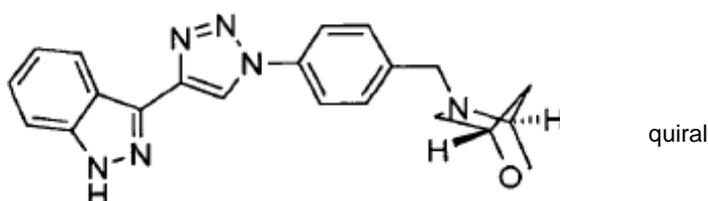
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 3, pero partiendo de ácido 3-{1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-carboxílico (50 mg; 0,12 mmol; 1,0 eq.) y 4-amino-1-metilpiperidina (64 mg; 0,56 mmol; 4,5 eq.) como un sólido blanco (33 mg, 53%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,61 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,67 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,95 (dd,  $J = 8,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 4,18 - 3,99 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 4H), 3,47 - 3,25 (m, 6H), 3,13 - 2,91 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 2,11 - 1,80 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 100,0%;  $t_R$  % 1,60 min. UPLC/EM: (EM+) 501,2, (EM-) 499,2.

**Ejemplo 144: 6-(4-hidroxifenil)-2-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metil]piridazin-3(2H)-ona**



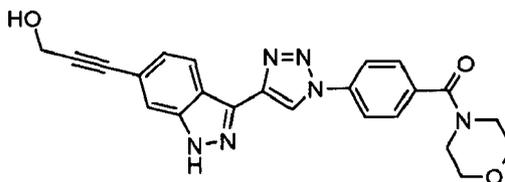
Se desgasificó con argón una suspensión de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mg; 0,01 mmol; 0,11 eq.), 5-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (79 mg; 0,13 mmol; 1,0 eq.), ácido 4-hidroxifenilborónico (35 mg; 0,25 mmol; 2,0 eq.) y fluoruro de cesio (65 mg; 0,43 mmol; 3,3 eq.) en DMF (2,0 ml) y agua (1,0 ml) en un tubo sellado y se calentó en el microondas a 120°C durante 1,5 h. Entonces se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se diluyó el filtrado con EtOAc. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con una disolución de HCl 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco (9 mg, 9%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,40 (s, 1H), 9,85 (a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,98 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,05 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,75 - 3,43 (m, 8H). HPLC (Max Plot) 98,6%; tR 3,14 min. UPLC/EM: (EM+) 575,1, (EM-) 573,0.

**Ejemplo 145: 3-(1-{4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilmetil}fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**



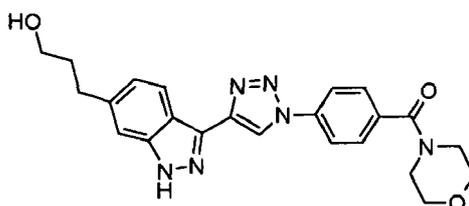
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 3-etinil-1H-indazol (74 mg; 0,52 mmol; 1,0 eq.) y (1S,4S)-5-(4-azidobencil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (120 mg; 0,52 mmol; 1,0 eq.) como un sólido amarillo (79 mg, 40%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,36 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 - 7,53 (m, 3H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 4,38 (s.a., 1H), 3,96 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 3,56 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 3,49 (s.a., 1H), 2,77 (dd, J = 9,9, 1,6 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 9,6 Hz, 1H). HPLC (Max Plot) 98,4%; tR 2,32 min. UPLC/EM: (EM+) 373,3, (EM-) 371,2.

**Ejemplo 146: 3-(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-6-il)prop-2-yn-1-ol**



Se calentó una mezcla de {4-[4-(6-bromo-1H-indazol-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (150 mg; 0,33 mmol; 1,0 eq.), alcohol propargílico (39 µl; 0,66 mmol; 2,0 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19 mg, 0,02 mmol, 0,05 eq.) en pirrolidina (1,5 ml) durante la noche a 80°C en un tubo sellado. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (tres veces) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido beis (40 mg, 28%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-d<sub>6</sub>): 13,50 (s.a., 1H), 9,42 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,47 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 94,4%; tR % 2,65 min. UPLC/EM: (EM+) 429,1, (EM-) 427,2.

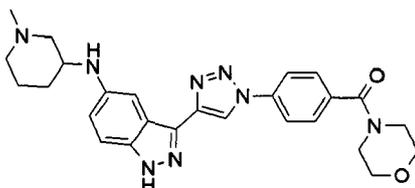
**Ejemplo 147: 3-(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-6-il)propan-1-ol**



Se hizo pasar una disolución de 3-(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-6-il)propan-1-ol

ol (40 mg; 0,09 mmol; 1,0 eq.) en DCM (2,0 ml) y MeOH (2,0 ml) a través de un cartucho de Pd/C a TA lleno con H<sub>2</sub> a 1 ml/min en el cubo de H. Se retiraron los disolventes a presión reducida y se purificó el producto en bruto obtenido mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 37%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-d6) δ 13,23 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,24 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,12 (dd, J= 8,3 Hz, 1,1 Hz, 1H), 4,52 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,42 (m, 2H), 2,94-2,75 (m, 4H), 1,85-1,72 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,3%; tR % 2,69 min. UPLC/EM: (EM+) 433,1, (EM-) 431,2.

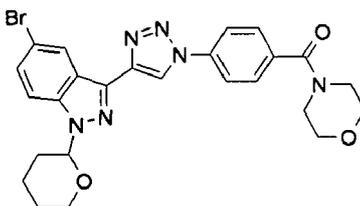
**Ejemplo 148: N-(1-metilpiperidin-3-il)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-amina**



Se añadió LiHMDS (1,99 ml de una 1,0 M en THF; 1,99 mmol; 4,5 eq.) a una suspensión desgasificada de {4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (200 mg; 0,44 mmol; 1,0 eq.), diclorhidrato de 3-amino-1-metilpiperidina, 98% (99 mg; 0,53 mmol; 1,2 eq.), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), (7,0 mg; 0,01 mmol; 0,02 eq.) y diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (5,0 mg; 0,01 mmol; 0,02 eq.) en DMF (500 μl). Entonces se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Como no se completó la reacción, se añadieron diclorhidrato de 3-amino-1-metilpiperidina (99 mg; 0,53 mmol; 1,2 eq.), cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (7,0 mg; 0,01 mmol; 0,02 eq.), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-bifenil-2-il)-fosfano (5,0 mg; 0,01 mmol; 0,02 eq.) y LiHMDS (1,99 ml de una 1,0 M en THF; 1,99 mmol; 4,5 eq.) adicionales y se calentó otra vez la mezcla de reacción a 70°C durante 12 h. Se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido marrón (10 mg; 5%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6-d6): 12,96 (s.a., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,14 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 5,36 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,23 (m, 3H), 1,99-1,59 (m, 3H), 1,30 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 94,3%; tR % 1,99 min. UPLC/EM: (EM+) 487,3, (EM-) 485,3.

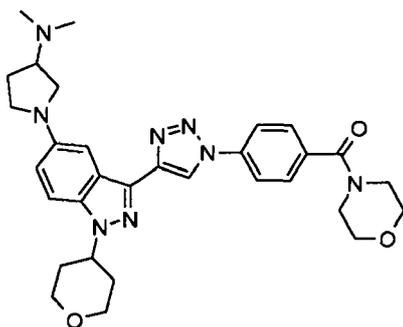
**Ejemplo 149: N,N-dimetil-1-[3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il]pirrolidin-3-amina**

Etapa a) formación de (4-{4-[5-bromo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona



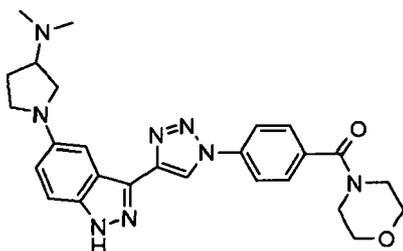
Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 41, etapa a), pero partiendo de {4-[4-(5-bromo-1H-indazol-3-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (1,8 g; 3,99 mmol; 1,0 eq.) como un sólido blanco (1,61 g, 75%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 6,04 - 5,93 (m, 1H), 3,94 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,86 - 3,75 (m, 1H), 3,53 (d, J = 68,4 Hz, 8H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 2H). UPLC/EM: (EM+) 537,4.

Etapa b) Formación de N,N-dimetil-1-[3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]pirrolidin-3-amina



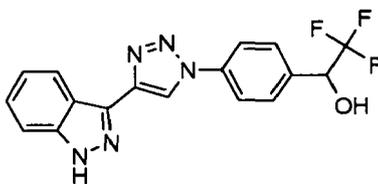
5 Se calentó una mezcla de 4-[4-[5-bromo-1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol-3-il]-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil]-morfolin-4-il-metanona (150 mg; 0,28 mmol; 1,0 eq.), 3-(dimetilamino)pirrolidina (38 mg; 0,33 mmol; 1,2 eq.), 2-2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenilo (13 mg; 0,03 mmol; 0,1 eq.), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II), metil t-butil éter (23 mg; 0,03 mmol; 0,1 eq.) y terc-butóxido de sodio (134 mg; 1,40 mmol; 5,0 eq.) en THF seco (3,0 ml) en un tubo sellado en el microondas a 100°C durante 15 min. Se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH, gradiente desde 100:0 hasta 90:10) dio el compuesto del título como un líquido marrón (110 mg, 69%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,16 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,26 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, J= 10,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,82-3,30 (m, 13H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,19 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,8%; tR % 2,74 min. UPLC/EM: (EM+) 571,6.

10 Etapa c) Formación de N,N-dimetil-1-(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)pirrolidin-3-amina



15 Se añadió cloruro de hidrógeno (0,72 ml de una disolución 4 N en dioxano) a una disolución de N,N-dimetil-1-[3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]pirrolidin-3-amina (110 mg; 0,19 mmol; 1,0 eq.) en DCM (1,1 ml) y MeOH (0,55 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Entonces se retiraron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (65 mg, 69%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD): 8,98 (s, 1H), 8,14 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J= 8,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,80-3,68 (m, 9H), 3,63-3,43 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 96,0%; tR % 2,12 min. UPLC/EM: (EM+) 487,4, (EM-) 485,3.

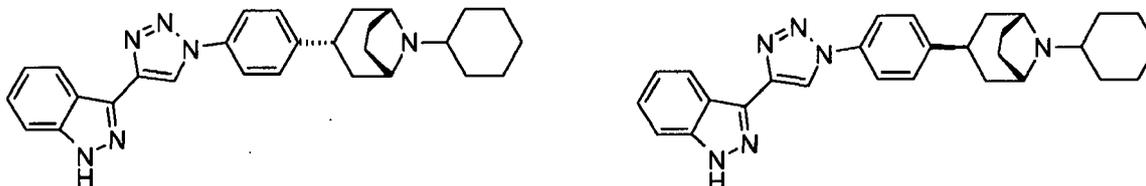
#### Ejemplo 150: 2,2,2-trifluoro-1-[4-[4-(1H-indazol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]etanol



25 Se calentó una mezcla de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (296 mg; 1,16 mmol; 1,1 eq.), 3-etinil-1H-indazol (150 mg; 1,06 mmol; 1,0 eq.), azida de sodio (75 mg; 1,16 mmol; 1,1 eq.), sal de sodio de ácido D-(-)-isoascórbico (21 mg; 0,11 mmol; 0,1 eq.), yoduro de cobre (20 mg; 0,11 mmol; 0,1 eq.) y trans-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (22 mg; 0,16 mmol; 0,15 eq.) en DMSO (2,6 ml) y agua (0,5 ml) en un tubo sellado a 70°C durante 48 h. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución de NH<sub>4</sub>OH saturado y se extrajo con DCM (dos veces). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido beis (100 mg, 26%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,38 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,36 (dt, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J= 8,7 Hz,

2H), 7,61 (dt, J= 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,05 (s.a., 1H), 5,34 (q, J= 7,2 Hz, 1H). HPLC (Max Plot) 100,0%; tR % 3,83 min. UPLC/EM: (EM+) 360,4, (EM-) 358,4.

**Ejemplo 151 y 152: 3-(1-{4-[(3-exo)-8-ciclohexil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol y 3-(1-{4-[(3-endo)-8-ciclohexil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol**



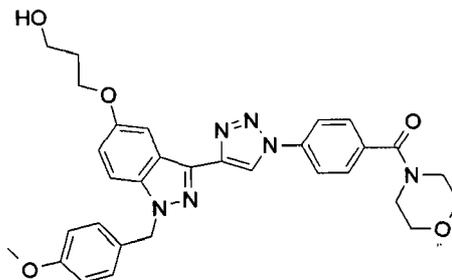
5 Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito para el producto intermedio 10, pero partiendo de 3-(4-azidofenil)-8-ciclohexil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (135 mg; 0,43 mmol; 1,0 eq.) y 3-etinil-1H-indazol (62 mg; 0,43 mmol; 1,0 eq.) como una mezcla 70:30 de isómero endo:exo (110,00 mg; 38%). Se separaron los dos isómeros mediante SFC usando una columna Chiralpak IA (250x20 mm, 5 mm) con EtOH al 50% que contiene DIEA al 0,1% a 80 ml/min.

10 Primer compuesto que se eluye: isómero exo, sólido beis, 20 mg. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6-d6): 13,36 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,35 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,40-3,61 (m, 2H), 3,15 (m 1H), 2,10-1,69 (m, 10H), 1,58 (m, 3H), 1,31-1,08 (m, 6H).

15 Segundo compuesto que se eluye: isómero endo, sólido beis, 40 mg. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6-d6): 13,35 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,36 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,62-7,57 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,09 (quint., J= 7,2 Hz, 1H), 2,36-2,20 (m, 3H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 4H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,29-1,06 (m, 6H).

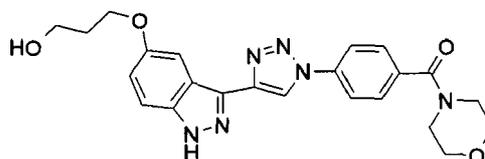
**Ejemplo 153: 3-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)oxi]propan-1-ol**

20 Etapa a) Formación de 3-[(1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)oxi]propan-1-ol



25 Se agitó una disolución de 1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-ol (60 mg; 0,12 mmol; 1,0 eq.), 3-bromo-1-propanol (24 mg; 0,18 mmol; 1,5 eq.) y carbonato de cesio (77 mg; 0,24 mmol; 2,0 eq.) en DMF (1,2 ml) a TA durante la noche. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un polvo blanco (43 mg, 64%). UPLC/EM: (EM+) 569,2.

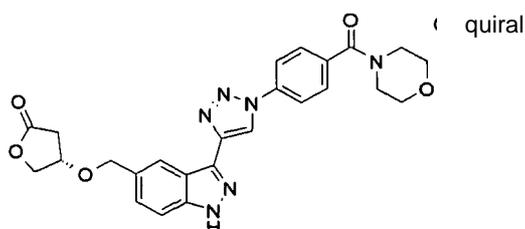
Etapa b) Formación de: 3-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)oxi]propan-1-ol



30 Se agitó una disolución de 3-[(1-(4-metoxibencil)-3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)oxi]propan-1-ol (43 mg; 0,08 mmol; 1,0 eq.) y anisol (124 ml, 1,13 mmol, 15 eq.) en TFA (2 ml) y agua (2,7 ml) a

5 TA durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una goma marrón (10,5 mg, 31%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,25 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 3,78 - 3,24 (m, 10H), 2,02 - 1,82 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 97,2%; tR % 2,63 min. UPLC/EM: (EM+) 449,1, (EM-) 447,1.

**Ejemplo 154:** (4S)-4-[(3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1H-indazol-5-il)metoxi]dihidrofuran-2(3H)-ona



10 Se añadió una disolución de anhídrido metanosulfónico (113 mg; 0,65 mmol; 1,6 eq.) en DCM (3,0 ml) gota a gota a lo largo de 1 min a una disolución de [3-{1-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il]metanol (194 mg; 0,40 mmol; 1,0 eq.) en DIEA (1,0 ml; 5,9 mmol; 15 eq.) y DCM (3,0 ml) que contiene tamices moleculares activados. Tras 10 min, se añadió una disolución de (S)-3-hidroxig-butirolactona (160 mg; 1,57 mmol; 4 eq.) en DCM (1,0 ml) gota a gota a lo largo de 2 min. Entonces se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se redisolvió el residuo en MeOH (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (8 ml de una disolución 4 N en dioxano). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h y entonces se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 7%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 13,41 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47 - 4,34 (m, 3H), 3,82 - 3,40 (m, 8H), 2,88 (dd, J = 17,8, 5,7 Hz, 1H), 2,56 (d, J = 17,8 Hz, 1H). HPLC (Max Plot) 96,5%; tR % 2,59 min. UPLC/EM: (EM+) 489,5, (EM-) 487,6.

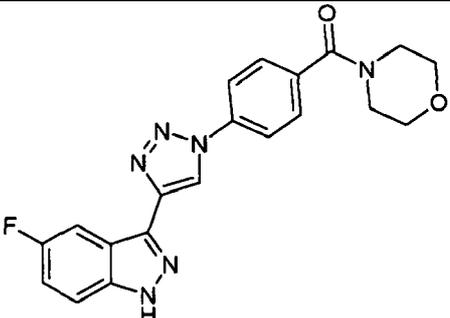
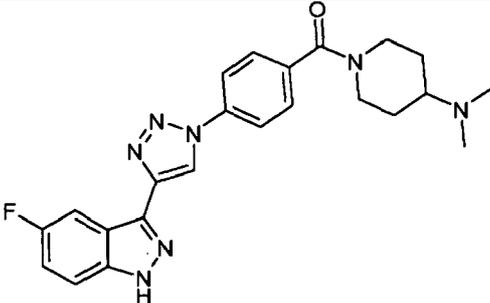
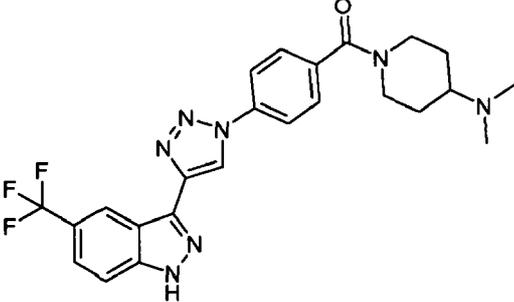
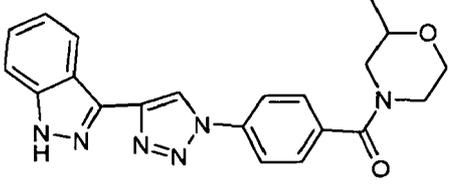
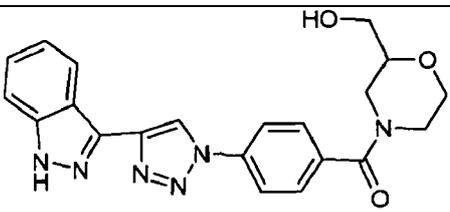
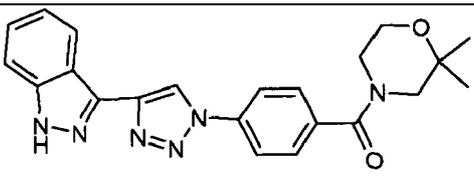
15

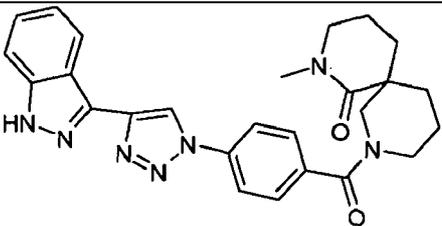
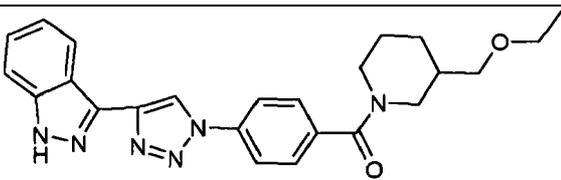
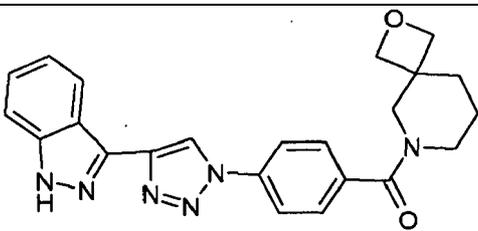
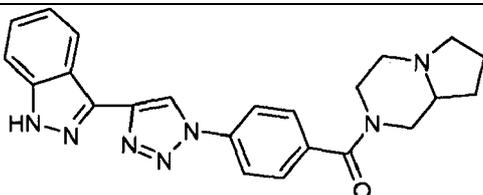
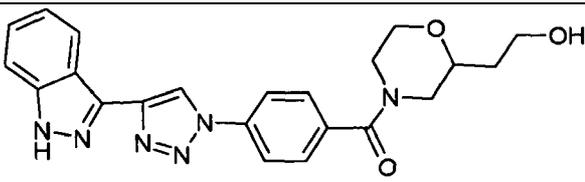
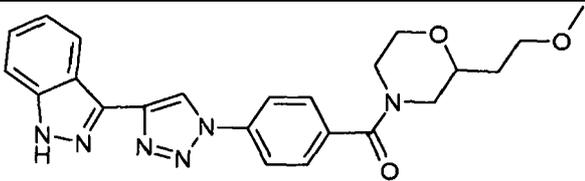
20

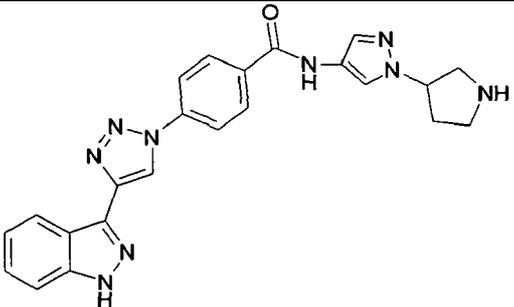
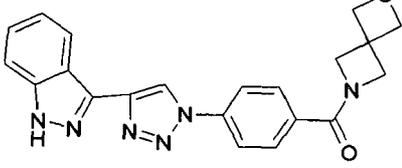
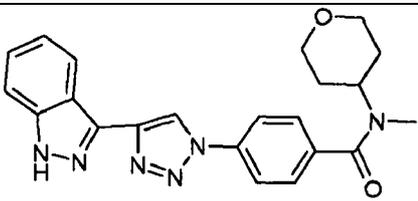
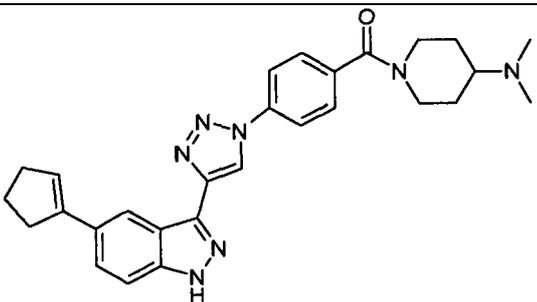
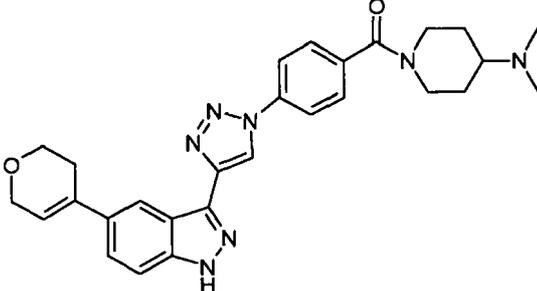
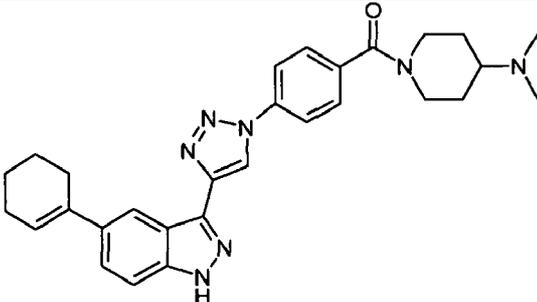
Los ejemplos del 155 al 299 pueden prepararse siguiendo los métodos y técnicas descritos en los ejemplos anteriores.

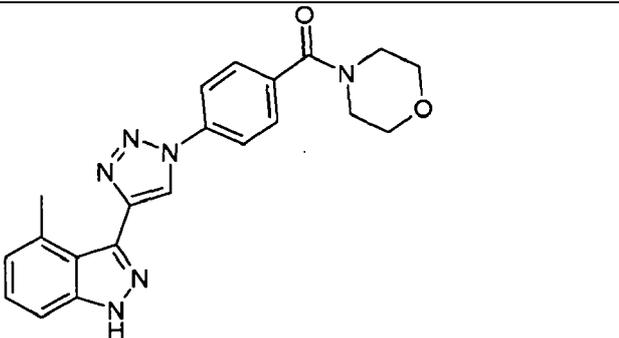
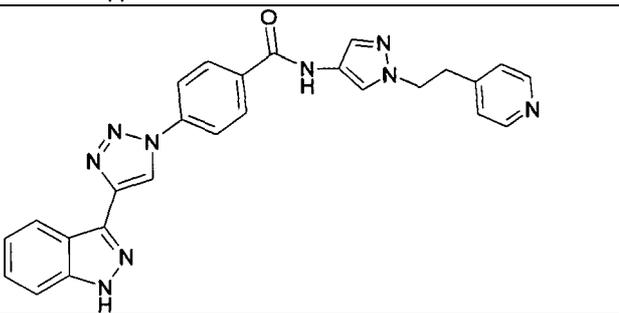
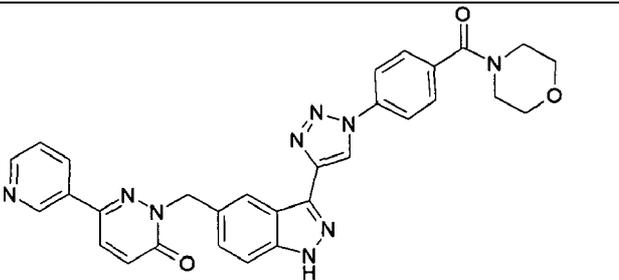
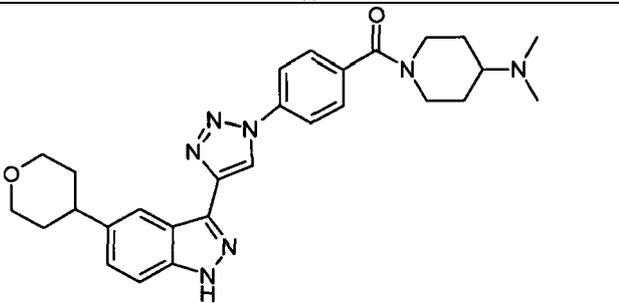
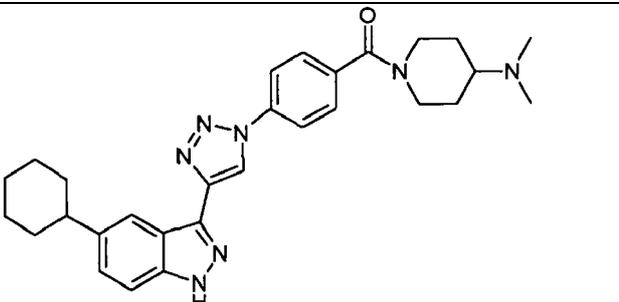
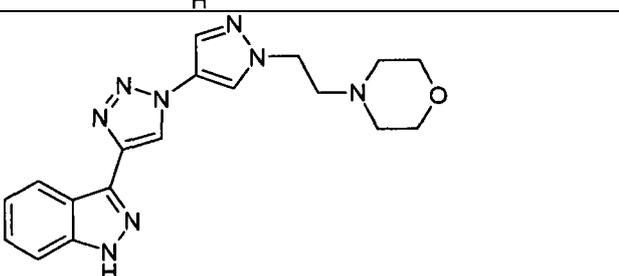
Tabla 1:

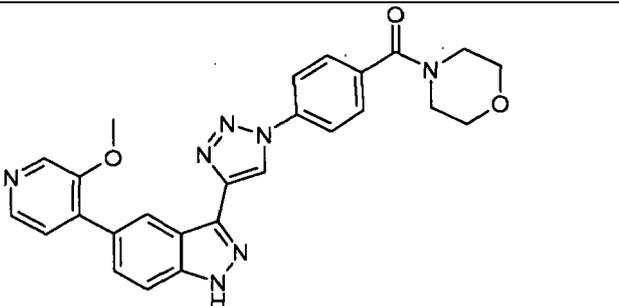
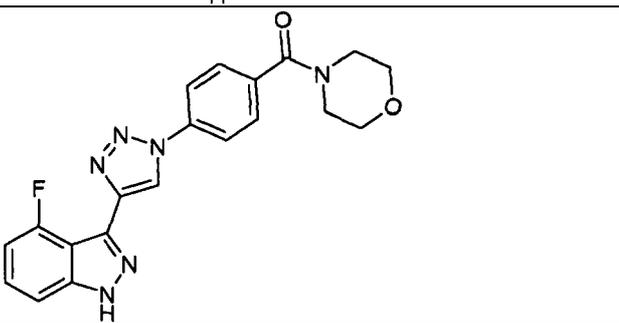
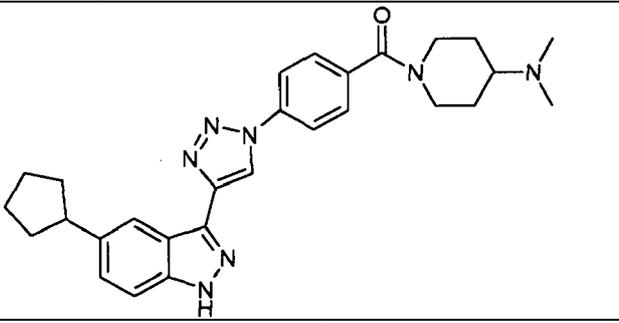
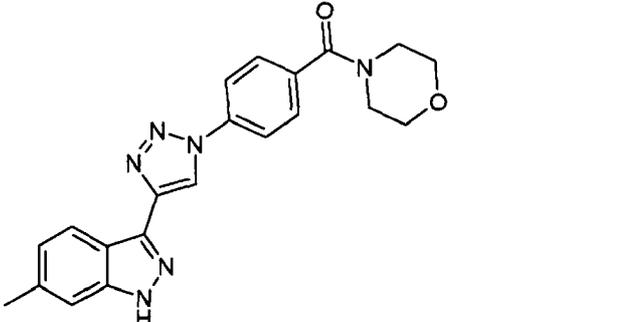
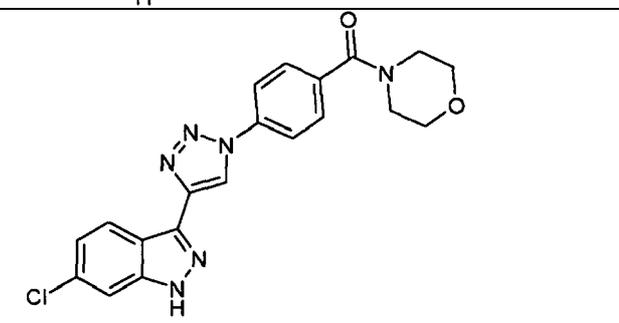
155		<p>polvo beis, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,42 (s.a., 1H), 9,50 (s, 1H), 9,33 (d, J= 2,3, 1H), 8,63 (dd, J= 8,5, 2,6, 1H), 8,37 (d, J= 8,2, 1H), 7,91 (d, J= 8,5, 1H), 7,63 (d, J= 8,4, 1H), 7,52-7,40 (m, 1H), 7,28 (t, J= 7,5, 1H), 3,87-3,42 (m, 8H), HPLC (Max Plot) 93,3%; tR 2,84 min, UPLC/EM: (EM+) 376,2, (EM-) 346,2</p>
156		<p>sólido amorfo amarillo, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,85 (s.a., 1H), 9,51 (s.a., 1H), 8,74 (m, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,85 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J= 8,9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,40 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,9%; tR 3,86 min. UPLC/EM: (EM+) 443,1, (EM-) 441,2</p>

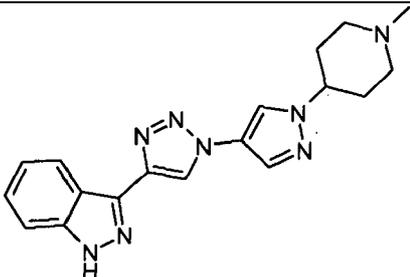
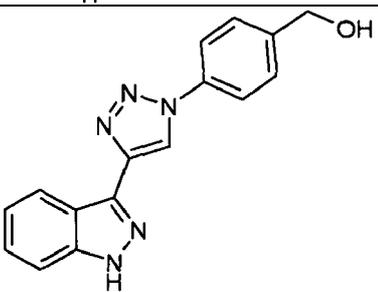
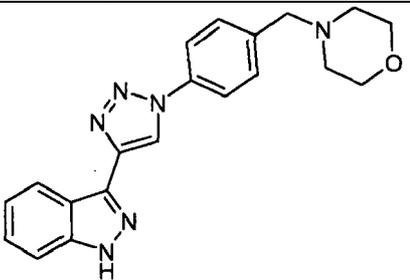
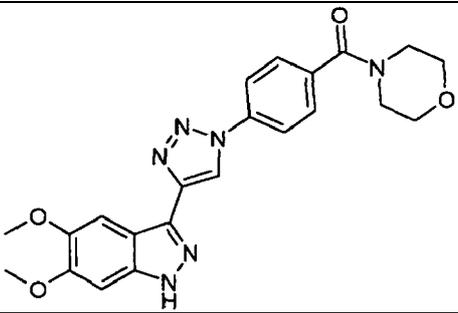
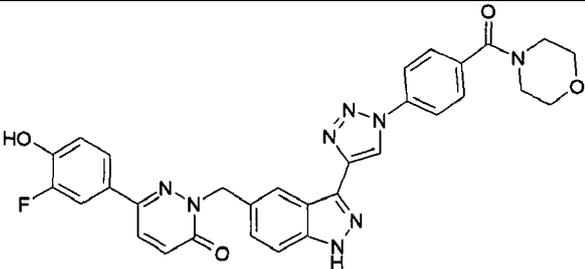
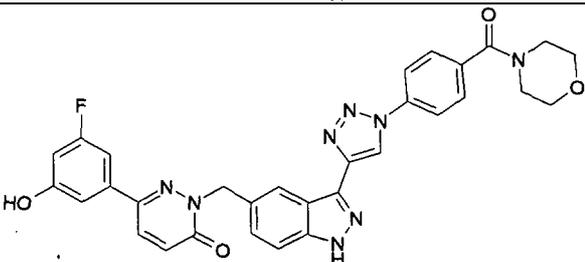
157		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,54 (s.a., 1H), 9,42 (s, 1H), 8,15 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 1H), 3,64-3,40 (m, 8H). HPLC (Max Plot) 93,7%; tR 3,29 min. UPLC/EM: (EM+) 393,1, (EM-) 391,2
158		sólido amorfo blanco, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,54 (s.a., 1H), 9,41 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,36 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,08-2,85 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,3%; tR 2,57 min. UPLC/EM: (EM+)393,1, (EM-) 391,1
159		sólido amorfo marrón, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,85 (s.a., 1H), 9,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,664 (d $J=7,8$ Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 89,8%; tR 3,51 min. UPLC/EM: (EM+) 484,2, (EM-) 482,3
160		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,47-4,18 (m, 1H), 3,84 (d.a., $J=34,0$ Hz, 2H), 3,62-3,38 (m, 3H), 2,95 (s.a., 1H), 1,09 (d.a., $J=35,7$ Hz, 3H). HPLC (Max Plot) 97,9%; tR 3,12 min. UPLC/EM: (EM+) 389,2.
161		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,81 (d.a., $J=21,8$ Hz, 1H), 4,39 (d.a., $J=37,4$ Hz, 1H), 3,87 (d.a., $J=40,5$ Hz, 1H), 3,49 (s.a., 1H), 3,34 (s, 4H), 3,02 (s.a., 1H), 2,73 (s.a., 1H). HPLC (Max Plot) 99,0%; tR 2,61 min. UPLC/EM: (EM+) 405,3, (EM-) 403,3
162		sólido blanco, $\delta$ $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,78-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,65 (s.a., 3H), 3,49 (s.a., 1H), 3,33 (s.a., 1H), 3,19 (s.a., 1H), 1,16 (d.a., $J=35,6$ Hz, 6H). HPLC (Max Plot) 99,4%; tR 3,24 min. UPLC/EM: (EM+) 403,3, (EM-) 401,3

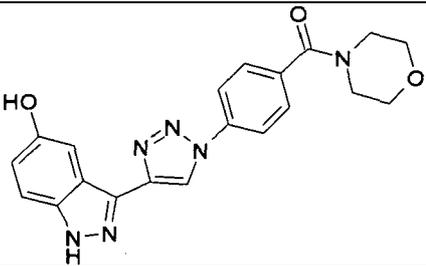
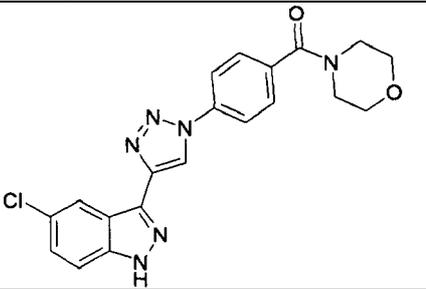
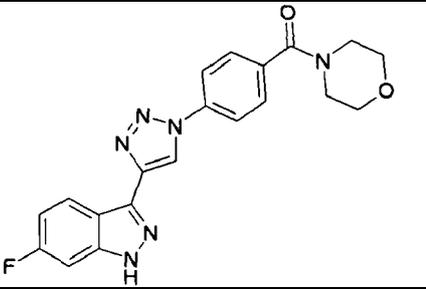
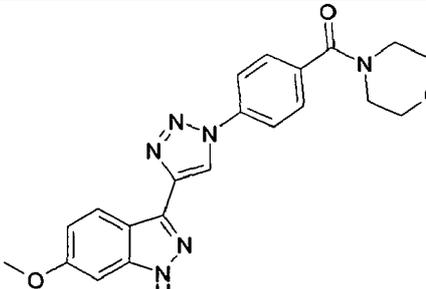
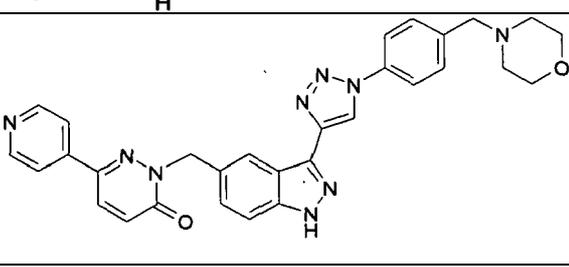
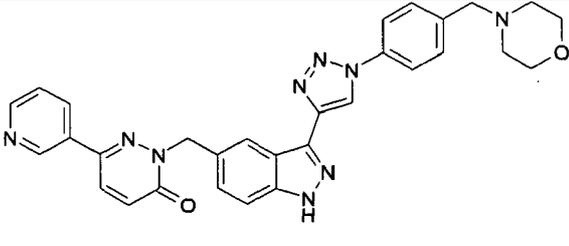
163		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,74-7,56 (m, 3H), 7,54-7,39 (m, 1H), 7,34-7,19 (m, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 3,69-3,43 (m, 1H), 3,43-3,22 (m, 2H), 3,22-3,00 (m, 2H), 2,89-2,60 (m, 2H), 2,20-1,94 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,75-1,42 (m, 5H), 1,35-1,08 (m, 1H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> HPLC (Max Plot) 92,5%; tR 3,22 min. UPLC/EM: (EM+) 470,2, (EM-) 468,2.</p>
164		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 4,34 (d.a., J= 77,0 Hz, 2H), 3,73-3,38 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 2H), 3,24-2,87 (m, 2H), 2,79-2,58 (m, 1H), 1,77 (d.a., J= 14,7 Hz, 3H), 1,55-1,37 (m, 1H), 1,37-1,20 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 1H), 1,04-0,87 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 98,8%; tR 3,74 min. UPLC/EM: (EM+) 431,2, (EM-) 429,2.</p>
165		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,24-8,07 (m, 2H), 7,76-7,56 (m, 3H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 4,49-4,16 (m, 4H), 4,14-3,97 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 1H), 3,72-3,45 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,3%; tR 3,10 min. UPLC/EM: (EM+) 415,2, (EM-) 413,1.</p>
166		<p>polvo amarillo, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,37 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 8,21-8,10 (m, 2H), 7,75-7,54 (m, 3H), 7,52-7,40 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 1H), 4,78-4,32 (m, 2H), 3,80-3,48 (m, 2H), 3,15-2,82 (m, 3H), 2,31-2,05 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 1H), 1,82-1,55 (m, 3H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> HPLC (Max Plot) 98,7%; tR 2,31 min. UPLC/EM: (EM+) 414,2, (EM-) 412,2.</p>
167		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 4,63-4,22 (m, 2H), 4,02-3,68 (m, 1H), 3,65-3,37 (m, 5H), 3,11-2,84 (m, 1H), 2,81-2,58 (m, 1H), 1,78-1,32 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 91,6%; tR 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 419,2, (EM-) 417,2.</p>
168		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,41 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,66-3,07 (m, 6H), 3,06-2,80 (m, 1H), 1,88-1,41 (m, 4H), 1,35-1,14 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 95,3%; tR 3,67 min. UPLC/EM: (EM+) 433,2, (EM-) 431,2.</p>

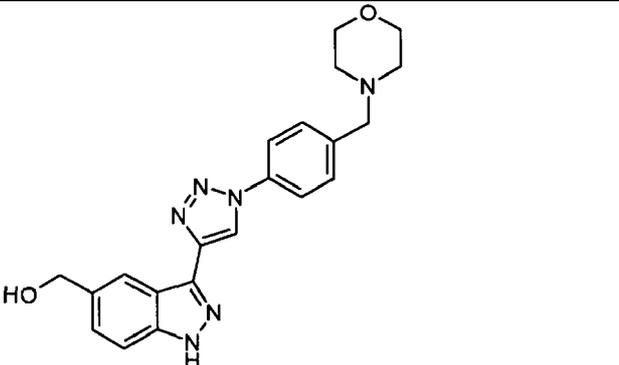
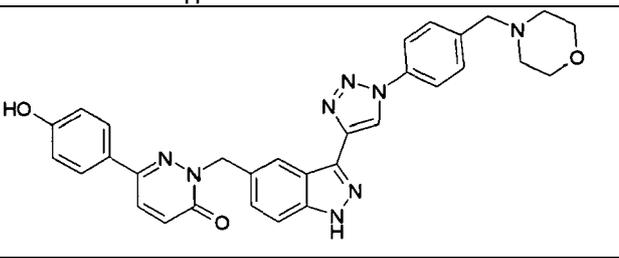
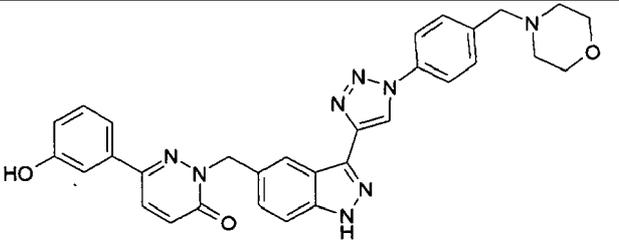
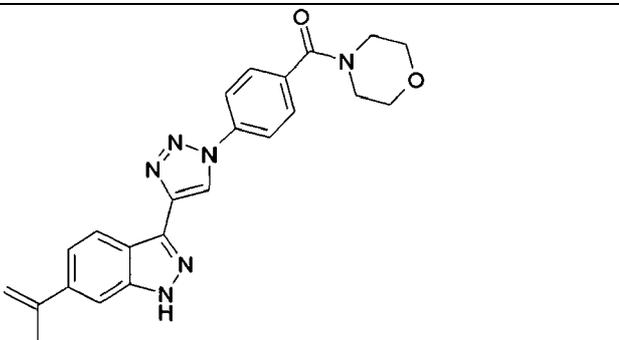
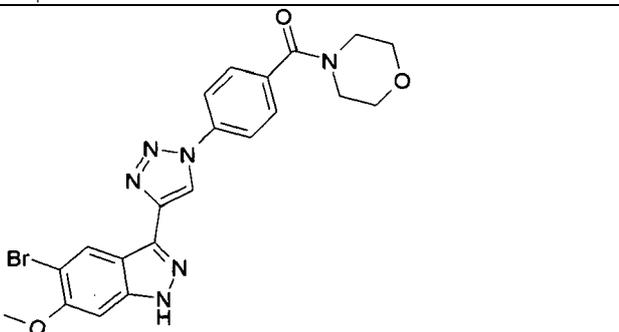
169		sólido negro, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,44 (s.a., 1H), 10,78 (s.a., 1H), 9,52-9,15 (m, 3H), 8,38 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,32-8,16 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 1H), 7,28 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,31-5,14 (m, 1H), 3,71-3,23 (m, 4H), 2,48-2,14 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 91,0%; tR 2,62 min. UPLC/EM: (EM+) 440,2, (EM-) 438,3.
170		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,40 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 1H), 7,27 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,71 (s, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,26 (s, 2H). HPLC (Max Plot) 96,4%; tR 2,84 min. UPLC/EM: (EM+) 387,1, (EM-) 385,2.
171		polvo beis, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,39 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,79-7,56 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,27 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,56 (s.a., 1H), 4,07-3,77 (m, 2H), 3,54-3,38 (m, 1H), 3,26-3,00 (m, 1H), 2,89 (s.a., 3H), 1,98-1,71 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,1%; tR % 3,09 min. UPLC/EM: (EM+) 403,1.
172		polvo electrostático verdoso, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,44 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16-8,10 (m, 2H), 7,72 (dd, $J=8,7-1,6$ Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,33-6,28 (m, 1H), 4,54-4,35 (m, 1H), 3,73-3,55 (m, 1H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,96-2,75 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,92-1,64 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 96,5%; tR 3,79 min. UPLC/EM: (EM+) 482,2.
173		polvo electrostático verdoso, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,40 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 4H), 6,33-6,29 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,73-3,55 (m, 1H), 3,18-2,74 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,93-1,61 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 93,7%; tR 2,98 min. UPLC/EM: (EM+) 498,2, (EM-) 496,3.
174		polvo electrostático marrón, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,35 (s.a., 1H), 9,38 (s, 1H), 8,33-8,25 (m, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 2H), 6,25-6,16 (m, 1H), 4,57-4,32 (m, 1H), 3,77-3,49 (m, 1H), 3,21-2,75 (m, 2H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,98-1,57 (m, 6H), 1,50-1,27 (m, 2H). $^1\text{H NMR}$ (DMSO) $\delta$ . HPLC (Max Plot) 96,1%; tR 3,99 min. UPLC/EM: (EM+) 496,3, (EM-) 494,3.

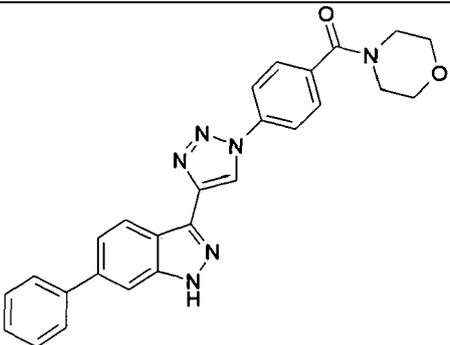
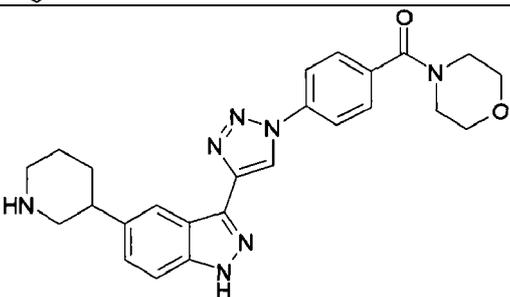
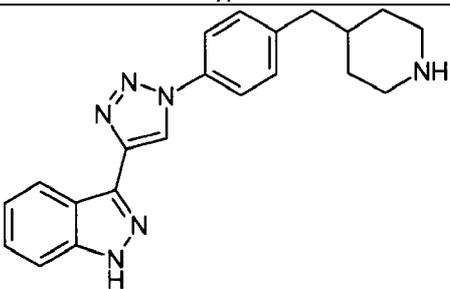
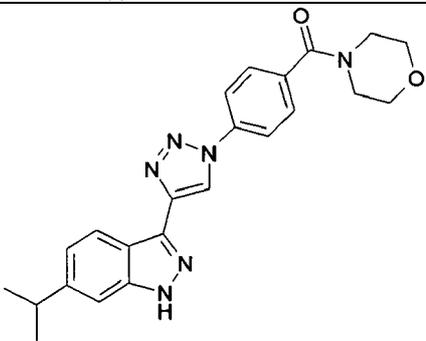
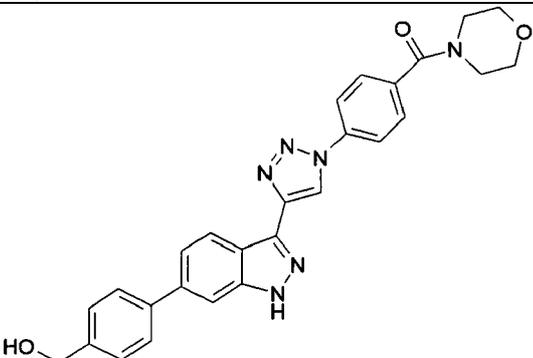
175		<p>sólido amorfo blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,42 (s.a., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,12 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,68 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,43 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 1H), 7,30 (dd, <math>J = 8,3</math> Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,95 (d, <math>J = 6,9</math> Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H), 2,58 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 100,0%; tR 3,00 min. UPLC/EM: (EM+) 389,1, (EM-) 387,2.</p>
176		<p>polvo gris, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,40 (s.a., 1H), 10,60 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,46 (dd, <math>J = 4,4, 1,5</math> Hz, 2H), 8,38 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H), 8,22 (dd, <math>J = 20,3, 8,9</math> Hz, 4H), 8,05 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 1H), 7,34-7,19 (m, 3H), 4,42 (t, <math>J = 7,0</math> Hz, 2H), 3,15 (t, <math>J = 7,0</math> Hz, 2H). HPLC (Max Plot) 97,4%; tR 2,65 min. UPLC/EM: (EM+) 476,2, (EM-) 474,3</p>
177		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,41 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,11 (d, <math>J = 1,7</math> Hz, 1H), 8,68-8,58 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,18-8,04 (m, 3H), 7,69 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,15 (d, <math>J = 9,7</math> Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 8H). HPLC (Max Plot) 93,7%; tR 2,32 min. UPLC/EM: (EM+) 560,3, (EM-) 558,3.</p>
178		<p>espuma blanca, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,30 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,20-8,07 (m, 3H), 7,66 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,55 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 4,57-4,37 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,88-3,29 (m, 1H), 3,29-2,65 (m, 6H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,97 -1,62 (m, 5H), 1,52-1,27 (m, 2H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. HPLC (Max Plot) 97,9%; tR 2,54 min. UPLC/EM: (EM+) 500,2, (EM-) 498,4</p>
179		<p>espuma blanca, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,26 (s.a., 1H), 9,35 (s, 1H), 8,20-8,01 (m, 3H), 7,73-7,59 (m, 2H), 7,52 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H), 7,34 (dd, <math>J = 8,6, 1,4</math> Hz, 1H), 4,60-4,28 (m, 1H), 3,78-3,54 (m, 1H), 3,17-2,75 (m, 4H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,00-1,64 (m, 6H), 1,63-1,16 (m, 6H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. HPLC (Max Plot) 98,8%; tR 3,74 min. UPLC/EM: (EM+) 498,3, (EM-) 496,3.</p>
180		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,33 (s.a., 1H), 9,08 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H), 7,44 (t, <math>J = 7,2</math> Hz, 1H), 7,25 (t, <math>J = 7,5</math> Hz, 1H), 4,33 (t, <math>J = 6,4</math> Hz, 2H), 3,64-3,50 (m, 4H), 2,77 (t, <math>J = 6,4</math> Hz, 2H), 2,48-2,36 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 93,3%; tR 2,16 min. UPLC/EM: (EM+) 365,1, (EM-) 363,2.</p>

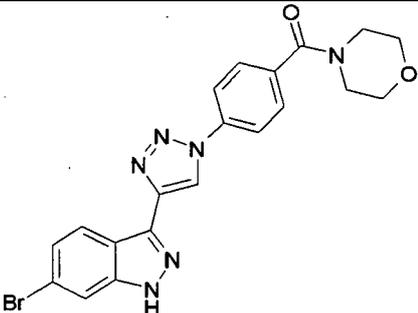
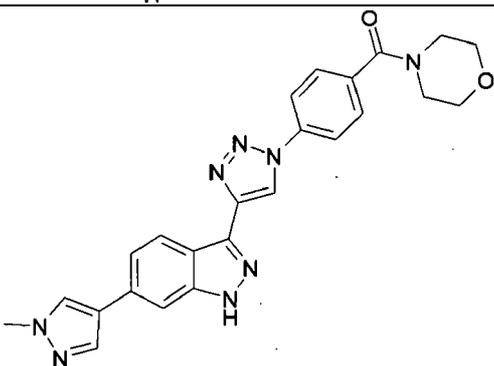
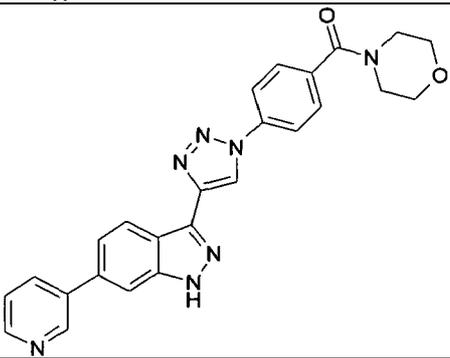
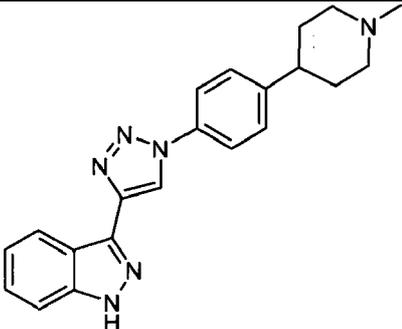
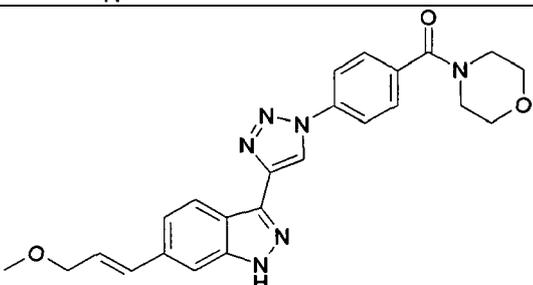
181		<p>sólido púrpura, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,51 (s.a., 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,70-7,63 (m, 4H), 7,45 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 95,0%; tR 2,60 min. UPLC/EM: (EM+)482,1, (EM-) 480,1.</p>
182		<p>sólido amorfo blanco, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,75 (s.a., 1H), 9,23 (s, 1H), 8,11 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 100,0%; tR 2,79 min. UPLC/EM: (EM+) 393,1.</p>
183		<p>polvo electrostático amarillento, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,26 (s.a., 1H), 9,35 (s, 1H), 8,21-8,08 (m, 3H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,53 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J= 8,7, 1,5 Hz, 1H), 3,74-3,55 (m, 2H), 3,26-2,98 (m, 1H), 2,97-2,75 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,96-1,53 (m, 8H), 1,49 - 1,27 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 92,0%; tR 3,89 min. UPLC/EM: (EM+) 484,3, (EM-) 482,3.</p>
184		<p>sólido amorfo blanco, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,21 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,23 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,09 (dd, J= 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 97,9%; tR % min. UPLC/EM: (EM+) 389,1, (EM-) 387,1.</p>
185		<p>sólido marrón, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,572 (s.a., 1H), 9,43 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,29 (dd, J= 8,7 Hz, 7,5 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 96,5%; tR 3,40 min. UPLC/EM: (EM+) 409,2, (EM-) 407,2.</p>

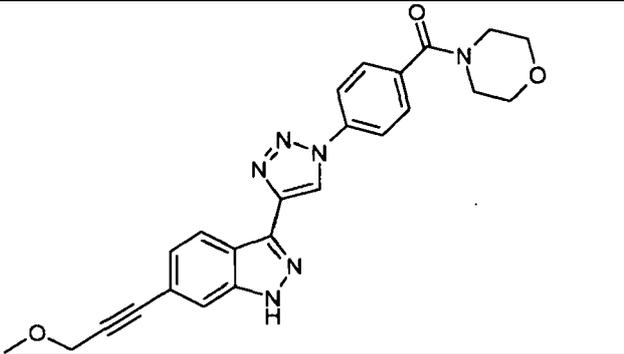
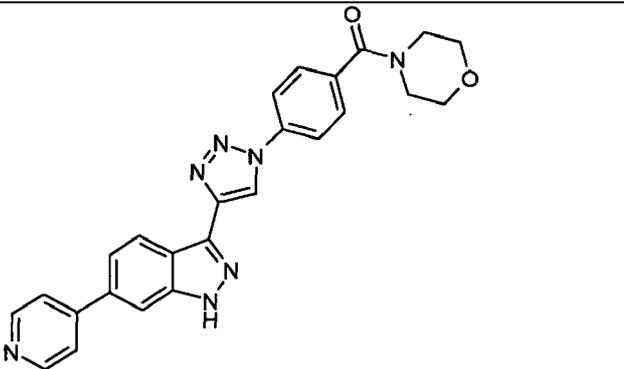
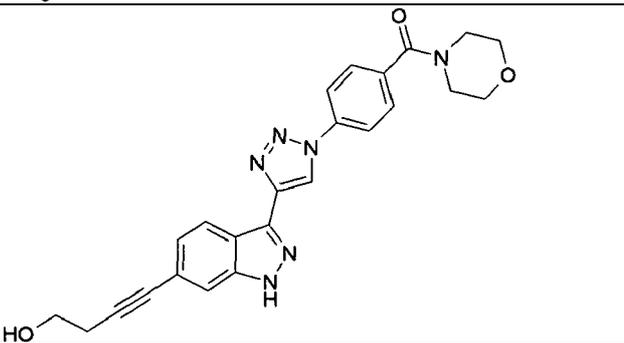
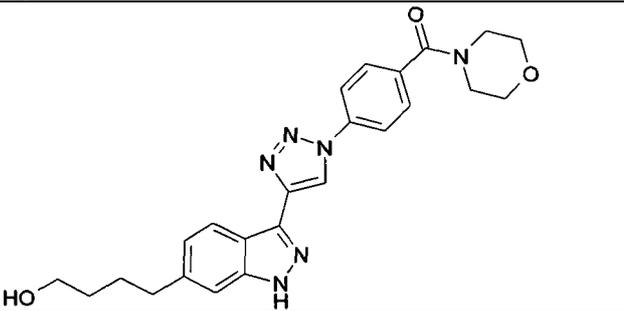
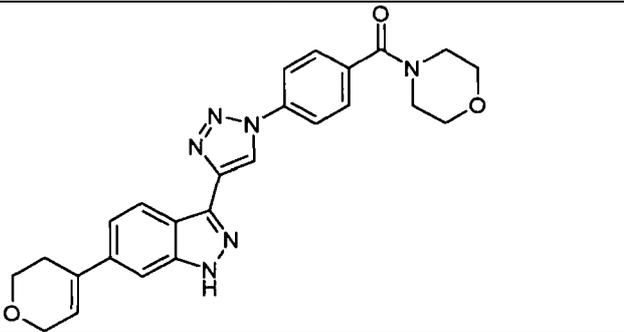
186		<p>sólido esponjoso blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,33 (s.a., 1H), 9,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H), 7,44 (t, <math>J = 7,2</math> Hz, 1H), 7,25 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 1H), 4,33-4,15 (m, 1H), 2,91 (d, <math>J = 11,2</math> Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19-1,92 (m, 6H). HPLC (Max Plot) 99,5%; tR 2,62 min. UPLC/EM: (EM+) 349,1, (EM-) 347,2.</p>
187		<p>sólido amorfo blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s.a., 1H), 9,30 (s, 1H), 8,36 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1H), 8,01 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,61 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1H), 7,56 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,38 (t, <math>J = 5,6</math> Hz, 1H), 4,60 (d, <math>J = 5,6</math> Hz, 2H). HPLC (Max Plot) 98,9%; tR 2,78 min. UPLC/EM: (EM+) 292,0, (EM-) 290,1.</p>
188		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s.a., 1H), 9,307 (s, 1H), 8,36 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 1H), 8,01 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,61 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H), 7,56 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,60 (t, <math>J = 4,5</math> Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,40 (t, <math>J = 4,5</math> Hz, 4H). HPLC (Max Plot) 99,2%; tR 2,30 min. UPLC/EM: (EM+)361,1, (EM-) 359,2.</p>
189		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,06 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,14 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 3,87 (m, 6H), 3,63 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,6%; tR 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 435,1, (EM-) 433,1.</p>
190		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,41 (s, 1H), 10,34 (a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 8,02 (d, <math>J = 9,8</math> Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 3H), 7,60 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,50 (dd, <math>J = 8,6, 1,4</math> Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,64 (s, 8H). HPLC (Max Plot) 92,8%; tR 3,21 min. UPLC/EM: (EM+) 593,1, (EM-) 591,1.</p>
191		<p>sólido blanco, HPLC (Max Plot) 97,1%; tR 3,38 min. UPLC/EM: (EM+) 5931, (EM-) 591,0.</p>

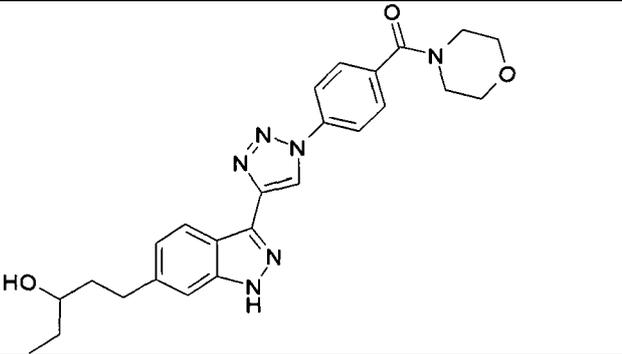
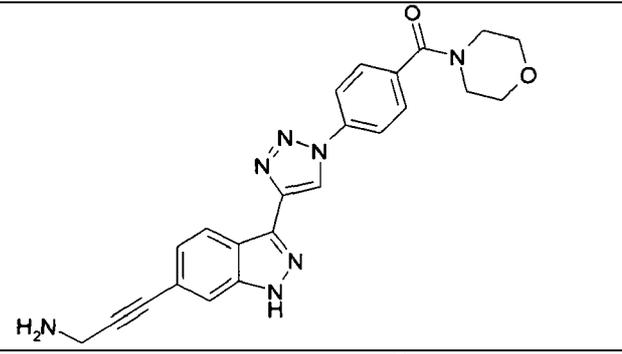
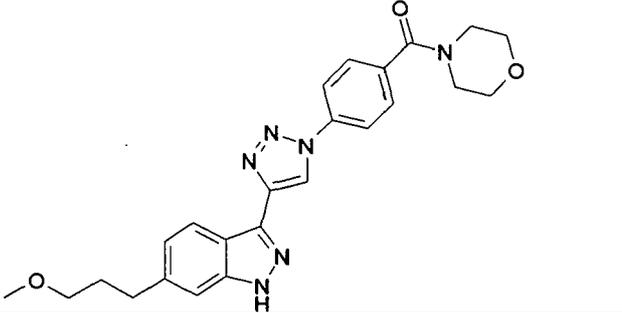
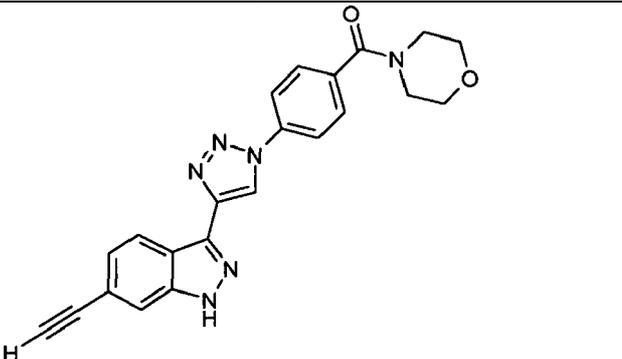
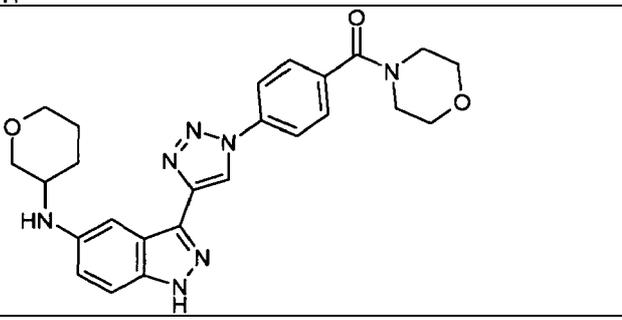
192		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,12 (s, 1H), 9,31 (s, 2H), 8,15 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,77-7,62 (m, 3H), 7,43 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J= 8,9, 2,2 Hz, 1H), 3,80-3,52 (m, 8H). HPLC (Max Plot) 96,3%; tR 2,31 min. UPLC/EM: (EM+) 391,1, (EM-) 389,0
193		sólido amorfo beis, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,62 (s.a., 1H), 9,45 (s, 1H), 8,39 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,46 (dd, J= 8,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,1%; tR 3,51 min. UPLC/EM: (EM+) 409,0, (EM-) 407,1.
194		sólido marrón, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,46 (s.a., 1H), 9,42 (s, 1H), 8,38 (dd, J= 8,6 Hz, 5,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,41 (dd, J= 9,3 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (dt, J= 9,3 Hz, 2,1 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,7%; tR 3,21 min. UPLC/EM: (EM+) 393,1, (EM-) 391,1.
195		sólido marrón, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,14 (s.a., 1H), 9,35 (s, 1H), 8,20 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J= 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 100,0%; tR 3,05 min. UPLC/EM: (EM+) 405,1.
196		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (dd, J= 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 8,10-7,96 (m, 2H), 7,92 (dd, J= 4,6, 1,7 Hz, 2H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,52 (dd, J= 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,73-3,46 (m, 6H), 2,46-2,32 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 97,0%; tR 1,88 min. UPLC/EM: (EM+) 546,1, (EM-) 544,1
197		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,39 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,11 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,64 (dd, J= 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 8,14 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,65 -7,47 (m, 5H), 7,15 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 6H), 2,45-2,35 (m, 4H). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ . HPLC (Max Plot) 96,7%; tR 1,94 min. UPLC/EM: (EM+) 546,1, (EM-) 544,1

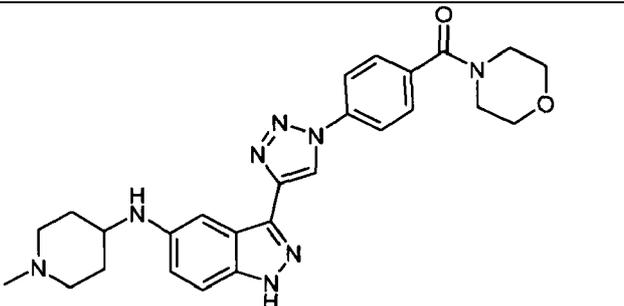
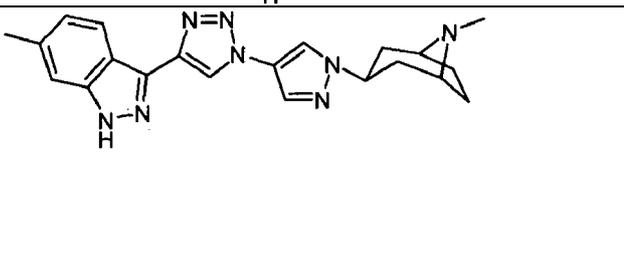
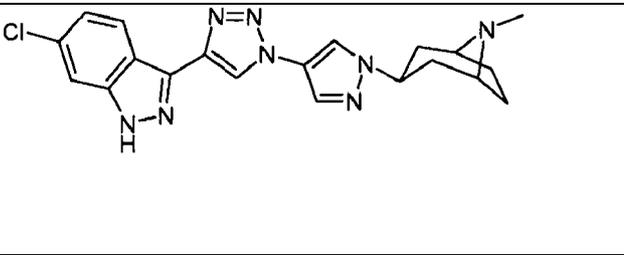
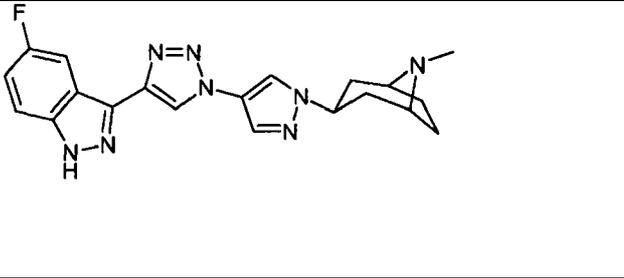
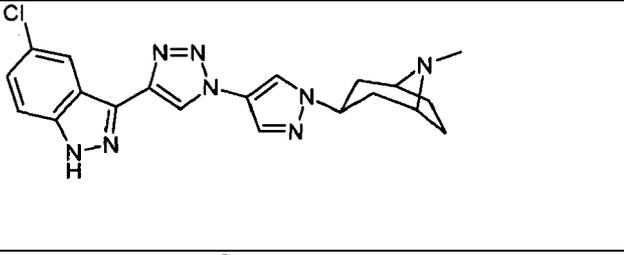
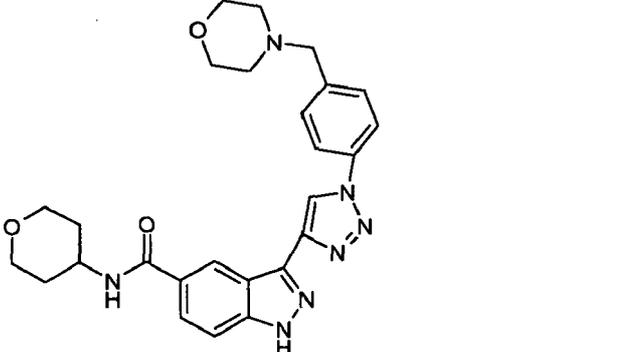
198		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,29 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,41 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 5,25 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 3,70 - 3,51 (m, 6H), 2,45-2,29 (m, 4H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. HPLC (Max Plot) 94,3%; tR 1,75 min. UPLC/EM: (EM+) 391,1, (EM-) 389,1</p>
199		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,40 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12-7,93 (m, 3H), 7,76 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,80-3,45 (m, 6H), 2,46-2,26 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 92,5%; tR 2,68 min. UPLC/EM: (EM+) 561,1, (EM-) 559,1</p>
200		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, J= 9,7 Hz, 2H), 7,63-7,45 (m, 4H), 7,36-7,23 (m, 3H), 7,08 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,70-3,48 (m, 6H), 2,46-2,33 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 93,0%; tR 2,63 min. UPLC/EM: (EM+) 561,1, (EM-) 559,1 UPLC/EM: (EM+) 561,2, EM- 559,1</p>
201		<p>sólido amorfo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,38 (s.a., 1H), 9,39 (s, 1H), 8,30 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd, J= 8,7 Hz, 1,3 Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 98,1%; tR 4,12 min. UPLC/EM: (EM+) 415,1, (EM-) 413,1.</p>
202		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,37 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,75-3,57 (m, 6H), 3,49-3,35 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,4%; tR 3,45 min. UPLC/EM: (EM+) 485,0, (EM-) 483,0</p>

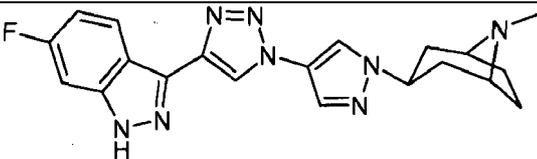
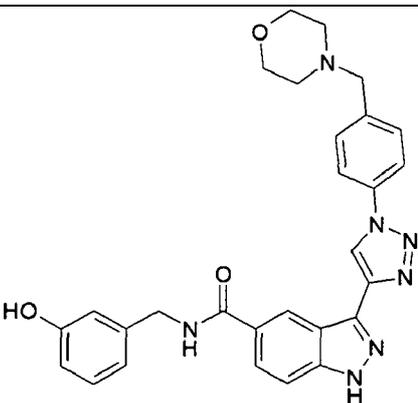
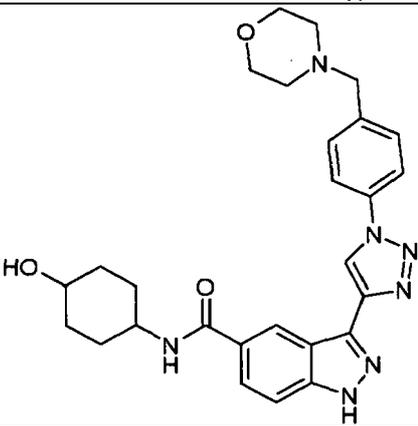
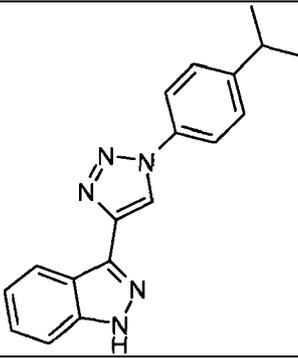
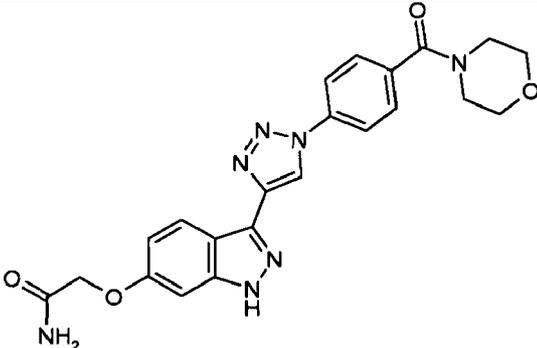
203		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,48 (s.a., 1H), 9,43 (s, 1H), 8,43 (d, <math>J= 8,5</math> Hz, 1H), 8,17 (d, <math>J= 8,5</math> Hz, 2H), 7,80-7,78 (m, 3H), 7,69 (d, <math>J= 8,5</math> Hz, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 3,65 (m, 6H), 3,42 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,9%; tR 3,96 min. UPLC/EM: (EM+) 451,1, (EM-) 449,4.</p>
204		<p>polvo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,42 (s.a., 1H), 9,40 (s, 1H), 9,14 - 8,70 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, <math>J= 8,5</math> Hz, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 1H), 3,97-3,58 (m, 8H), 3,54-3,24 (m, 2H), 3,23-2,88 (m, 3H), 2,08-1,70 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 65,3%; tR 2,51 min. UPLC/EM: (EM+) 458,4, (EM-) 456,2</p>
205		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,96 - 8,71 (m, 1H), 8,67-8,43 (m, 1H), 8,36 (d, <math>J= 8,2</math> Hz, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,31-7,19 (m, 1H), 3,24 (d, 2H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,65 (d, <math>J= 6,9</math> Hz, 2H), 2,00 -1,64 (m, 3H), 1,51 - 1,23 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 93,4%; tR 3,21 min. UPLC/EM: (EM+) 359,1, (EM-) 357,2.</p>
206		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,21 (s.a., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,26 (d, <math>J= 8,7</math> Hz, 2H) 8,15 (d, <math>J= 8,7</math> Hz, 2H), 7,68 (d, <math>J= 8,7</math> Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (dd, <math>J= 8,6</math> Hz, 1,2 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (sext., <math>J= 6,9</math> Hz, 1H), 1,30 (d, <math>J= 6,9</math> Hz, 6H). HPLC (Max Plot) 98,8%; tR 3,85 min. UPLC/EM: (EM+) 417,2, (EM-) 415,2</p>
207		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) B 13,45 (s.a., 1H), 9,43 (s, 1H), 8,42 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 1H), 8,17 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, <math>J= 8,2</math> Hz, 2H), 7,69 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,58 (dd, <math>J= 8,6</math> Hz, 1,3 HZ, 1H), 7,45 (d, <math>J= 8,2</math> Hz, 2H), 5,26 (t, <math>J= 5,8</math> Hz, 1H), 4,57 (d, <math>J= 5,8</math> Hz, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,43 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 92,6%; tR % 3,13 min. UPLC/EM: (EM+) 481,2, (EM-) 479,2.</p>

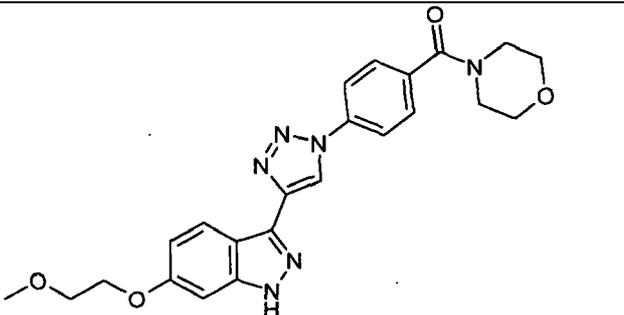
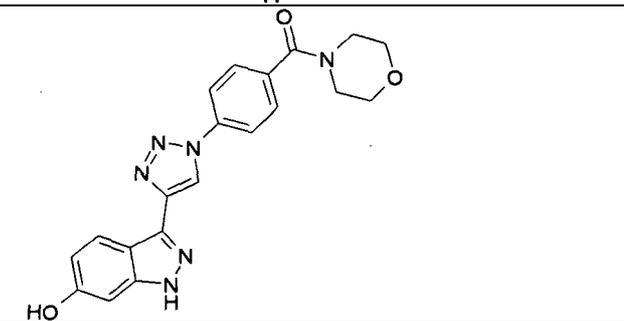
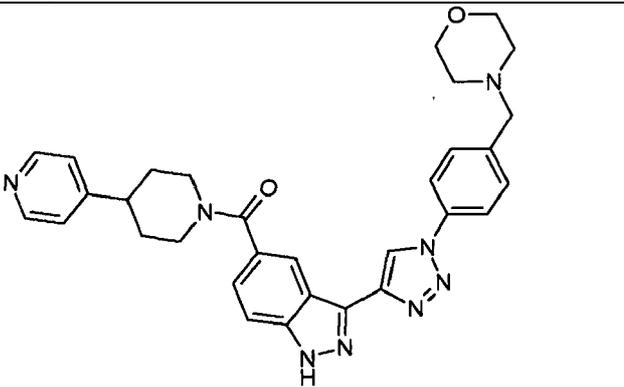
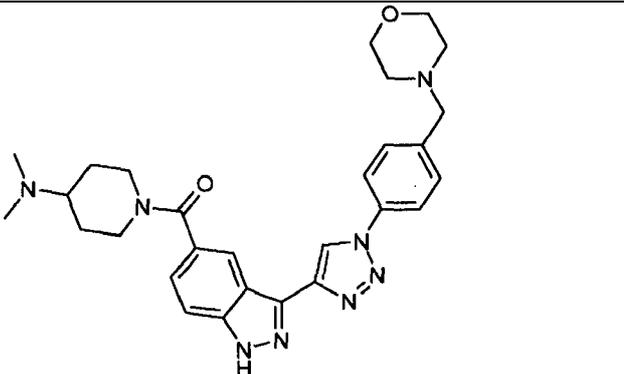
208		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,52 (s.a., 1H), 9,43 (s, 1H), 8,32 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 1H), 8,15 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 2H), 7,86 (d, <math>J=1,5</math> Hz, 1H), 7,68 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 2H), 7,40 (dd, <math>J=8,6</math> Hz, 1,5 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 90,4%; tR % 2,89 min. UPLC/EM: (EM+) 455,0, (EM-) 453,0.</p>
209		<p>sólido amorfo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,32 (s.a., 1H), 9,39 (s, 1H), 8,31 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, <math>J=8,7</math> Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 3H), 7,50 (dd, <math>J=8,5</math> Hz, 1,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (m, 6H), 3,43 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 96,1%; tR % 2,99 min. UPLC/EM: (EM+) 455,1, (EM-) 453,1.</p>
210		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,57 (s.a., 1H), 9,44 (s, 1H), 9,02 (d, <math>J=2,5</math> Hz, 1H), 8,62 (dd, <math>J=4,7</math> Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (dd, <math>J=8,7</math> Hz, 0,9 Hz, 1H), 8,23-8,15 m, 3H), 7,90 (t, <math>J=0,9</math> Hz, 1H), 7,70 (d, <math>J=8,7</math> Hz, 2H), 7,63 (d, <math>J=8,7</math> Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,46 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 96,3%; tR % 2,04 min. UPLC/EM: (EM+) 452,1, (EM-) 450,1.</p>
211		<p>espuma electrostática blanca, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,44-8,31 (m, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,56-7,39 (m, 3H), 7,31-7,20 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,86-1,62 (m, 4H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. HPLC (Max Plot) 96,4%; tR % 3,05 min. UPLC/EM: (EM+) 359,1, (EM-) 357,2</p>
212		<p>sólido amarillo, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,42 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,29 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 1H), 8,15 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 2H), 7,68 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 1H), 6,80 (d, <math>J=16,1</math> Hz, 1H), 6,49 (dt, <math>J=16,0, 5,7</math> Hz, 1H), 4,09 (d, <math>J=5,3</math> Hz, 2H), 3,82-3,40 (m, 8H), 3,32 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 96,4%; tR % 3,23 min. UPLC/EM: (EM+) 445,1, (EM-) 443,1</p>

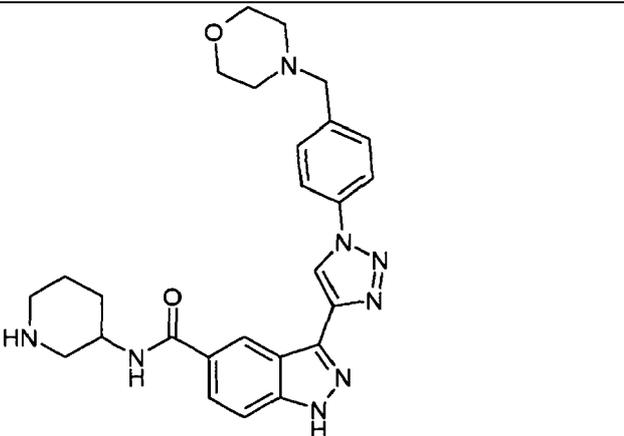
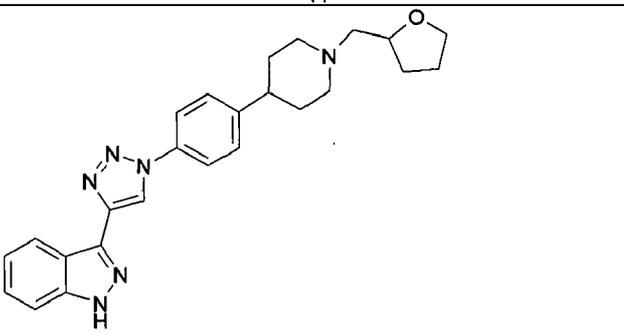
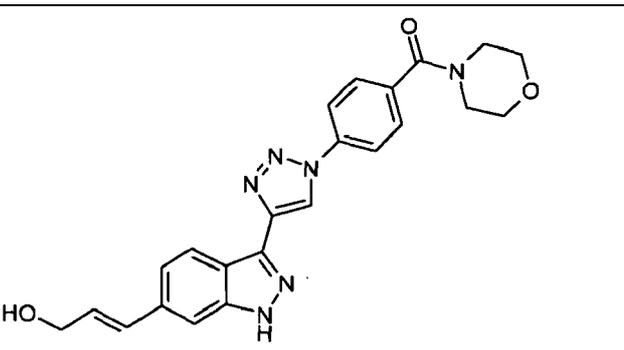
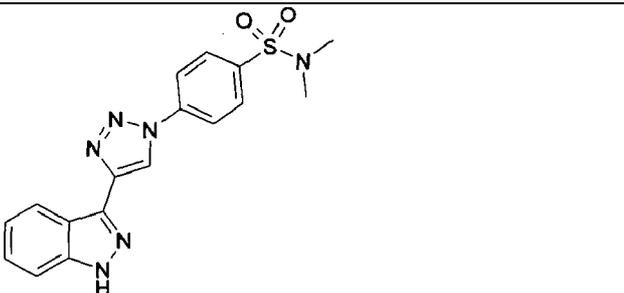
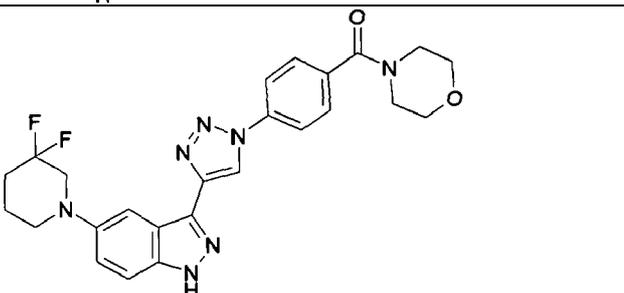
213		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,56 (s.a., 1H), 9,42 (s, 1H), 8,36 (dd, <math>J = 8,4</math> Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,15 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,72 (t, <math>J = 1,0</math> Hz, 1H), 7,68 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,30 (dd, <math>J = 8,4</math> Hz, 1,0 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,63 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 97,5%; tR % 3,33 min. UPLC/EM: (EM+) 443,1, (EM-) 441,1.</p>
214		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 13,65 (s.a., 1H), 9,47 (s, 1H), 8,70 (d, <math>J = 6,0</math> Hz, 2H), 8,50 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H), 8,18 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, <math>J = 6,0</math> Hz, 2H), 7,73-7,69 (m, 3H), 3,66 (m, 6H), 3,45 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 88,2%; tR % 2,18 min. UPLC/EM: (EM+) 452,1, (EM-) 450,1.</p>
215		<p>sólido amorfo blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,47 (s.a., 1H), 9,41 (s, 1H), 8,31 (dd, <math>J = 8,5</math> Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,14 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,68 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,63 (t, <math>J = 1,0</math> Hz, 1H), 7,24 (dd, <math>J = 8,5</math> Hz, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (t, <math>J = 5,7</math> Hz, 1H), 3,68-3,59 (m, 8H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (t, <math>J = 6,8</math> Hz, 2H). HPLC (Max Plot) 97,8%; tR % 2,87 min. UPLC/EM: (EM+) 443,1, (EM-) 441,2</p>
216		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,22 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,24 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 8,15 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,68 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,12 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 4,40 (t, <math>J = 5,2</math> Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,46-3,36 (m, 4H), 2,75 (t, <math>J = 7,5</math> Hz, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 94,6%; tR % 3,28 min. UPLC/EM: (EM+) 447,2, (EM-) 445,2.</p>
217		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,30 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 1H), 8,15 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,69 (d, <math>J = 8,6</math> Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, <math>J = 9,9</math> Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,28 (d, <math>J = 2,3</math> Hz, 2H), 3,88 (t, <math>J = 5,4</math> Hz, 2H), 3,76-3,35 (m, 8H), 2,57 (s, 2H). HPLC (Max Plot) 96,5%; tR % 3,19 min. UPLC/EM: (EM+) 457,1, (EM-) 455,2</p>

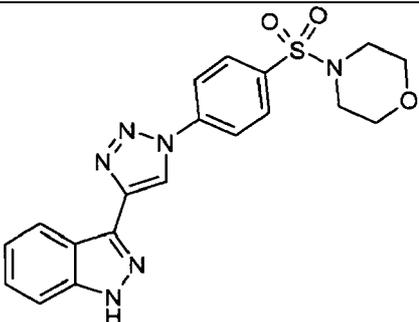
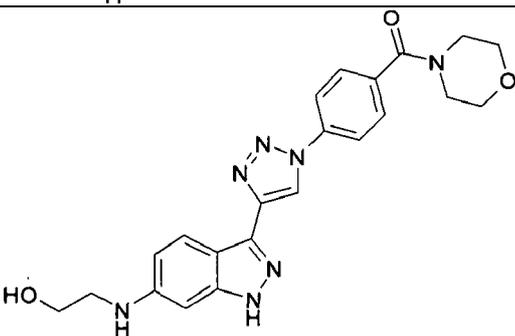
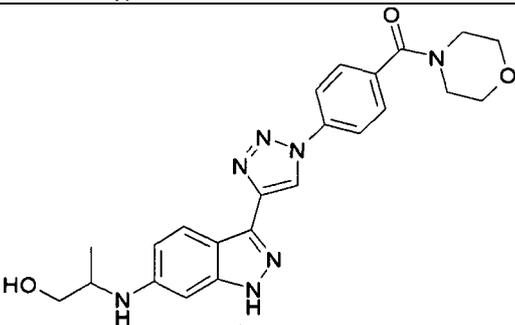
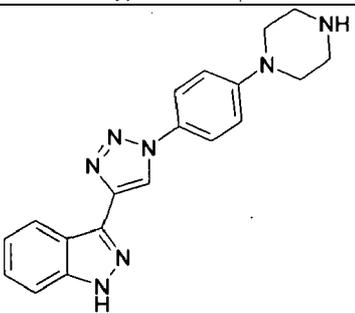
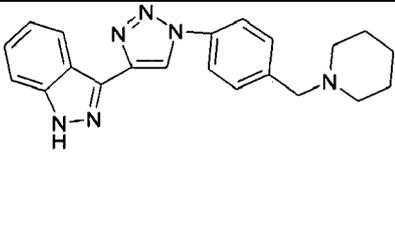
218		<p>sólido marrón, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,21 (s.a., 1H), 9,37 (s, 1H), 8,24 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,12 (dd, J= 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,44-3,33 (m, 3H), 2,92-2,69 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 2H), 0,87 (t, J= 7,4 Hz, 3H). HPLC (Max Plot) 94,4%; tR % 3,11 min. UPLC/EM: (EM+) 461,1, (EM-) 459,2</p>
219		<p>sólido amorfo beis, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,36 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,27 (dd, J= 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,40 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 95,4%; tR % 2,09 min. UPLC/EM: (EM+) 428,1, (EM-) 426,2</p>
220		<p>sólido blanco, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,25 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,13 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 8H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,83-2,74 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,6%; tR % 3,29 min. UPLC/EM: (EM+)447,1, (EM-) 445,2</p>
221		<p>sólido marrón, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,56 (s.a., 1H), 9,42 (s, 1H), 8,35 (dd, J= 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,75 (t, J= 1,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,31 (dd, J= 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,63 (m, 6H), 3,41 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 92,7%; tR % 3,28 min. UPLC/EM: (EM+) 399,1</p>
222		<p>espuma beis, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,97 (s.a., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,20-8,08 (m, 2H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H), 6,95 (dd, J= 9,1, 1,9 Hz, 1H), 5,41 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,71-3,39 (m, 8H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,06 (t, J= 10,5 Hz, 1H), 1,83-1,39 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 89,4%; tR % 2,45 min. UPLC/EM: (EM+) 474,1, (EM-) 472,2</p>

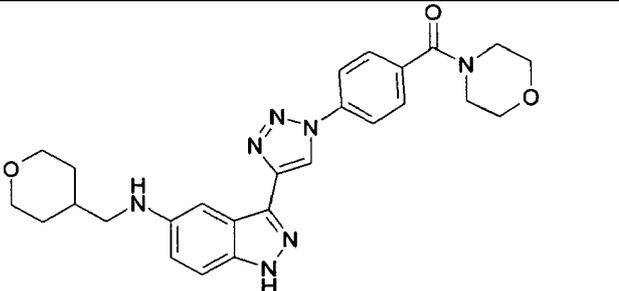
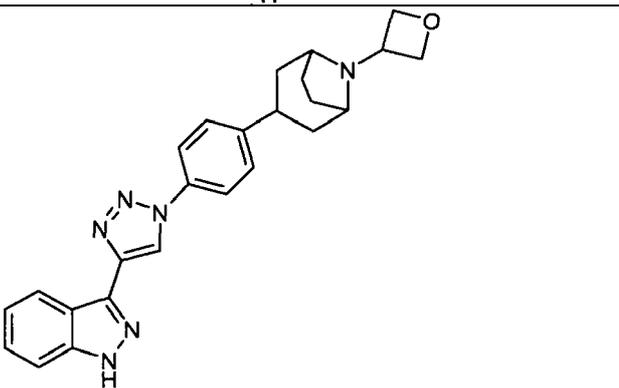
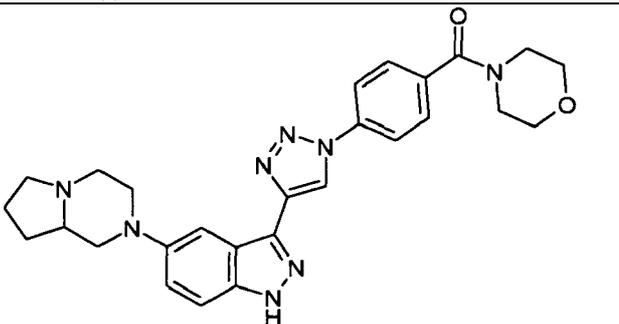
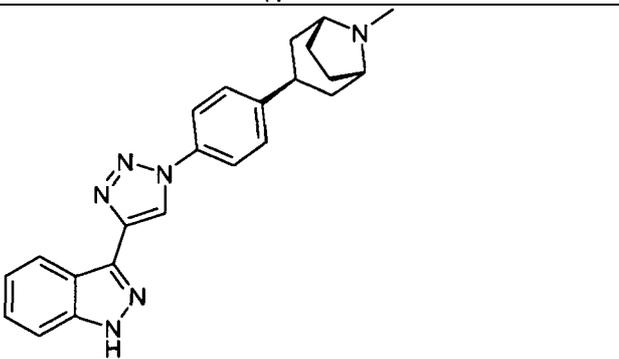
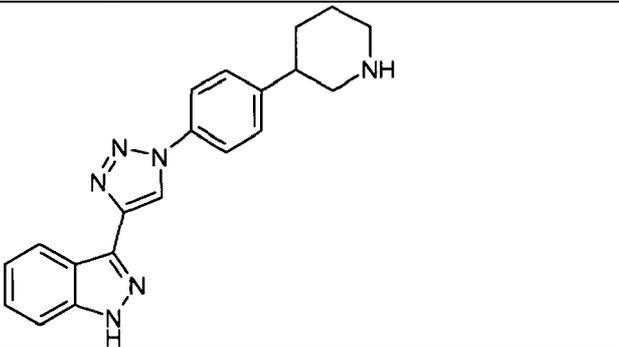
223		<p>sólido amorfo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 12,94 (s.a., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,20-8,09 (m, 2H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,39-7,25 (m, 2H), 6,92 (dd, <math>J = 8,9, 2,1</math> Hz, 1H), 5,34 (d, <math>J = 7,9</math> Hz, 1H), 3,85-3,13 (m, 9H), 2,87-2,66 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14-1,88 (m, 4H), 1,55-1,31 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 92,3%; tR % 2,02 min. UPLC/EM: (EM+) 487,1, (EM-) 485,3</p>
224		<p>sólido amarillo, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,15 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24-8,13 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (dd, <math>J = 8,5, 1,1</math> Hz, 1H), 4,67-4,52 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,6%; tR % 2,53 min. UPLC/EM: (EM+) 389,1, (EM-) 387,2.</p>
225		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,47 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, <math>J = 8,7</math> Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (d, <math>J = 1,3</math> Hz, 1H), 7,27 (dd, <math>J = 8,7, 1,8</math> Hz, 1H), 4,66-4,49 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,6%; tR % 2,71 min. UPLC/EM: (EM+) 389,1, (EM-) 387,2.</p>
226		<p>sólido amarillo, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,49 (s.a., 1H), 9,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, <math>J = 0,5</math> Hz, 1H), 7,99 (dd, <math>J = 9,2, 2,4</math> Hz, 1H), 7,65 (dd, <math>J = 9,2, 4,1</math> Hz, 1H), 7,34 (dd, <math>J = 9,2, 2,5</math> Hz, 1H), 4,71-4,52 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 95,9%; tR % 2,43 min. UPLC/EM: (EM+)393,1, (EM-) 391,2.</p>
227		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,55 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (d, <math>J = 1,7</math> Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (d, <math>J = 8,9</math> Hz, 1H), 7,45 (dd, <math>J = 8,9, 2,0</math> Hz, 1H), 4,67-4,53 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,6%; tR % 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 409,1, (EM-) 407,2.</p>
228		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (d, <math>J = 7,6</math> Hz, 1H), 8,02 (d, <math>J = 8,5</math> Hz, 2H), 7,93 (dd, <math>J = 8,8, 1,5</math> Hz, 1H), 7,71-7,49 (m, 3H), 4,16-3,98 (m, 1H), 3,91 (d.a., <math>J = 9,3</math> Hz, 2H), 3,66-3,54 (m, 6H), 3,41 (t.a., <math>J = 10,9</math> Hz, 2H), 2,49-2,30 (m, 4H), 1,80 (d.a., <math>J = 12,4</math> Hz, 2H), 1,73-1,55 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 98,0%; tR % 2,08 min. UPLC/EM: (EM+) 488,2, (EM-) 486,2</p>

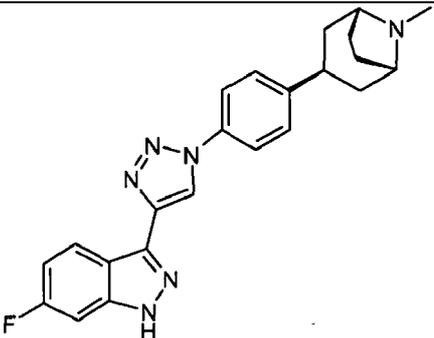
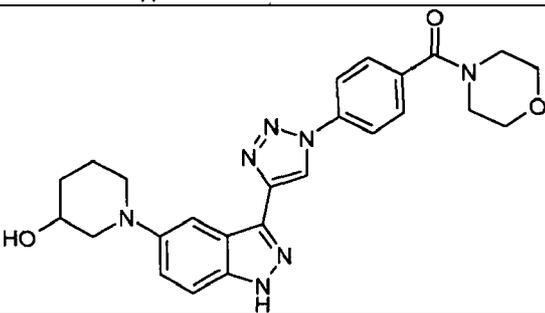
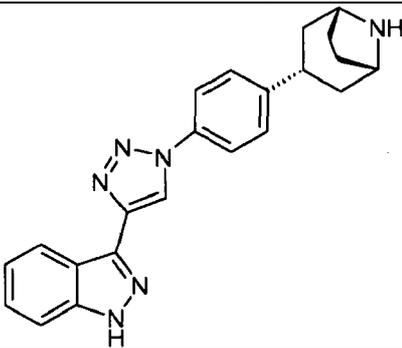
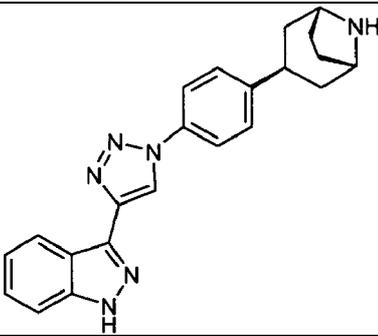
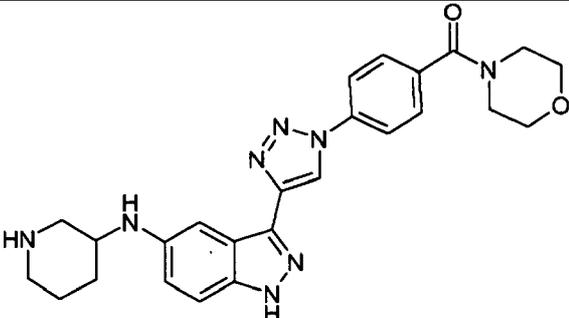
229		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,41 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (dd, <math>J= 8,9, 5,3</math> Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,39 (dd, <math>J= 9,6, 2,1</math> Hz, 1H), 7,14 (td, <math>J= 9,3, 2,2</math> Hz, 1H), 4,68-4,50 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,7%; tR % 2,46 min. UPLC/EM: (EM+) 393,2, (EM-) 391,2</p>
230		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO+D2O) <math>\delta</math> 9,40 (s, 1H), 8,96-8,89 (m, 1H), 8,15 (d, <math>J= 7,6</math> Hz, 2H), 7,99 (dd, <math>J= 8,8, 1,6</math> Hz, 1H), 7,71 (dd, <math>J= 20,8, 8,6</math> Hz, 3H), 7,12 (t, <math>J= 8,0</math> Hz, 1H), 6,83-6,73 (m, 2H), 6,68-6,57 (m, 1H), 4,57-4,18 (m, 4H), 4,06-3,56 (m, 4H), 3,37-2,91 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 98,3%; tR % 2,29 min. UPLC/EM: (EM+) 510,2, (EM-) 508,1</p>
231		<p>sólido amarillo, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO+D2O) <math>\delta</math> 9,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,33 (d, <math>J= 7,9</math> Hz, 1H), 8,18-7,98 (m, 3H), 7,91 (dd, <math>J= 8,8, 1,5</math> Hz, 1H), 7,74-7,54 (m, 3H), 3,86-3,53 (m, 6H), 3,53-3,31 (m, 5H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,56-1,13 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 98,0%; tR % 1,93 min. UPLC/EM: (EM+) 502,2, (EM-) 500,1</p>
232		<p>sólido gris, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,06-2,96 (quint, <math>J= 6,9</math> Hz, 1H), 1,28-1,25 (d, <math>J= 6,9</math> Hz, 6H). HPLC (Max Plot) 99,1%; tR % 4,35 min. UPLC/EM: (EM+) 304,3, (EM-) 302,3.</p>
233		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,18 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,29-8,07 (m, 3H), 7,75-7,58 (m, 3H), 7,47 (s.a., 1H), 7,04-6,89 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,78-3,22 (m, 8H). HPLC (Max Plot) 95,2%; tR % 2,36 min. UPLC/EM: (EM+) 448,3, (EM-) 446,3</p>

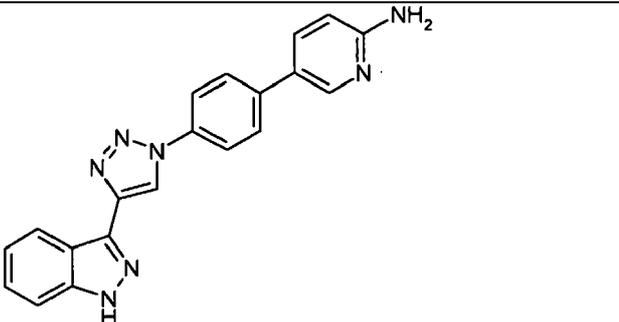
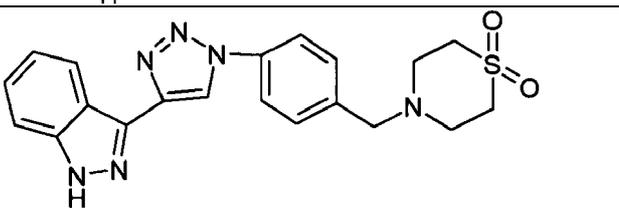
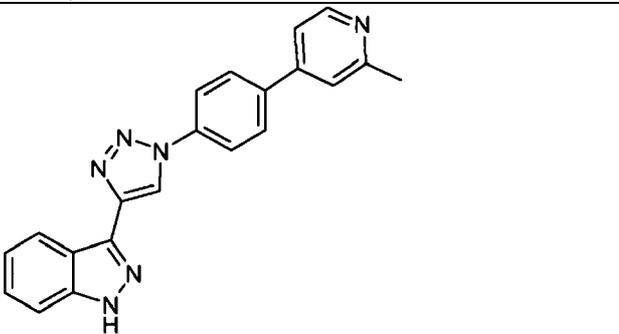
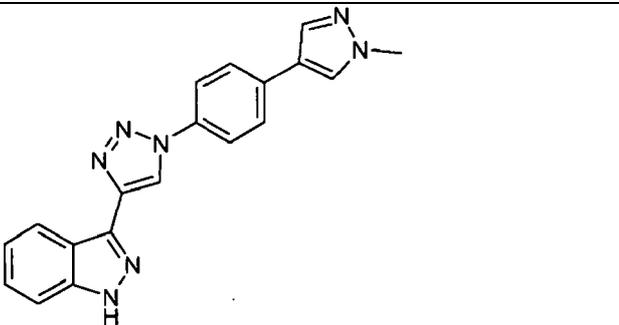
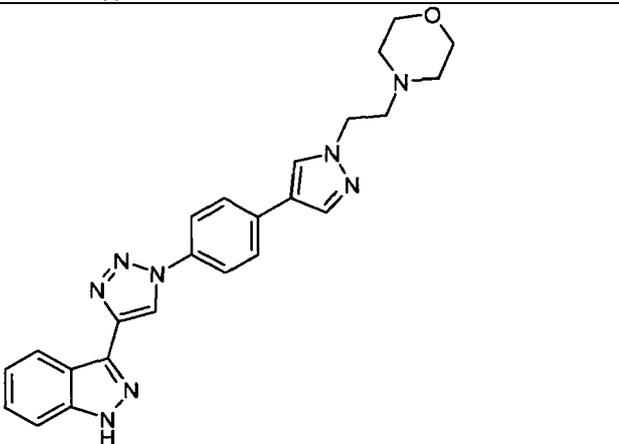
234		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,28-8,06 (m, 3H), 7,68 (d, <math>J= 8,5</math> Hz, 2H), 6,99 (s.a., 1H), 6,90 (dd, <math>J= 8,9, 1,9</math> Hz, 1H), 4,31-4,09 (m, 2H), 3,79-3,52 (m, 8H), 3,51-3,23 (m, 5H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> HPLC (Max Plot) 94,1%; tR % 2,93 min. UPLC/EM: (EM+) 449,4, (EM-) 447,4.</p>
235		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 12,88 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 3H), 7,69-7,66 (d, 2H), 6,82-6,76 (m, 2H), 3,73-3,37 (m, 8H). HPLC (Max Plot) 93,0%; tR % 2,40 min. UPLC/EM: (EM+) 391,3, (EM-) 389,4.</p>
236		<p>sólido amarillo, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO+D2O) <math>\delta</math> 9,34 (s, 1H), 8,53-8,40 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, <math>J= 8,5</math> Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,34 (d, <math>J= 6,1</math> Hz, 2H), 3,66-3,54 (m, 5H), 3,50-3,29 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 4H), 2,04 -1,51 (m, 6H). HPLC (Max Plot) 98,7%; tR % 1,70 min. UPLC/EM: (EM+) 549,4, (EM-) 547,5</p>
237		<p>sólido amarillo, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 9,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19-8,00 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,80-7,57 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 1H), 4,86-4,25 (m, 2H), 3,87-3,55 (m, 4H), 3,53-3,19 (m, 2H), 3,17-2,91 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,18-1,85 (m, 4H), 1,62 (s, 4H). HPLC (Max Plot) 93,9%; tR % 1,44 min. UPLC/EM: (EM+) 515,2, (EM-) 513,1</p>

238		<p>sólido amarillo, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 10,96 (s.a., 1H), 9,59 (s.a., 1H), 8,92 (s.a., 2H), 8,71 (d, J= 7,8, 1H), 8,21 (d, J= 7,1, 2H), 7,95 (dd, J= 1,4, 8,8, 1H), 7,82 (d, J= 7,7, 2H), 7,66 (d, J= 8,6, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,60 (s.a., 1H), 3,12-3,35 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 1,94 (, 2H), 1,70 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 97,3%; tR % 1,61 min. UPLC/EM: (EM+) 487,1</p>
239		<p>espuma blanca amorfa, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,36 (s.a., 1H), 9,29-9,25 (m, 1H), 8,41-8,29 (m, 1H), 8,04-7,91 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 2H), 1,97-1,64 (m, 7H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,30-1,19 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 75,0%; tR % 2,91 min. UPLC/EM: (EM+) 429,4, (EM-) 427,5</p>
240		<p>sólido blanco, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,34 (s.a., 1H), 9,39 (s, 1H), 8,28 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,74 (d, J= 15,9 Hz, 1H), 6,52 (dt, J= 15,9 Hz, 5,0 Hz, 1H), 4,93 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,40 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,2%; tR % 2,68 min. UPLC/EM: (EM+) 431,4, (EM-) 429,4.</p>
241		<p>sólido blanco, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,43 (s.a., 1H), 9,51 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 3H), 8,01 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,62 (dt, J= 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 2,69 (s, 6H). HPLC (Max Plot) 99,1%; tR % 3,55 min. UPLC/EM: (EM+) 369,3, (EM-) 367,3</p>
242		<p>residuo beis, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,08-7,88 (m, 3H), 7,66 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 4,04-3,33 (m, 10H), 3,33-3,18 (m, 2H), 2,25-1,78 (m, 6H). HPLC (Max Plot) 84,2%; tR % 3,47 min. UPLC/EM: (EM+) 494,4, (EM-) 492,4</p>

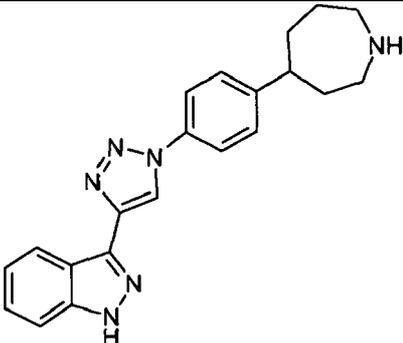
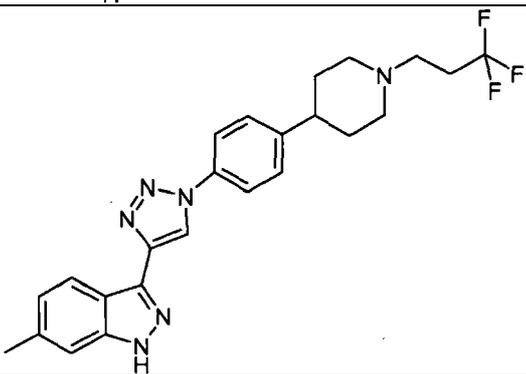
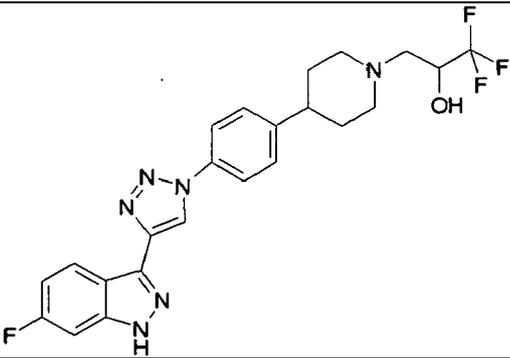
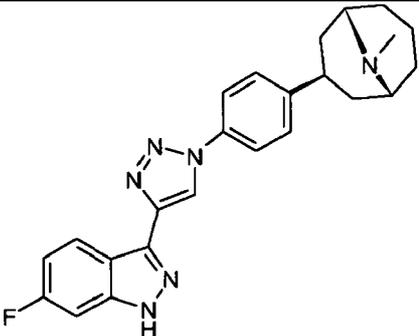
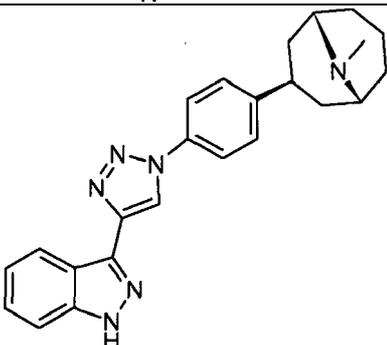
243		<p>sólido blanco, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,43 (s.a., 1H), 9,52 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 3H), 8,00 d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,63 (dt, J= 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 4H), 2,97-2,94 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 97,7%; tR % 3,71 min. UPLC/EM: (EM+) 411,3, (EM-) 409,3</p>
244		<p>sólido beis, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 12,64 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (dt, J= 8,7 Hz, 2H), 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,69 (dd, J= 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 5,90 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 4,76 (t, J= 5,5 Hz, 1H), 3,65-3,59 (m, 8H), 3,41 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 99,5%; tR % 1,86 min. UPLC/EM: (EM+) 434,4, (EM-) 432,4</p>
245		<p>sólido beis, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 12,62 (s.a., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,13 (dt, J= 8,5 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,67 (dd, J= 8,9 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,77 (s.a., 1H), 3,63-3,38 (m, 10H), 3,18-3,13 (m, 1H), 1,17 (d, J= 6,2 Hz, 3H). HPLC (Max Plot) 99,7%; tR % 2,01 min. UPLC/EM: (EM+) 448,4, (EM-) 446,4</p>
246		<p>sólido beis, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ 13,36 (s.a., 1H), 9,21 (s, 1H), 9,17 (s.a., 2H), 8,35 (dt, J= 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,60 (dt, J= 8,4 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 4H), 3,25 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,4%; tR % 2,35 min. UPLC/EM: (EM+) 346,3, (EM-) 344,4</p>
247		<p>polvo beis, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,36 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,45-2,25 (m, 4H), 1,60-1,31 (m, 6H). HPLC (Max Plot) 97,9%; tR % 2,71 min. UPLC/EM: (EM+) 359,4, (EM-) 357,5</p>

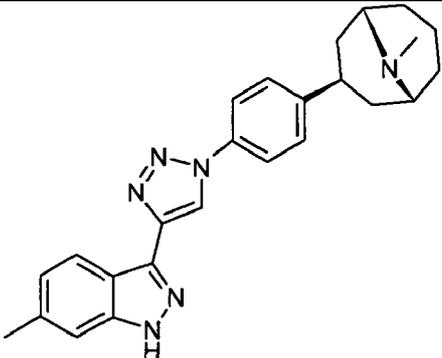
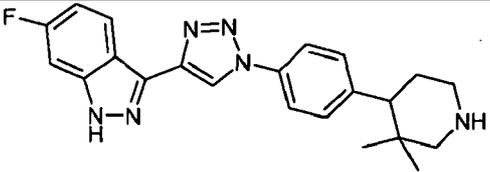
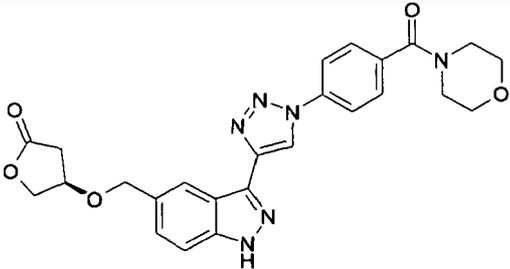
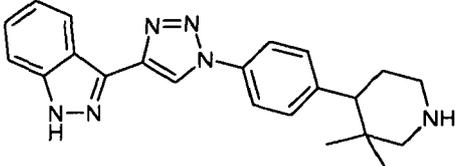
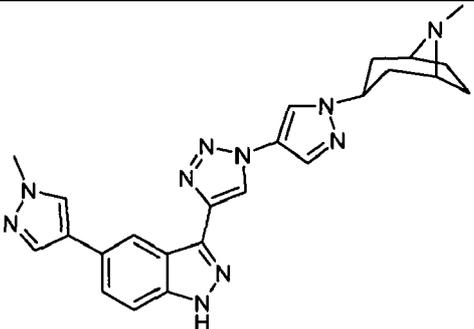
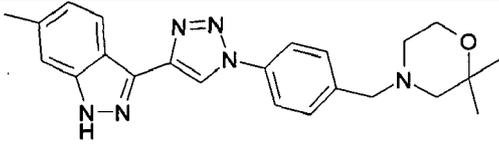
248		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 12,93 (s.a., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,13 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,687 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,34 (d, <math>J= 9,0</math> Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,94 (dd, <math>J= 9,0</math> Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,55 (t, <math>J= 5,5</math> Hz, 1H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,64 (m, 6H), 3,43 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,97 (t, <math>J= 6,0</math> Hz, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 94,8%; tR % 2,02 min. UPLC/EM: (EM+) 488,3, (EM-) 486,3</p>
249		<p>polvo blanco, 13,34 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,34 (d, <math>J= 8,3</math> Hz, 1H), 7,92 (d, <math>J= 8,3</math> Hz, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,42 (t, <math>J= 7,4</math> Hz, 1H), 7,23 (t, <math>J= 7,5</math> Hz, 1H), 4,55 (t, <math>J= 6,2</math> Hz, 2H), 4,34 (t, <math>J= 5,6</math> Hz, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 96,8%; tR % 2,77 min. UPLC/EM: (EM+) 427,5, (EM-) 425,6</p>
250		<p>sólido amorfo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (MeOH) <math>\delta</math> 9,01 (s, 1H), 8,12 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,90 (d, <math>J= 2,0</math> Hz, 1H), 7,73 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,56 (d, <math>J= 9,0</math> Hz, 1H), 7,38 (dd, <math>J= 9,0</math> Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,88-3,63 (m, 8H), 3,63-3,50 (m, 4H), 3,37 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,30-2,11 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 97,0%; tR % 2,17 min. UPLC/EM: (EM+) 499,5, (EM-) 497,6</p>
251		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s.a., 1H), 9,32 (s, 1H), 8,37 (dt, <math>J= 8,5</math> Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, <math>J= 8,7</math> Hz, 2H), 7,72 (d, <math>J= 8,7</math> Hz, 2H), 7,61 (dt, <math>J= 8,5</math> Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H) + 3H falta bajo picos de agua o DMSO. HPLC (Max Plot) 99,6%; tR % 2,70 min. UPLC/EM: (EM+) 385,4, (EM-) 383,5</p>
252		<p>polvo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,41 (s.a., 1H), 9,32 (s, 1H), 9,20 (s.a., <math>J= 11,2</math> Hz, 1H), 8,97 (s.a., 1H), 8,42-8,31 (m, 1H), 8,13-7,99 (m, 2H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 1H), 3,44-3,25 (m, 2H), 3,23-3,03 (m, 2H), 3,03-2,80 (m, 1H), 2,04-1,65 (m, 4H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. HPLC (Max Plot) 98,0%; tR % 2,72 min. Análisis CHN: [C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>-2,0 HCl-1,5 H<sub>2</sub>O] calculado: C54,06%, H5,67%, N18,91%; encontrado: C53,70%, H5,70%, N18,50%. UPLC/EM: (EM+) 345,4, (EM-) 343,5.</p>

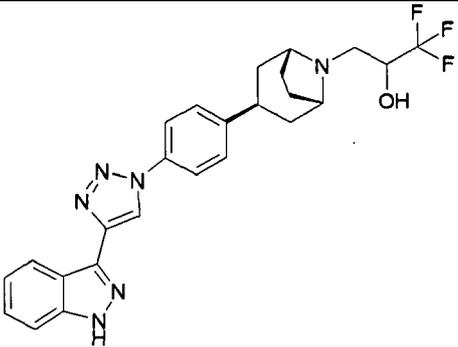
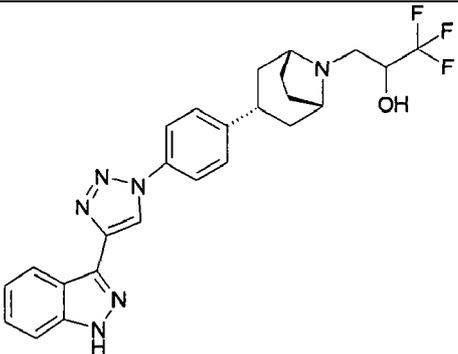
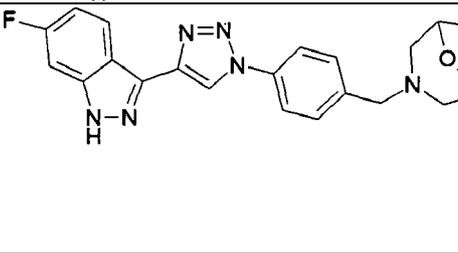
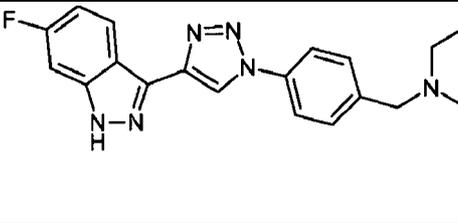
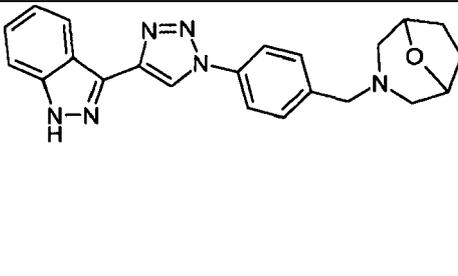
253		<p>sólido amorfo blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,45 (s.a., 1H), 9,313 (s, 1H), 8,37 (dd, <math>J=9,0</math> Hz, 5,3 Hz, 1H), 7,96 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 2H), 7,63 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 2H), 7,40 (dd, <math>J=9,6</math> Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (ddd, <math>J=18,4</math> Hz, 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,14 (quint., <math>J=7,0</math> Hz, 1H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 100,0%; tR % 2,91 min. UPLC/EM: (EM+) 403,5, (EM-) 401,5</p>
254		<p>sólido amorfo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,13 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,14 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 2H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,47 (d, <math>J=9,0</math> Hz, 1H), 7,25 (dd, <math>J=9,0</math> Hz, 1,0 Hz, 1H), 4,85 (d, <math>J=4,6</math> Hz, 1H), 3,69-3,55 (m, 8H), 3,46-3,39 (m, 3H), 2,64 (dt, <math>J=11,4</math> Hz, 3,0 Hz, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 1H) + 1 H desaparece bajo los picos de DMSO. HPLC (Max Plot) 96,7%; tR % 1,87 min. UPLC/EM: (EM+) 474,5, (EM-) 472,6</p>
255		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,89 (s.a., 2H), 8,36 (d, <math>J=8,2</math> Hz, 1H), 8,10-7,97 (m, 2H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 4,11-3,91 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 95,2%; tR % 2,61 min. Análisis CHN: [C22H22N6-HCl-2,0 H2O] corregido: C59,66%,H6,14%,N18,97%; encontrado: C59,27%,H5,46%,N18,44%. UPLC/EM: (EM+) 371,4, (EM-) 369,5</p>
256		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 9,21-9,07 (m, 1H), 9,00-8,86 (m, 1H), 8,36 (d, <math>J=8,2</math> Hz, 1H), 8,08-7,98 (m, 2H), 7,66-7,52 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 4,16-3,98 (m, 2H), 3,31-3,13 (m, 1H), 2,24-1,98 (m, 6H), 1,93-1,79 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 96,6%; tR % 2,69 min. Análisis CHN: [C22H22N6-HCl-1,6 H2O] corregido: C60,64%,H6,06%,N19,29%; encontrado: C60,65%,H5,37%,N18,85%. UPLC/EM: (EM+) 371,5, (EM-) 369,5</p>
257		<p>espuma blanca, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,05 (s.a., 1H), 9,30 (s, 1H), 8,78 (s.a., 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2H), 6,94 (dd, <math>J=9,1, 1,8</math> Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,90-3,47 (m, 8H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,79 (d, <math>J=52,6</math> Hz, 3H), 2,13-1,39 (m, 5H). HPLC (Max Plot) 98,2%; tR % 1,92 min. UPLC/EM: (EM+) 473,5, (EM-) 471,6</p>

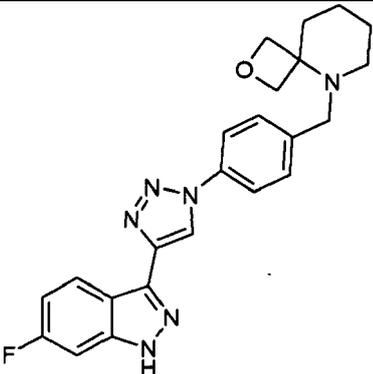
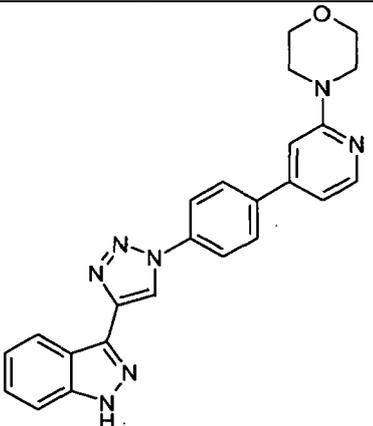
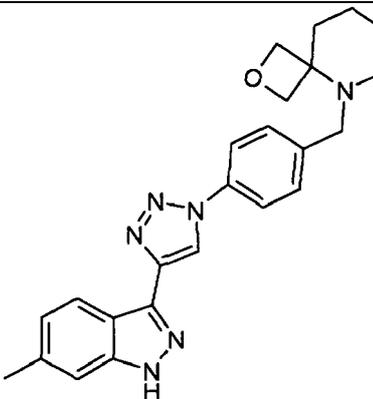
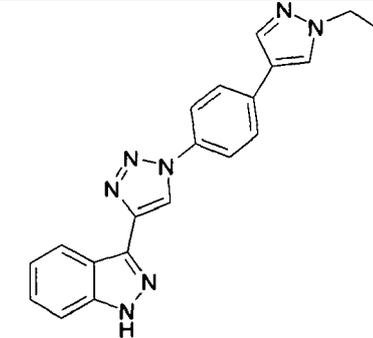
258		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,37 (s.a., 1H), 9,35 (s, 1H), 8,43-8,33 (m, 2H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,62 (dt, <math>J= 8,4</math> Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 6,56 (dd, <math>J= 8,7</math> Hz, 1H), 6,19 (s.a., 2H). HPLC (Max Plot) 99,3%; tR % 2,76 min. UPLC/EM: (EM+) 354,3, (EM-) 352,4.</p>
259		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,37 (d, <math>J= 8,1</math> Hz, 1H), 8,04 (d, <math>J= 8,5</math> Hz, 2H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,26 (t, <math>J= 7,3</math> Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,21-3,06 (m, 4H), 3,04-2,85 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,6%; tR % 1,69 min. UPLC/EM: (EM+) 409,2, (EM-) 407,1</p>
260		<p>polvo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 9,36 (s, 1H), 8,60 (d, <math>J= 2,5</math> Hz, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 8,18-8,08 (m, 2H), 8,01 (dd, <math>J= 8,9</math>, 2,6 Hz, 1H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,64 (d, <math>J= 8,3</math> Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 1H), 6,97 (d, <math>J= 9,0</math> Hz, 1H), 3,79-3,68 (m, 4H), 3,56-3,50 (m, 4H), 2,50 (dt, <math>J= 3,6</math>, 1,8 Hz, 3H). <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math>. HPLC (Max Plot) 98,5%; tR % 2,84 min. UPLC/EM: (EM+) 353,4, (EM-) 351,4</p>
261		<p>polvo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,37 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 99,7%; tR % 3,48 min. UPLC/EM: (EM+) 342,4, (EM-) 340,4</p>
262		<p>polvo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 8,11-7,98 (m, 3H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1H), 4,27 (t, <math>J= 6,6</math> Hz, 2H), 3,63-3,50 (m, 4H), 2,76 (t, <math>J= 6,6</math> Hz, 2H), 2,48-2,34 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,8%; tR % 2,79 min. UPLC/EM: (EM+) 441,5, (EM-) 439,5</p>

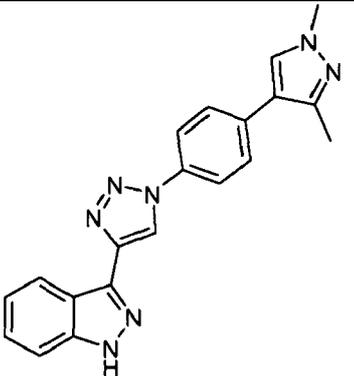
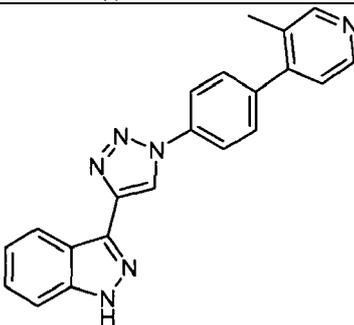
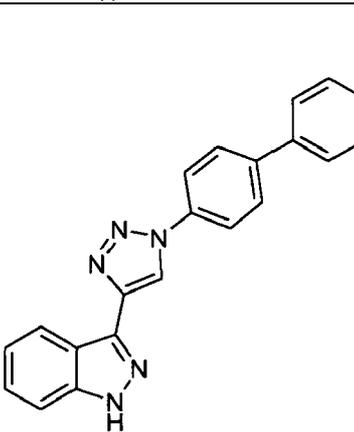
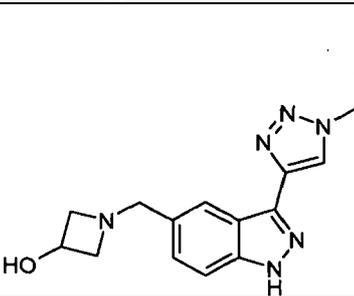
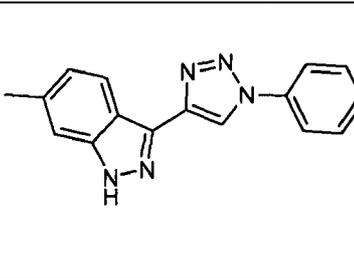
263		sólido beis, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,39 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,37-8,33 (m, 3H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 96,8%; tR % 3,17 min. UPLC/EM: (EM+) 413,4, (EM-) 411,5.
264		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,17 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,142 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,50 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 3,98-3,48 (m, 1H), 3,76-3,48 (m, 13H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,66 (q, J= 6,5 Hz, 2H). HPLC (Max Plot) 98,8%; tR % 1,78 min. UPLC/EM: (EM+) 504,5, (EM-) 502,6.
265		polvo marrón-beis, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,21 (s.a., 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00-8,62 (m, 2H), 8,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,15-2,86 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,93 (dt, J= 22,5, 10,8 Hz, 4H). HPLC (Max Plot) 96,4%; tR % 2,87 min. p.f.= 303°C. Análisis CHN: [C21H22N6-HCl-2,0H2O] Corregido: C58,53%,H6,32%,N19,50%; Encontrado: C59,65%,H6,12%,N18,48%. UPLC/EM: (EM+) 359,4, (EM-) 357,5.
266		polvo beis, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,47 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 9,02-8,63 (m, 2H), 8,38 (dd, J= 8,9, 5,4 Hz, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, J= 9,6, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (td, J= 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,54-3,16 (m, 2H), 3,18-2,87 (m, 3H), 2,11-1,77 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,1%; tR % 2,79 min. Análisis CHN: [C20H19N6F-HCl-2,0H2O] corregido: C55,24%,H5,56%,N19,32%; encontrado: C55,79%,H5,48%,N18,33%. UPLC/EM: (EM+) 363,5, (EM-) 361,5.
267		polvo blanquecino, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,39 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 3H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 2,94-2,79 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,71-1,67 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 100,0%; tR % 3,22 min. UPLC/EM: (EM+) 427,5, (EM-) 425,5
268		polvo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,36 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,05-2,98 (m, 3H), 2,64 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 97,1%; tR % 2,85 min. UPLC/EM: (EM+) 375,4, (EM-) 373,5

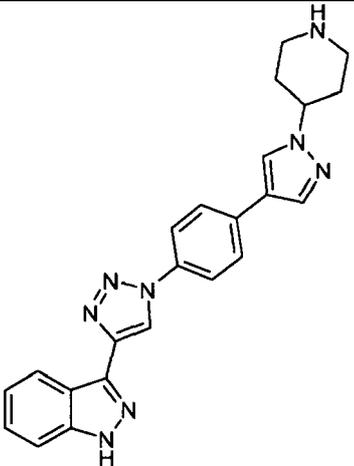
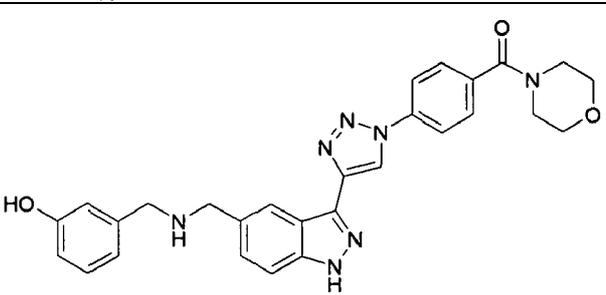
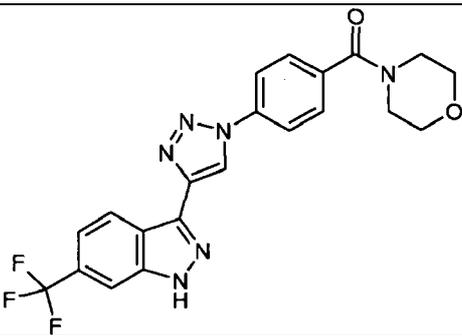
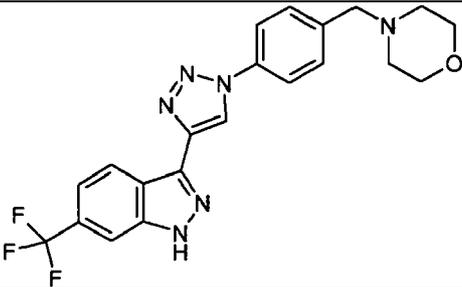
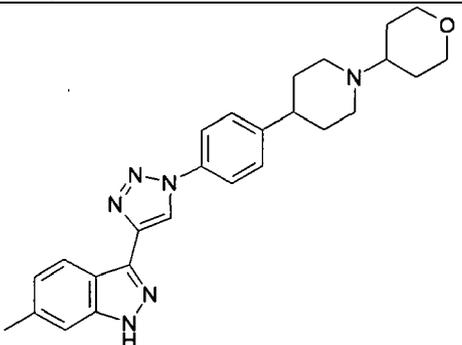
269		<p>sólido beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 13,39 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,96 (s.a., 2H), 8,36 (d, <math>J= 8,1</math> Hz, 1H), 7,99 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,61 (d, <math>J= 8,4</math> Hz, 1H), 7,50 (d, <math>J= 8,6</math> Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,16-2,72 (m, 6H). HPLC (Max Plot) 97,0%; <math>t_R</math> % 2,75 min. UPLC/EM: (EM+) 359,4, (EM-) 357,4</p>
270		<p>espuma blanca, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,18 (s.a., 1H), 9,24 (s, 1H), 8,22 (d, <math>J= 8,3</math> Hz, 1H), 8,03-7,88 (m, 2H), 7,60-7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,15-7,03 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,91-1,56 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 95,3%; <math>t_R</math> % 3,29 min. UPLC/EM: (EM+) 455,5, (EM-) 453,5</p>
271		<p>espuma blanca amorfa, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,44 (s.a., 1H), 9,29 (s, 1H), 8,38 (dd, <math>J= 9,0, 5,3</math> Hz, 1H), 8,03-7,90 (m, 2H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,40 (dd, <math>J= 9,6, 2,1</math> Hz, 1H), 7,15 (td, <math>J= 9,3, 2,2</math> Hz, 1H), 4,26-4,07 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 3H), 2,31-2,04 (m, 2H), 1,87 -1,56 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 97,0%; <math>t_R</math> % 3,11 min. UPLC/EM: (EM+) 475,4, (EM-) 473,5</p>
272		<p>espuma beis amorfa, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,46 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,38 (dd, <math>J= 8,9, 5,3</math> Hz, 1H), 8,03-7,90 (m, 2H), 7,66-7,52 (m, 2H), 7,41 (dd, <math>J= 9,6, 2,0</math> Hz, 1H), 7,15 (td, <math>J= 9,3, 2,2</math> Hz, 1H), 3,31-3,15 (m, 1H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34-1,89 (m, 5H), 1,71-1,42 (m, 3H), 1,14-0,89 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 96,7%; <math>t_R</math> % 3,08 min. UPLC/EM: (EM+) 417,5, (EM-) 415,5</p>
273		<p>espuma amorfa blanca, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,41-8,33 (m, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,66-7,55 (m, 3H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 3,33-3,18 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35-1,88 (m, 5H), 1,71-1,42 (m, 3H), 1,13-0,96 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 97,9%; <math>t_R</math> % 2,88 min. UPLC/EM: (EM+) 399,5, (EM-) 397,6</p>

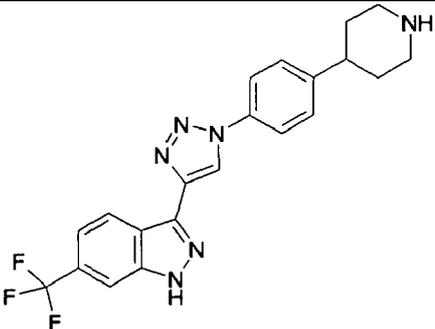
274		espuma beis amorfa, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,19 (s.a., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,04-7,90 (m, 2H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 3,30-3,13 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,33-1,89 (m, 5H), 1,68-1,42 (m, 3H), 1,00 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H). HPLC (Max Plot) 98,3%; tR % 3,21 min. UPLC/EM: (EM+) 413,5, (EM-) 411,5
275		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,47 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,40-8,34 (m, 2H), 7,98-7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,78-2,54 (m, 4H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 0,88 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 97,9%; tR % 3,03 min. UPLC/EM: (EM+) 391,5, (EM-) 389,5.
276		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,41 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,48-4,34 (m, 3H), 3,79-3,44 (m, 8H), 2,88 (dd, $J = 17,8, 5,6$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H). HPLC (Max Plot) 97,1%; tR % 2,56 min. UPLC/EM: (EM+) 489,5, (EM-) 487,5
277		sólido blanco, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,38 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99-7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,63-7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,81-2,57 (m, 4H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,76 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 98,9%; tR % 2,84 min. UPLC/EM: (EM+) 373,3, (EM-) 371,3
278		polvo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) $\delta$ 13,31 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,67-4,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,50-3,10 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 92,3%; tR % 2,06 min. p.f. = 252-255 ° C. UPLC/EM: (EM+) 455,5, (EM-) 453,6
279		polvo marrón, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) $\delta$ 13,18 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,24-8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58-7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,10-7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,17 (s, 6H). HPLC (Max Plot) 98,6%; tR % 2,93 min. UPLC/EM: (EM+) 403,4, (EM-) 401,3

280		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,35 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,35 (d, <math>J=8,1</math> Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 4H), 1,08 (m, 1H). HPLC (Max Plot) 95,6%; tR % 3,10 min. UPLC/EM: (EM+) 483,5, (EM-) 481,5</p>
281		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 13,35 (s.a., 1H), 9,28 (s, 1H), 8,35 (d, <math>J=8,1</math> Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,27-1,75 (m, 10H), 1,23 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 97,7%; tR % 3,10 min. UPLC/EM: (EM+) 483,5, (EM-) 481,5</p>
282		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,43 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,40-8,35 (quad, <math>J=5,3</math> Hz, 1H), 8,02-7,99 (d, <math>J=8,4</math> Hz, 2H), 7,56-7,54 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,23-4,22 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 97,3%; tR % 2,80 min. UPLC/EM: (EM+) 405,3, (EM-) 403,2</p>
283		<p>polvo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,43 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,40-8,36 (quad, <math>J=5,3</math> Hz, 1H), 8,03-8,00 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 2H), 7,58-7,55 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,37-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,17 (s, 6H). HPLC (Max Plot) 97,9%; tR % 2,87 min. UPLC/EM: (EM+) 407,3, (EM-) 405,3</p>
284		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (DMSO) <math>\delta</math> 13,35 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,38-8,35 (d, <math>J=8,1</math> Hz, 1H), 8,02-8,00 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 2H), 7,62-7,60 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 1H), 7,57-7,54 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 95,6%; tR % 2,49 min. UPLC/EM: (EM+) 387,3, (EM-) 385,2</p>

285		<p>espuma beis amorfa, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,46 (s.a., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,38 (dd, <math>J= 8,9, 5,3</math> Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,41 (dd, <math>J= 9,6, 2,1</math> Hz, 1H), 7,15 (td, <math>J= 9,3, 2,2</math> Hz, 1H), 4,66 (d, <math>J= 6,4</math> Hz, 2H), 4,29 (d, <math>J= 6,4</math> Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,46-2,30 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,60-1,29 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,5%; tR % 2,68 min. UPLC/EM: (EM+) 419,5, (EM-) 417,5</p>
286		<p>polvo marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,39 (s.a., 1H), 9,44 (s, 1H), 8,38 (d, <math>J= 8,1</math> Hz, 1H), 8,29-8,15 (m, 3H), 8,15-8,01 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 4H), 3,61-3,52 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 99,2%; tR % 2,96 min. UPLC/EM: (EM+) 120,0, (EM-) 422,3</p>
287		<p>espuma beis amorfa, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,18 (s.a., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,22 (d, <math>J= 8,3</math> Hz, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (dd, <math>J= 8,4, 1,0</math> Hz, 1H), 4,66 (d, <math>J= 6,4</math> Hz, 2H), 4,28 (d, <math>J= 6,4</math> Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,59-1,33 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 98,2%; tR % 2,76 min. UPLC/EM: (EM+) 415,5, (EM-) 413,5</p>
288		<p>sólido marrón, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,36 (s.a., 1H), 9,33 (s, 1H), 8,42-8,34 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09-7,99 (m, 3H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 4,97 (t, <math>J= 5,3</math> Hz, 1H), 4,18 (t, <math>J= 5,6</math> Hz, 2H), 3,79 (q, <math>J= 5,5</math> Hz, 2H). HPLC (Max Plot) 99,0%; tR % 3,08 min. UPLC/EM: (EM+) 126,2, (EM-) 370,5</p>

289		<p>sólido marrón, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,38 (s.a., 1H), 9,32 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 8,12-8,01 (m, 3H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 98,8%; tR % 3,52 min. UPLC/EM: (EM+) 356,4, (EM-) 354,5</p>
290		<p>polvo marrón, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,38 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,27-8,14 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,64 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,31-7,19 (m, 1H), 2,33 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 98,2%; tR % 2,69 min. UPLC/EM: (EM+) 353,4, (EM-) 351,4</p>
291		<p>polvo marrón, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,39 (s.a., 1H), 10,67 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,82-8,73 (m, 1H), 8,38 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,28-8,11 (m, 4H), 8,09-7,92 (m, 2H), 7,62 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 1H), 2,14 (s, 3H). HPLC (Max Plot) 98,2%; tR % 2,92 min. UPLC/EM: (EM+) 396,5, (EM-) 394,5</p>
292		<p>sólido blanco, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,49 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 5,88 (a, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 4,04-3,84 (m, 2H), 3,77-3,15 (m, 10H). HPLC (Max Plot) 91,6%; tR % 1,73 min. UPLC/EM: (EM+) 460,4, (EM-) 458,3</p>
293		<p>sólido marrón, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,18 (s.a., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,22 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,08 (dd, J= 8,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,54 (d, J= 11,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (dd, J= 11,0 Hz, 1,8 Hz, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 94,9%; tR % 2,78 min. UPLC/EM: (EM+) 401,3, (EM-) 399,3</p>

294		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,40 (s.a., 1H), 9,35 (s, 1H), 9,08 (s.a., 1H), 8,85 (s.a., 1H), 8,45-8,33 (m, 2H), 8,13-8,02 (m, 3H), 7,88 (d, <math>J=8,7</math> Hz, 2H), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 3,51-3,32 (m, 2H), 3,23-2,99 (m, 2H), 2,36-2,06 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 96,6%; tR % 2,79 min. UPLC/EM: (EM+) 411,4, (EM-) 409,6</p>
295		<p>sólido blanco, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,33 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,34-8,23 (m, 2H), 8,15 (d, <math>J=8,7</math> Hz, 2H), 7,69 (d, <math>J=8,7</math> Hz, 2H), 7,56 (d, <math>J=8,6</math> Hz, 1H), 7,47 (dd, <math>J=8,6, 1,4</math> Hz, 1H), 7,10 (t, <math>J=7,7</math> Hz, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 6,67-6,56 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,76-3,11 (m, 10H), 2,54 (s, 1H). HPLC (Max Plot) 96,6%; tR % 2,26 min. UPLC/EM: (EM+) 510,5, (EM-) 508,6</p>
296		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,88 (s.a., 1H), 9,48 (s, 1H), 8,64-8,56 (m, 1H), 8,21-8,12 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,57 (d, <math>J=8,5</math> Hz, 1H), 3,90-3,40 (m, 8H). HPLC (Max Plot) 97,8%; tR % 3,85 min. UPLC/EM: (EM+) 443,4, (EM-) 441,5</p>
297		<p>polvo beis, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,85 (s.a., 1H), 9,38 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,08-7,97 (m, 3H), 7,61-7,52 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,45-2,37 (m, 4H). HPLC (Max Plot) 92,2%; tR % 3,19 min. UPLC/EM: (EM+) 429,4, (EM-) 427,5</p>
298		<p>espuma beis amorfa, <math>^1\text{H-RMN}</math> (300 MHz, DMSO) <math>\delta</math> 13,17 (s.a., 1H), 9,24 (s, 1H), 8,22 (d, <math>J=8,2</math> Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 3H), 2,73-2,54 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,91-1,62 (m, 6H), 1,57-1,40 (m, 2H). HPLC (Max Plot) 97,4%; tR % 2,97 min. UPLC/EM: (EM+) 443,5, (EM-) 441,6</p>

299		espuma amorfa blanca, <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,91 (s.a., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,77 (s.a., 1H), 8,64-8,51 (m, 1H), 8,10-7,97 (m, 3H), 7,62-7,44 (m, 3H), 3,69-3,17 (m, 1H), 3,14-2,86 (m, 4H), 2,10-1,79 (m, 4H). <sup>1</sup> H-RMN (DMSO) δ. <sup>1</sup> H-RMN (DMSO) δ. HPLC (Max Plot) 97,2%; tR % 3,34 min. HPLC (Max Plot) 97,4%; tR % 3,36 min. UPLC/EM: (EM+) 413,5, (EM-) 411,5
-----	---	---

### Ejemplo 300: Ensayos *in vitro*

#### Ensayos enzimáticos de IRAK1:

IRAK1 es una enzima recombinante purificada humana (His-TEV-IRAK1 (194-712)).

En este ensayo, IRAK-1 hidroliza ATP y se autofosforila.

#### 5 Formato de consumo de ATP:

Se hace la medición de la inhibición de IRAK-1 en un formato de 384 pocillos basándose en un ensayo de luminiscencia (reactivo de detección de ATP PKLight® Lonza: con sede en Basilea CH LT07-501). Este ensayo PKLight® se basa en la medición de la bioluminiscencia del ATP que queda en los pocillos tras la actividad cinasa y la actividad luciferasa que genera luz a partir de ATP y luciferina.

- 10 Se incuban His-TEV-IRAK-1 (30 ng/pocillo), ATP (1,5 μM) y compuestos en DMSO (intervalo de concentraciones desde 20 μM hasta 1 nM) o controles (DMSO al 2%) durante 2 horas a 30°C en tampón de ensayo: Hepes 50 mM pH 7,0, BSA libre de ácido graso al 0,1%, ditioneitol DTT 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 0,5 mM, Triton-X-100 al 0,01%.

- 15 Se para la reacción de cinasa por adición de mezcla de reactivo de detección de ATP PKLight® según las instrucciones del proveedor. Entonces se mide la señal de luminiscencia tras 1 hora de tiempo de incubación con un luminómetro (lector BMG Pherastar o equivalente).

Formato de Flashplate:

Se realiza la medición de inhibición de IRAK-1 en una Flashplate de 384 pocillos recubierto con estreptavidina (PerkinElmer #SMP410A).

- 20 Se incuban His-TEV-IRAK-1 (15 ng/pocillo), ATP (1 μM, [<sup>33</sup>P]ATP 0,25 μCi/pocillo) y compuestos en DMSO (intervalo de concentraciones desde 20 μM hasta 1 nM) o controles (DMSO al 2%) durante 3 horas a 30°C en tampón de ensayo: Hepes 50 mM pH 7,0, BSA libre de ácido graso al 0,1%, ditioneitol DTT 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 0,5 mM, Triton-X-100 al 0,01%. Se para la reacción de cinasa por adición de EDTA. Se desecha el sobrenadante, se lavan las placas tres veces con NaCl 150 mM y entonces se mide la radioactividad en un lector Microbeta Trilux.

#### 25 Ensayo enzimático de IRAK4

IRAK4 es una enzima recombinante purificada humana (His-TEV-IRAK1 (194-712)).

IRAK4 hidroliza ATP, se autofosforila y fosforila un sustrato peptídico genérico de serina/treonina (STK: 61ST1BLC de CisBio International con sede en Bagnols/Cèze FR).

Formato de consumo de ATP:

- 30 Se hace la medición de la inhibición de IRAK-4 en un formato de 384 pocillos basándose en un ensayo de luminiscencia (reactivo de detección de ATP PKLight® Lonza: con sede en Basilea CH LT07-501). Este ensayo PKLight® se basa en la medición de la bioluminiscencia del ATP que queda en los pocillos tras la actividad cinasa y la actividad luciferasa que genera luz a partir de ATP y luciferina.

Se incuban His-TEV-IRAK4 (8 ng/pocillo), ATP (2 μM), péptido STK1-biotin (300 nM) y compuestos en DMSO

(intervalo de concentraciones desde 20  $\mu$ M hasta 1 nM) o controles (DMSO al 2%) durante 2 horas a 30°C en tampón de ensayo: Hepes 50 mM pH 7,0, BSA libre de ácido graso al 0,1%, ditiotretitol DTT 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 0,5 mM, Tween-20 al 0,01%, MgCl<sub>2</sub> 5 mM.

- 5 Se para la reacción de cinasa por adición de mezcla de reactivo de detección de ATP PKLight® según las instrucciones del proveedor. Entonces se mide la señal de luminiscencia tras 1 hora de tiempo de incubación con un luminómetro (lector BMG Pherastar o equivalente).

Formato de Flashplate:

- 10 Se realiza la medición de inhibición de IRAK-4 en una Flashplate de 384 pocillos recubierto con estreptavidina (PerkinElmer #SMP410A). Se incuban His-TEV-IRAK4 (20 ng/pocillo), ATP (2  $\mu$ M, [<sup>33</sup>P]ATP 0,25  $\mu$ Ci/pocillo), péptido STK1-biotin (300 nM) y compuestos en DMSO (intervalo de concentraciones desde 20  $\mu$ M hasta 1 nM) o controles (DMSO al 2%) durante 3 horas a 30°C en tampón de ensayo: Hepes 50 mM pH 7,0, BSA libre de ácido graso al 0,1%, ditiotretitol DTT 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 0,5 mM, Tween-20 al 0,01%, MgCl<sub>2</sub> 5 mM.

Se para la reacción de cinasa por adición de EDTA. Se desecha el sobrenadante, se lavan las placas tres veces con NaCl 150 mM y entonces se mide la radioactividad en un lector Microbeta Trilux.

- 15 Ensayo funcional de secreción de IL8 de IRAK:

Las células THP1 son monocitos humanos derivados de la leucemia monocítica aguda. El receptor IL1 $\beta$  expresado en la superficie de membrana de las células THP1 indujo la liberación de IL8. Las IRAK son cinasas que realizan la señalización posterior de TLR y receptores de IL-1, TNF, IL-18 y IL-33.

En las células, IRAK4 es anterior a IRAK1.

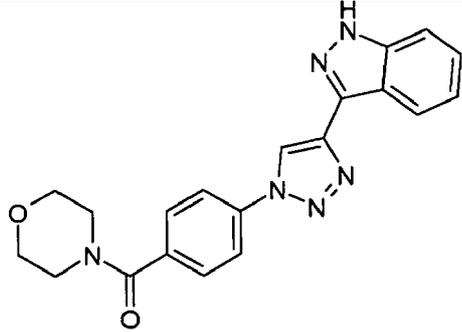
- 20 El kit para IL8 humano, proporcionado por CysBio International con sede en Bagnols/Cèze FR, permite la determinación cuantitativa de IL-8 en sobrenadantes de cultivo de células.

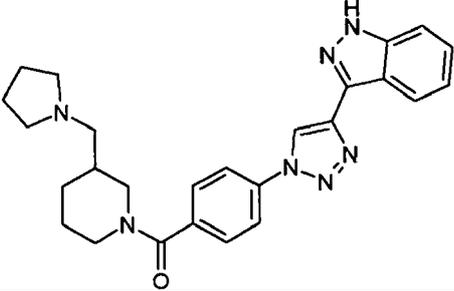
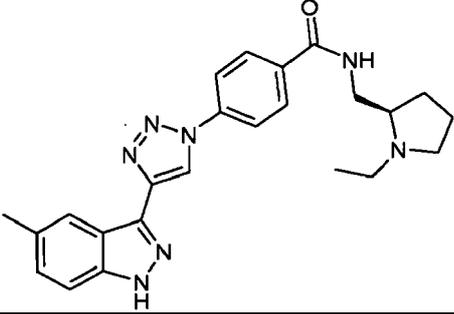
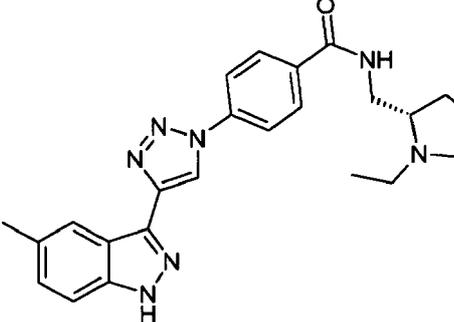
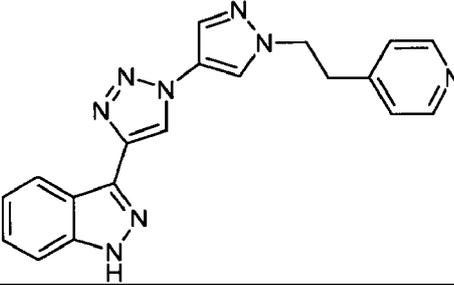
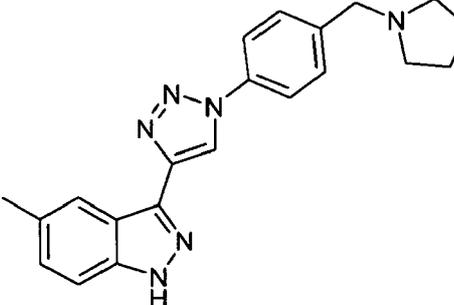
- 25 Los anticuerpos de IL8 anticitocina se marcan respectivamente con criptato de europio y XL665. Al unirse a moléculas IL-8, los dos anticuerpos se acercan, permitiendo que se produzca FRET (transferencia de energía de resonancia por fluorescencia). Esta FRET aumenta de manera proporcional con respecto a las concentraciones de IL-8 y se convierten en cantidades de pg de IL8.

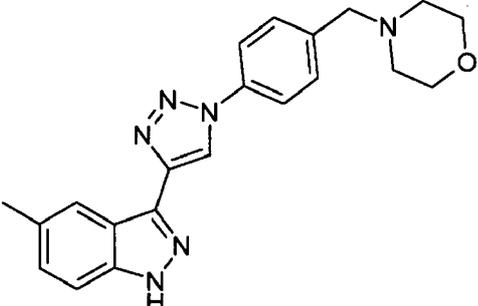
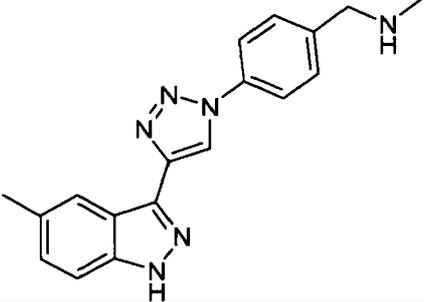
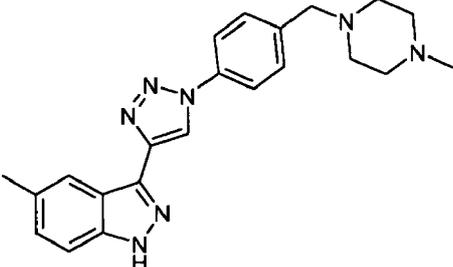
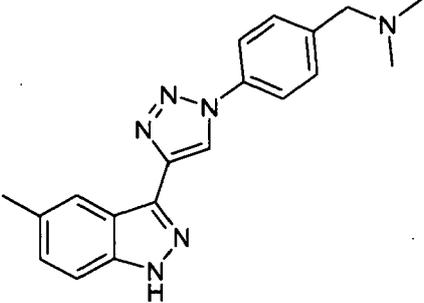
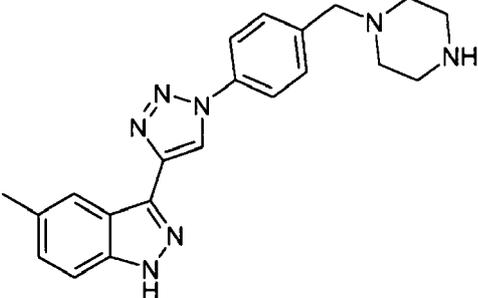
- 30 Se siembran células THP-1 el día 1 en una placa de 384 pocillos con RPMI 1640 a una densidad de 30.000 células/pocillo. Se añaden los compuestos 4x/DMSO al 2% (intervalo de concentraciones de 20  $\mu$ M hasta 1 nM) e IL1 $\beta$  4x a 100 ng/ml final a las células durante la noche a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%. Se realiza la medición de la secreción de IL-8 mezclando en el día 2 sobrenadante con 10  $\mu$ l de una disolución de mezcla de criptato de europio y XL665 (v:v) tal como describe el proveedor.

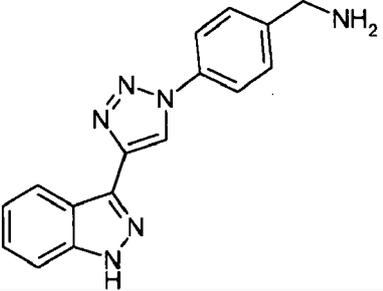
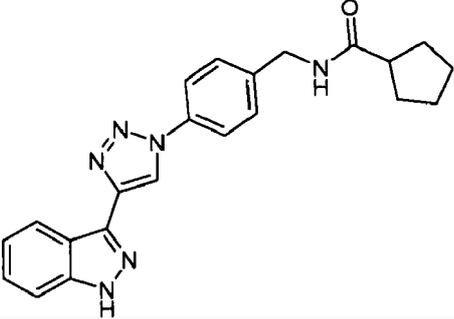
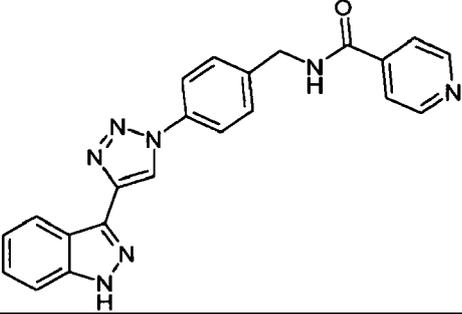
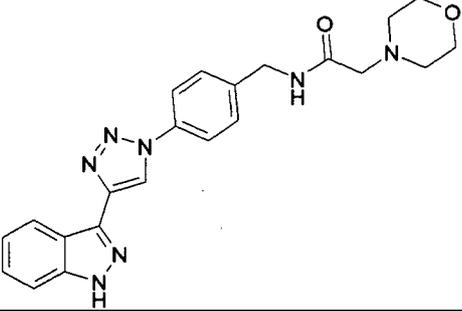
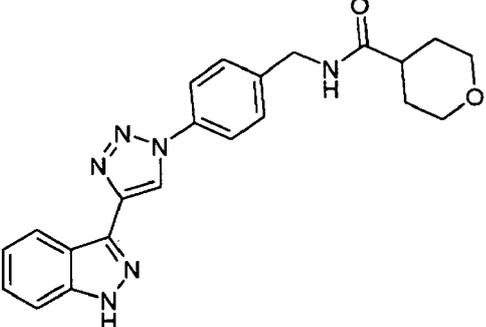
Se mide la señal de HTRF (fluorescencia homogénea resuelto en el tiempo) tras 3 horas de tiempo de incubación a 30°C con un lector BMG Pherastar o equivalente.

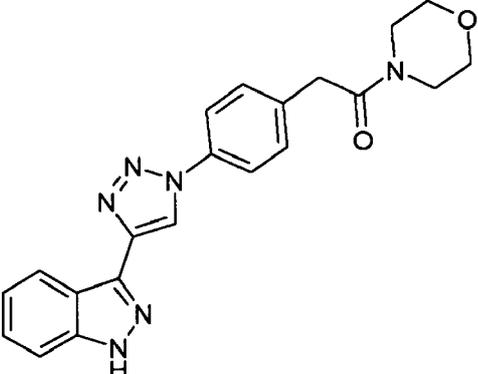
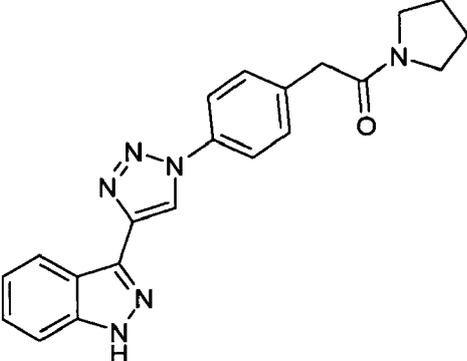
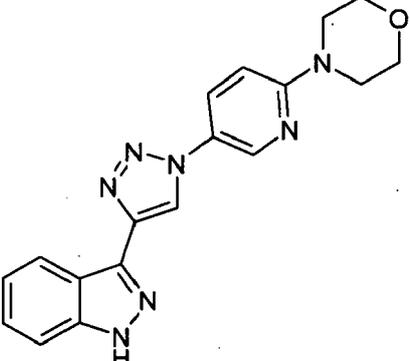
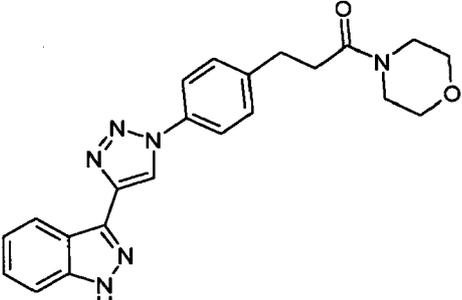
Se resumen los resultados en la tabla 2 a continuación:

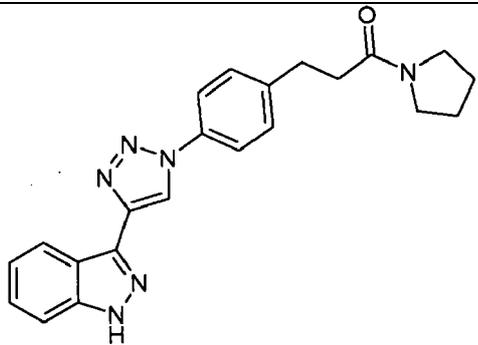
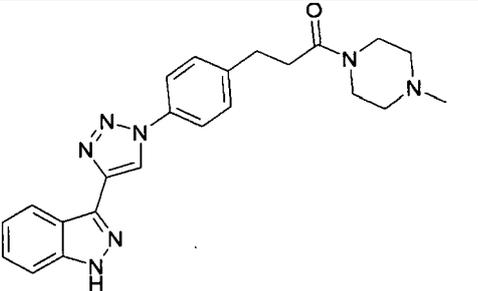
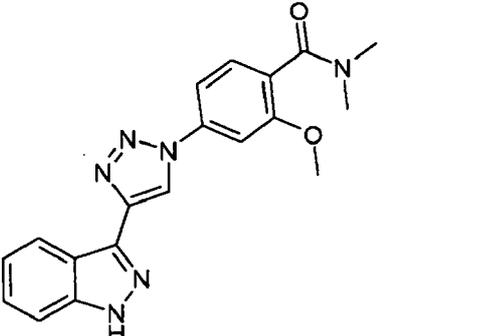
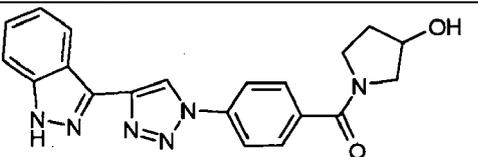
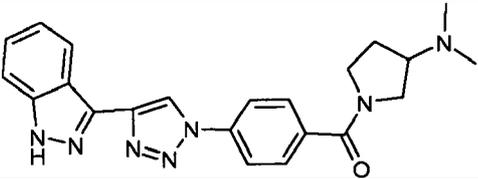
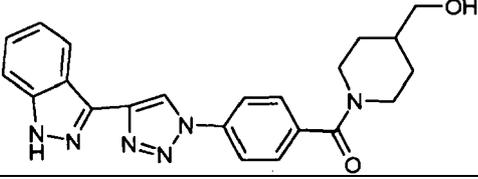
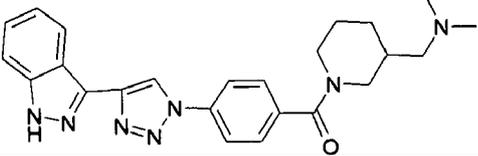
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL- $\beta$
1		**	**

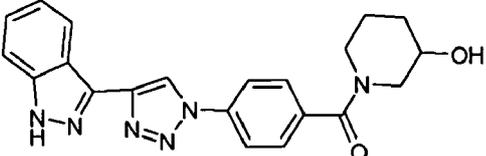
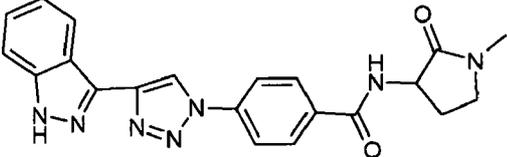
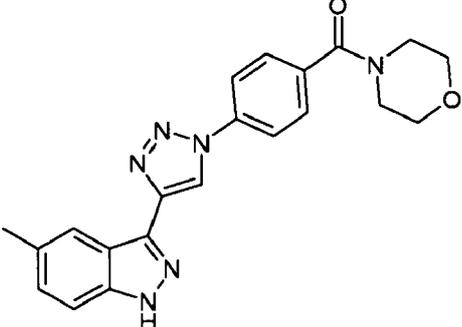
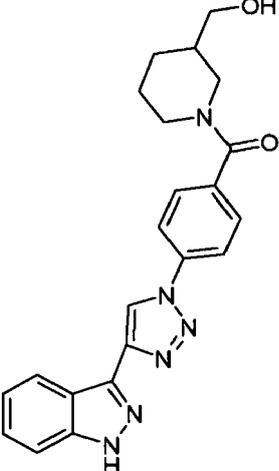
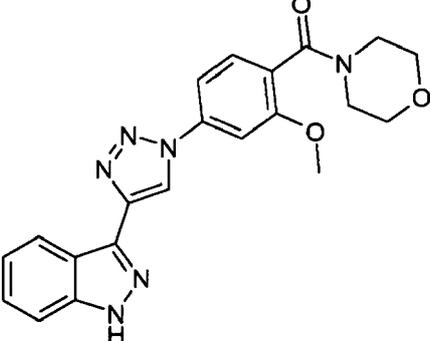
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
2		***	***
3		**	**
4		**	**
5		**	**
6		**	**

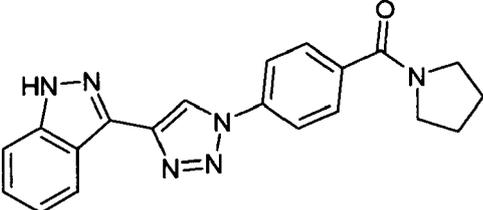
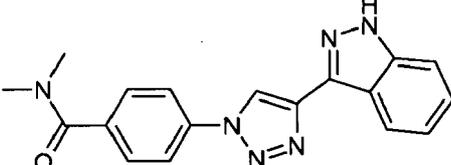
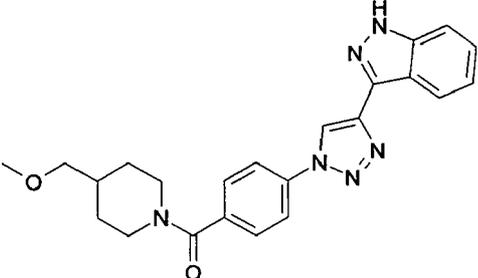
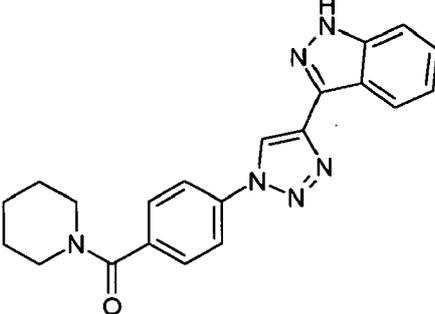
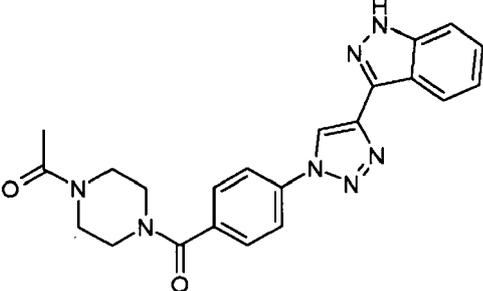
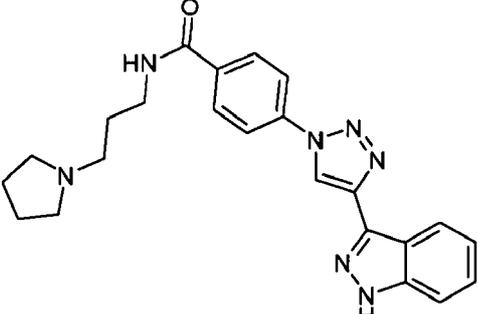
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
7		**	**
8		**	**
9		*	**
10		**	**
11		**	**

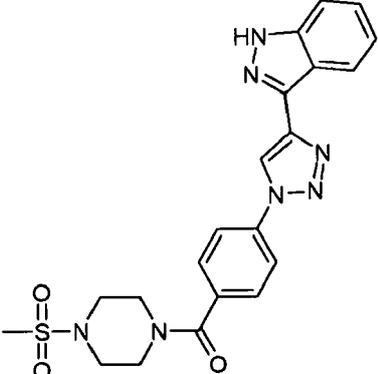
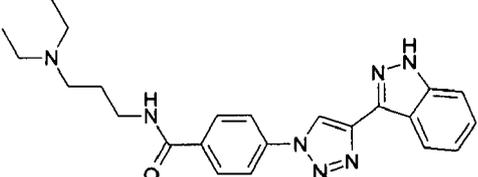
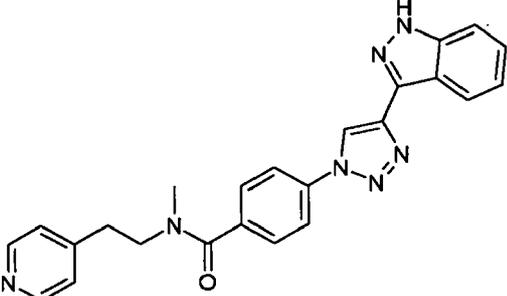
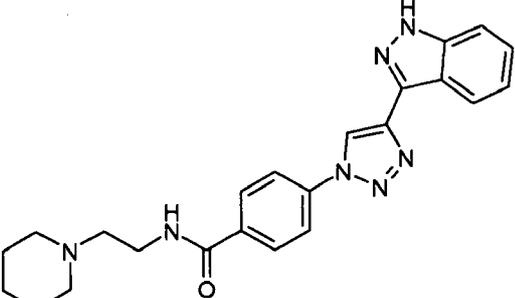
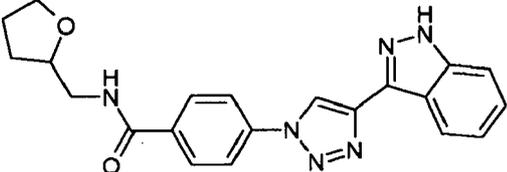
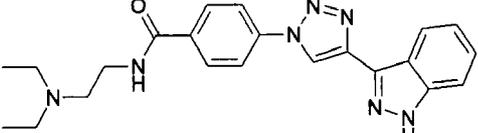
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
12		*	nd
13		*	nd
15		*	**
16		*	nd
17		*	nd

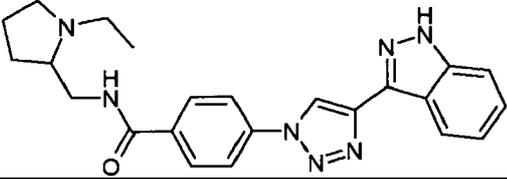
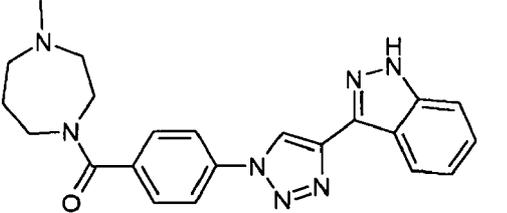
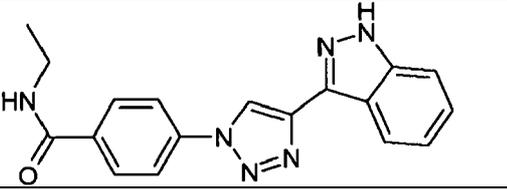
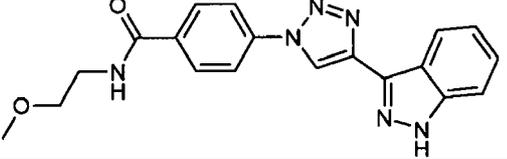
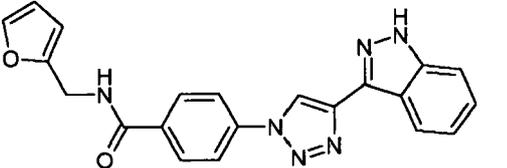
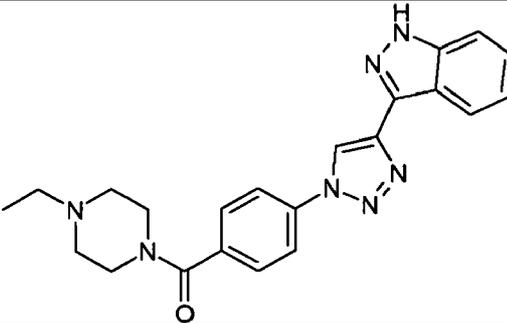
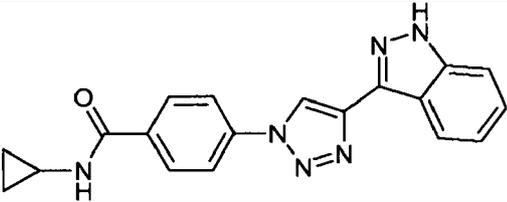
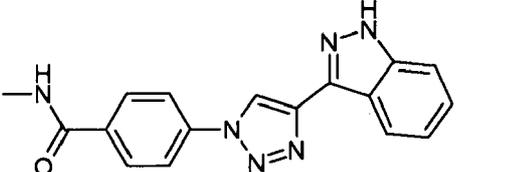
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
18		**	nd
19		**	**
20		*	nd
22		*	**

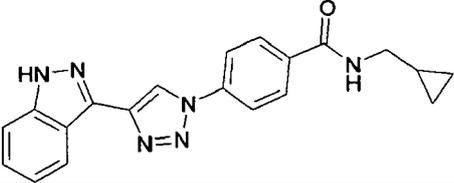
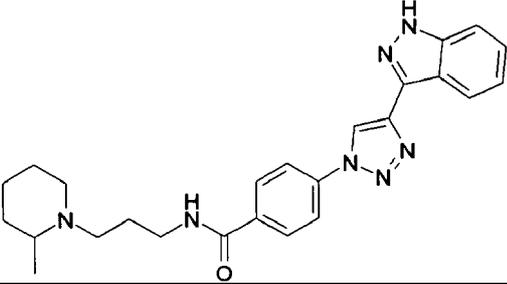
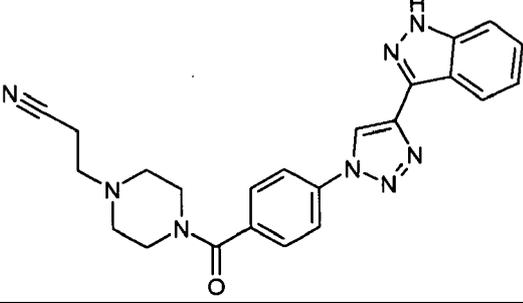
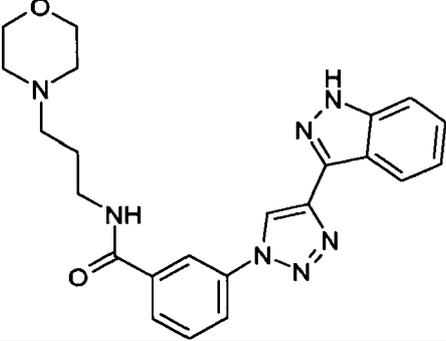
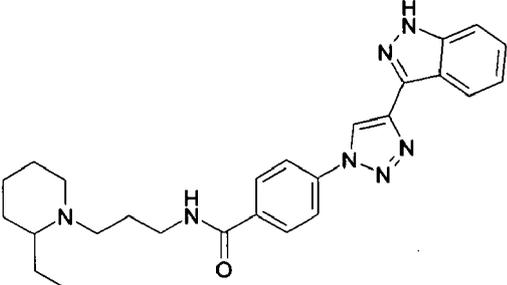
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
23		*	**
24		*	nd
25		**	**
26		**	**
27		**	**
28		**	**
29		**	**

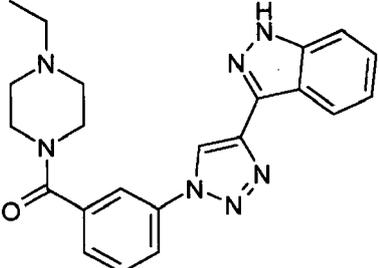
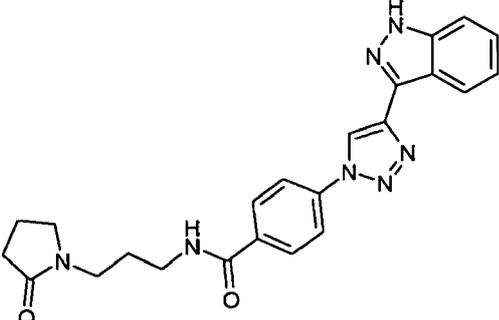
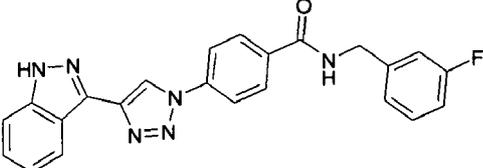
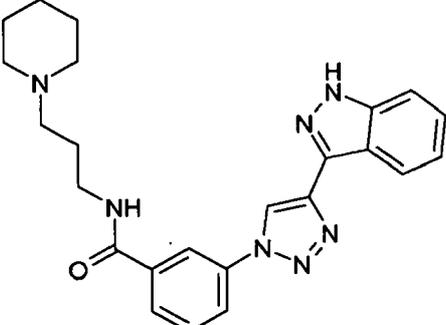
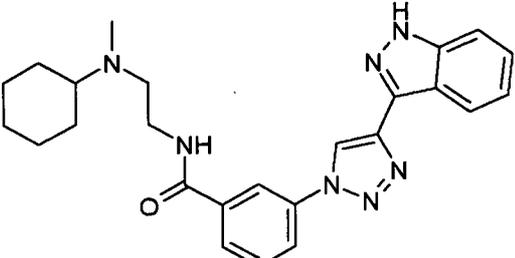
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
30		**	**
31		**	**
32		**	**
33		***	**
34		*	**

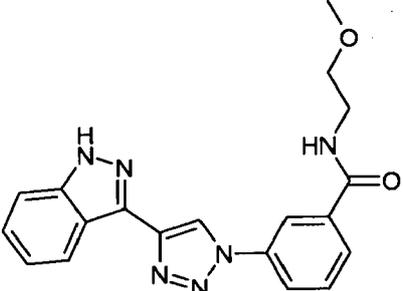
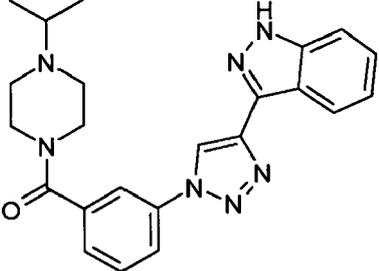
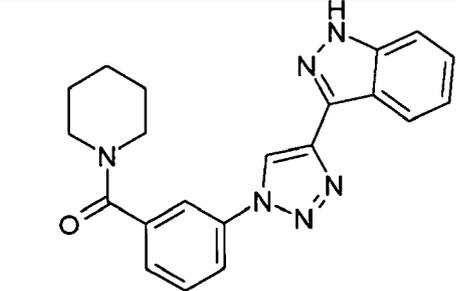
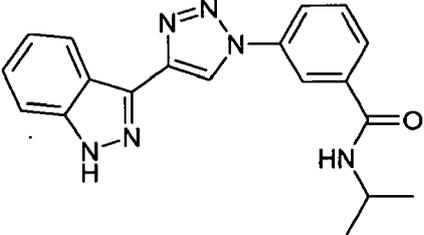
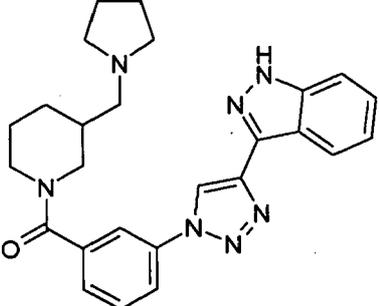
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
35		***	**
36		**	**
37		**	**
38		*	**
39		**	**
40		**	**

Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
41		**	nd
42		**	**
43		**	**
44		**	**
45		**	nd
46		**	nd

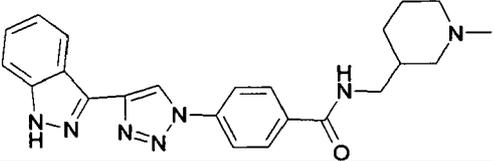
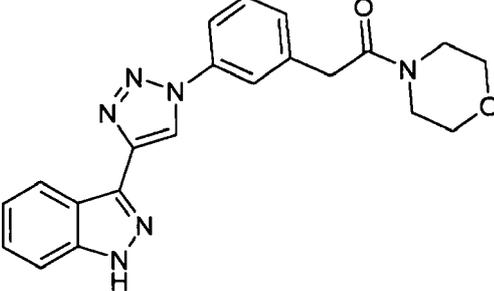
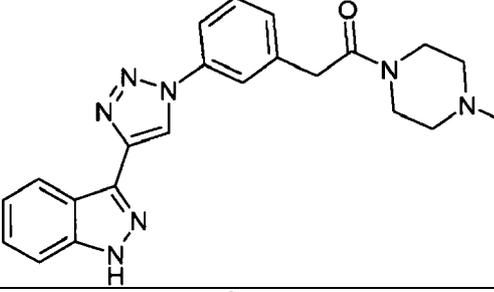
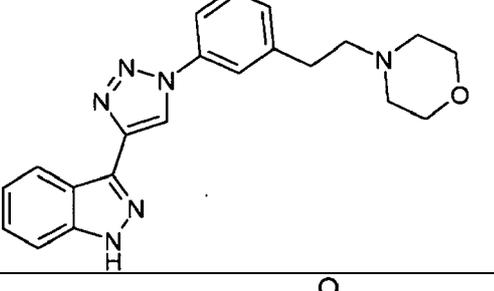
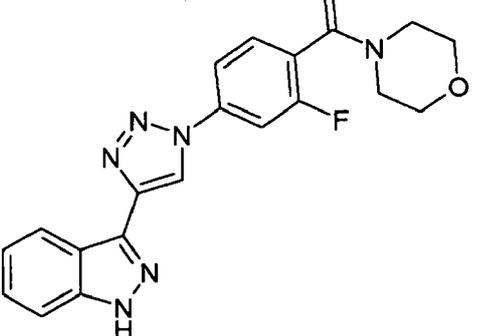
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
47		**	nd
48		**	**
49		**	**
50		**	**
51		**	*
52		**	**
53		**	**
54		**	**

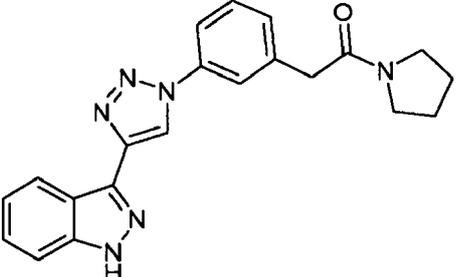
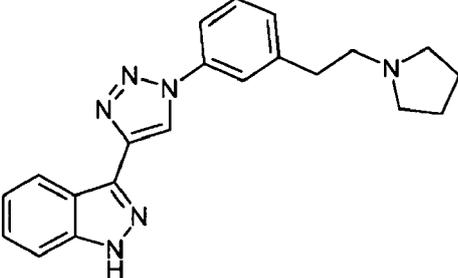
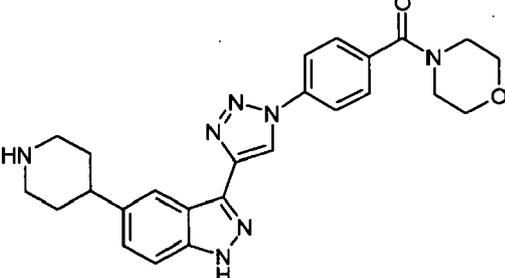
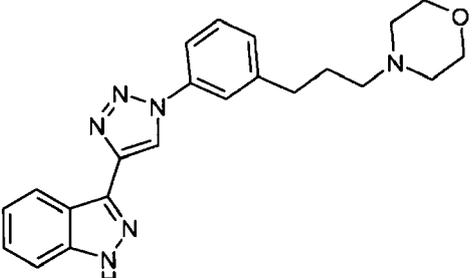
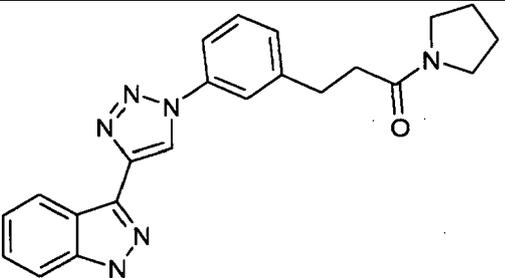
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
55		**	**
56		**	nd
57		**	nd
58		**	nd
59		**	nd

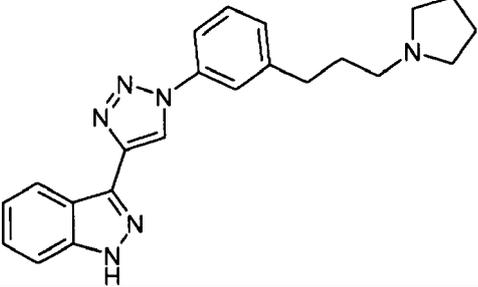
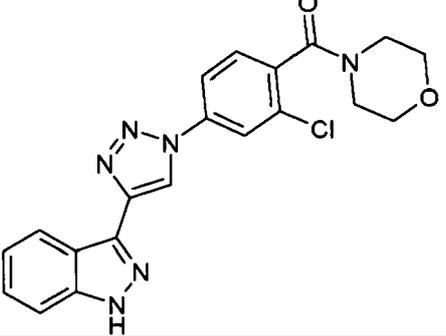
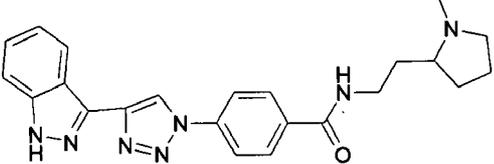
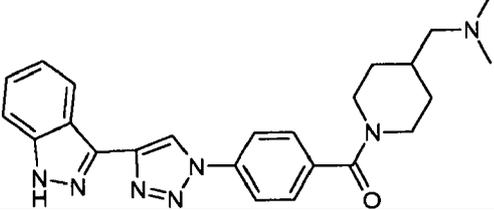
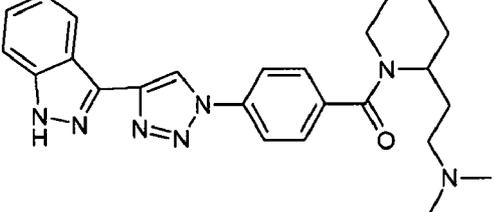
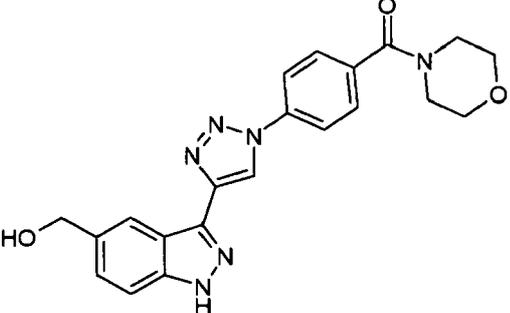
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
60		*	*
61		*	nd
62		*	nd
63		*	nd
64		*	nd

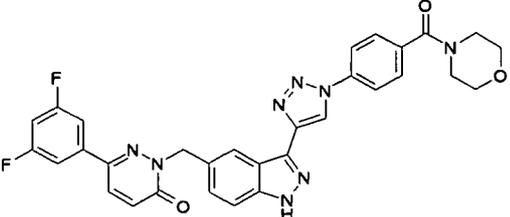
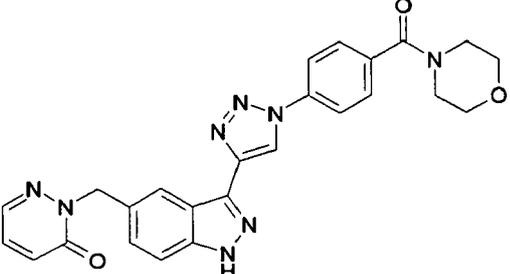
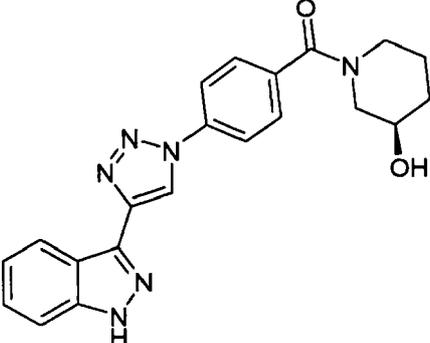
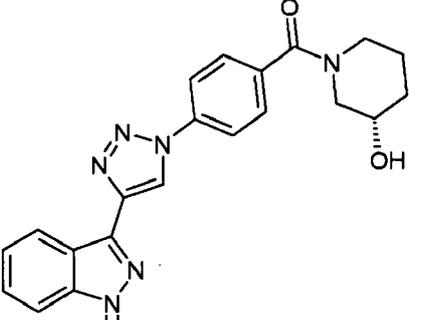
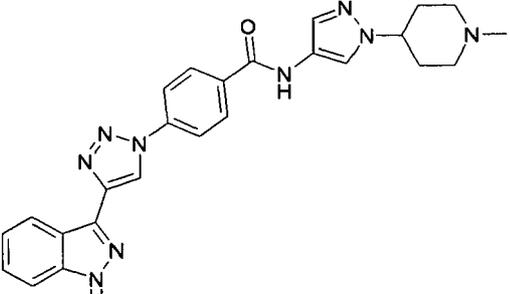
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
65		*	nd
66		*	nd
67		*	nd
68		*	nd
69		*	nd

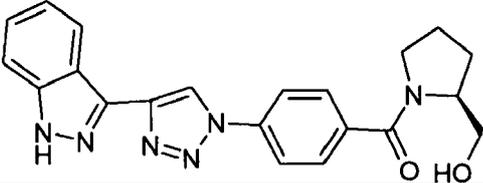
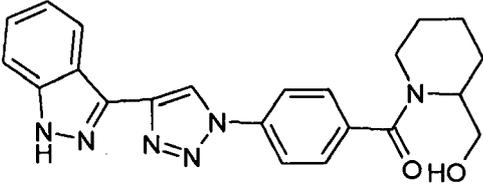
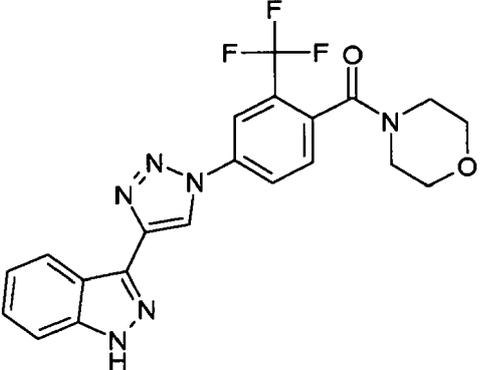
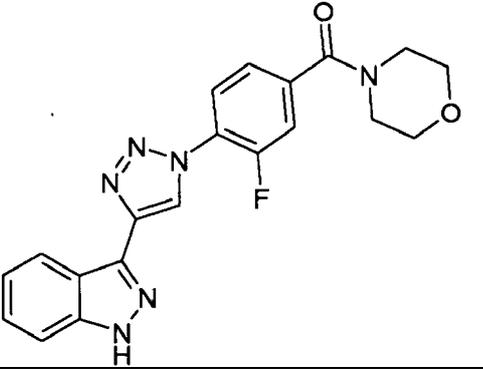
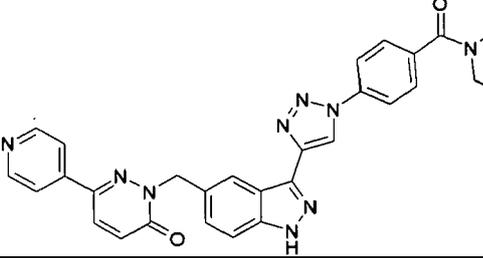
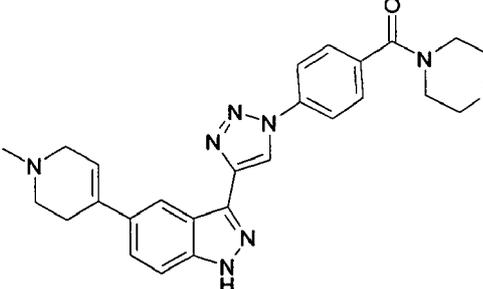
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
70		**	nd
71		**	**
72		**	***
73		**	***
74		**	**
75		**	**
76		***	***

Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
77		**	**
78		*	nd
79		*	*
80		*	*
81		**	**

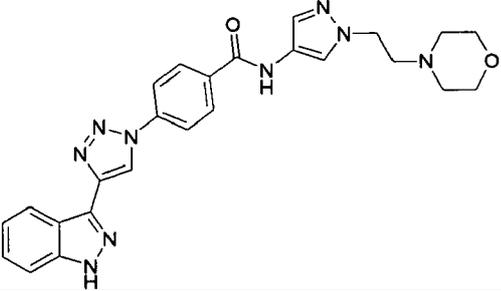
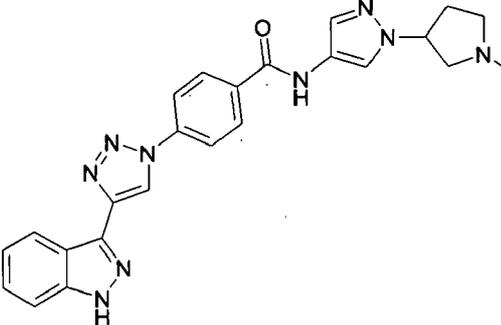
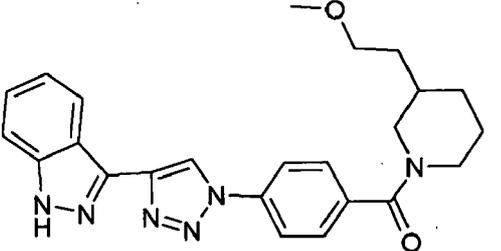
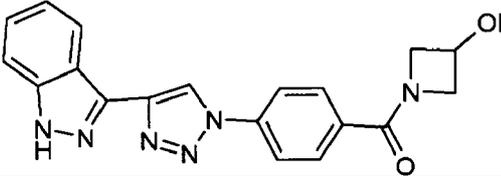
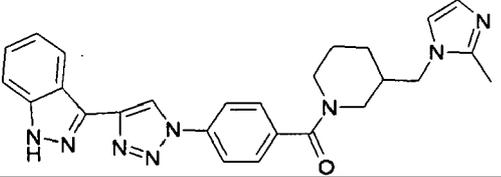
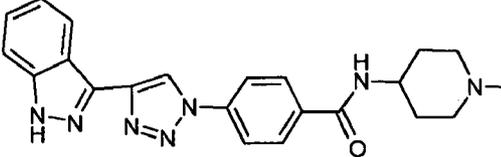
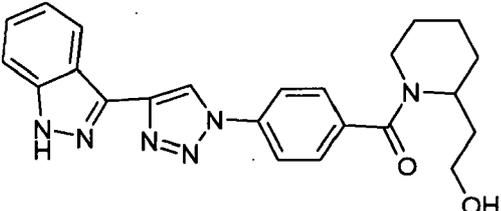
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
82		*	*
83		*	**
84		***	*
86		*	*
87		*	nd

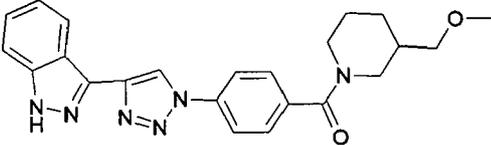
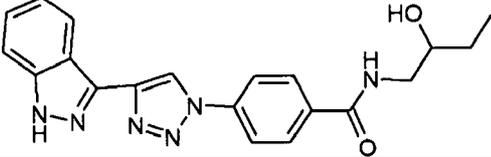
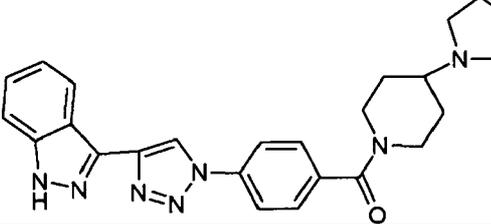
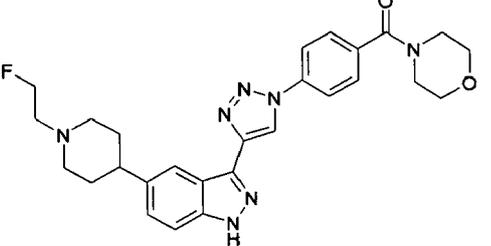
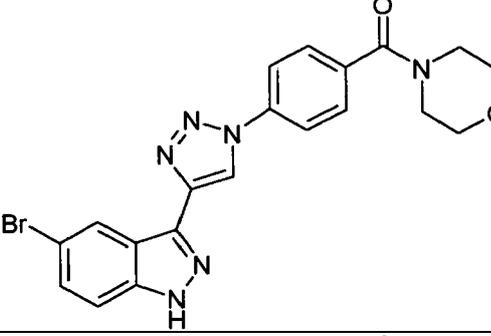
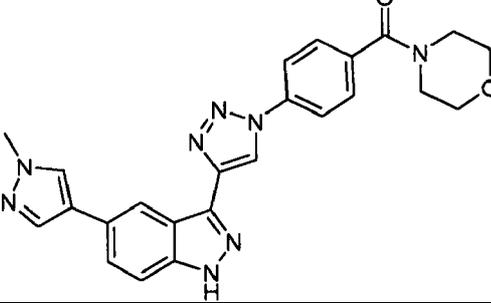
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
88		*	**
89		**	*
90		**	nd
91		**	**
92		**	**
93		**	*

Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
94		***	**
95		**	*
96		**	**
97		**	**
98		***	**

Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
99		**	**
100		**	**
101		**	*
102		*	nd
103		***	**
104		***	**

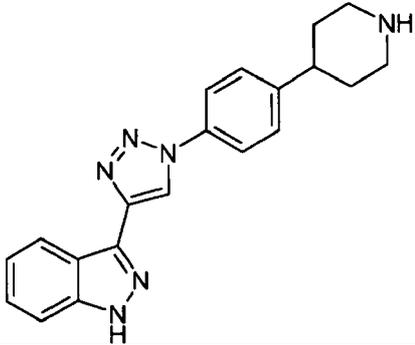
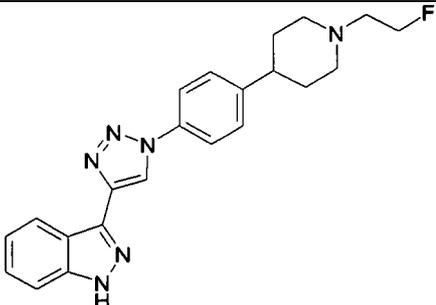
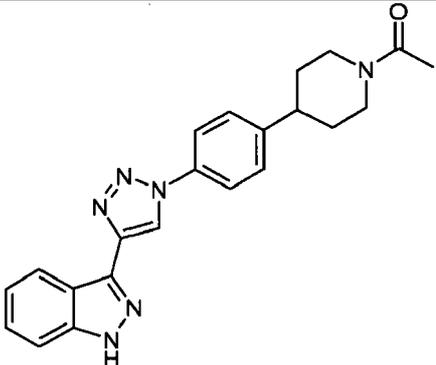
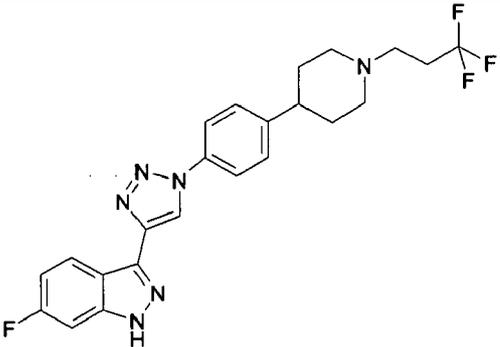
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
105		**	*
106		**	*
107		**	nd
108		***	**
109		**	**
110		**	*

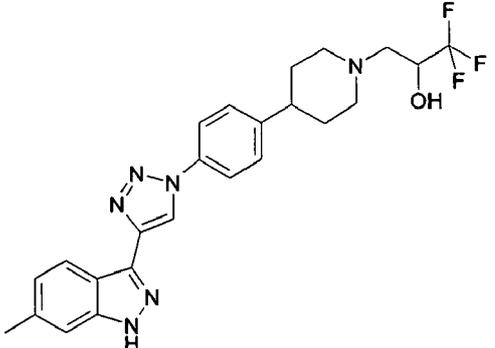
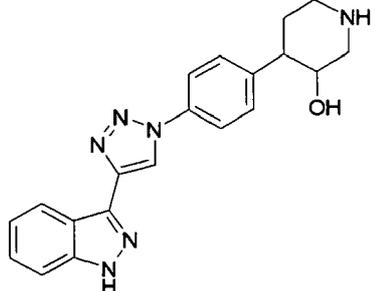
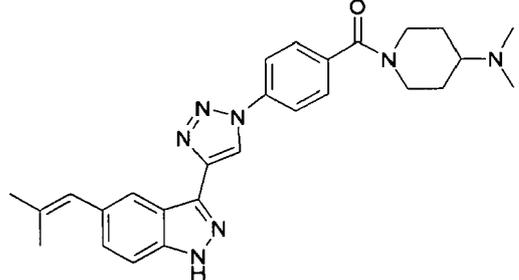
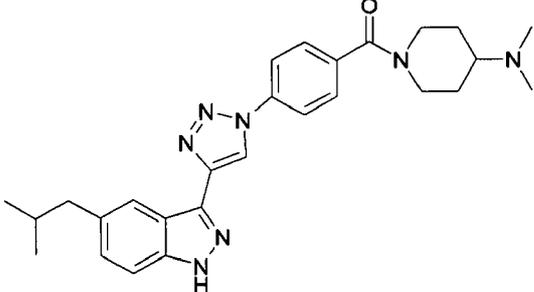
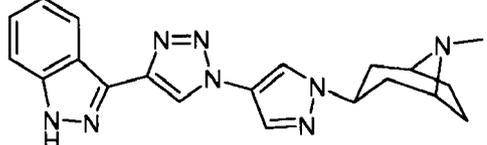
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
111		**	**
112		***	**
113		**	**
114		**	**
115		**	**
116		*	nd
117		**	**

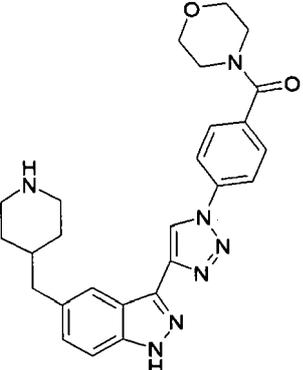
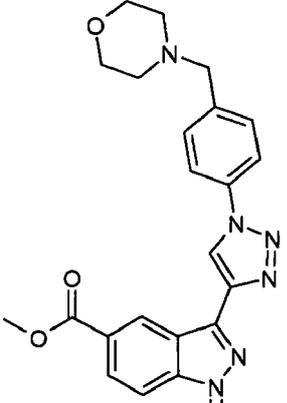
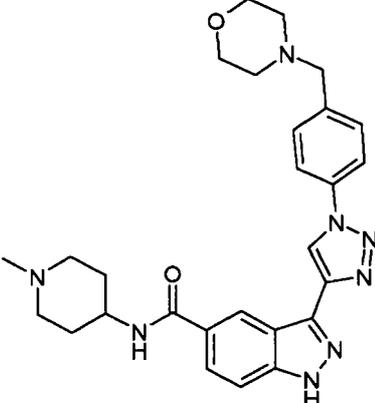
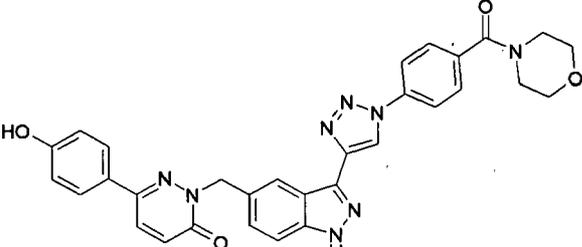
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
118		**	**
119		**	nd
120		**	**
121		***	**
122		**	nd
123		***	***

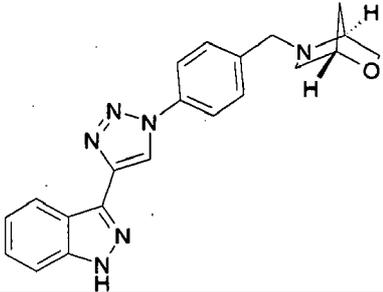
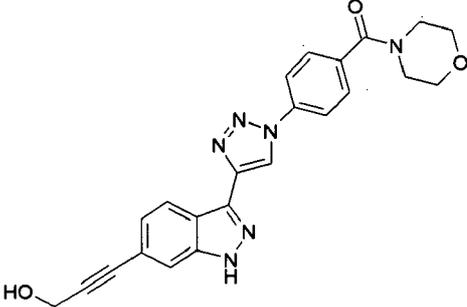
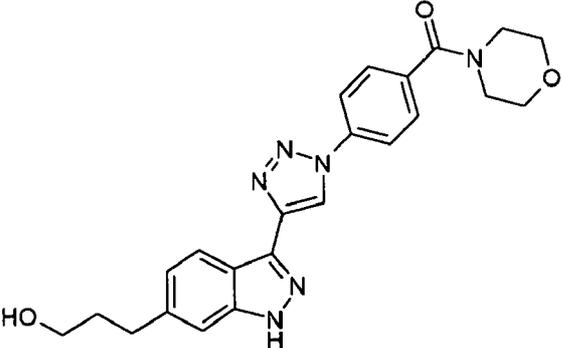
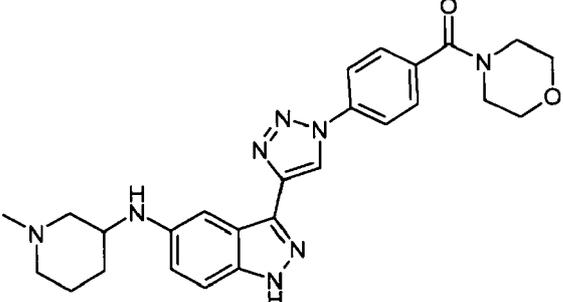
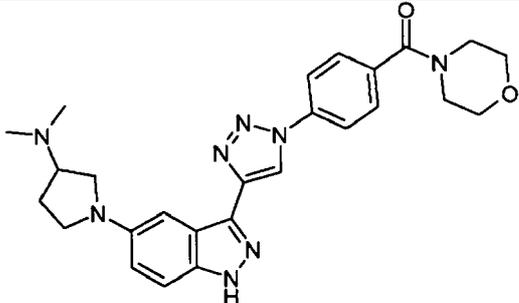
Ej.	compuestos	CI50, fosforilación IRAK1/4 humana	CI50, secreción Liberación de IL8 inducida por THP- 1/IL-β
124		***	**
125		***	**
126		***	**
127		***	**
128		**	*
129		**	*

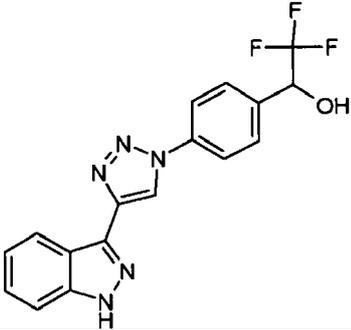
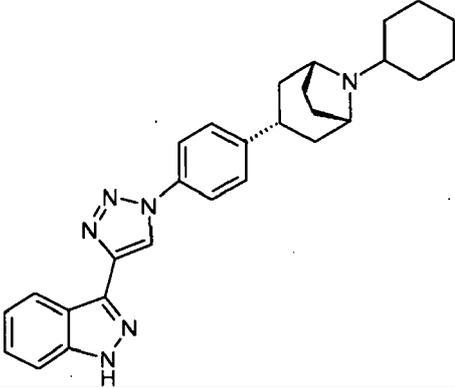
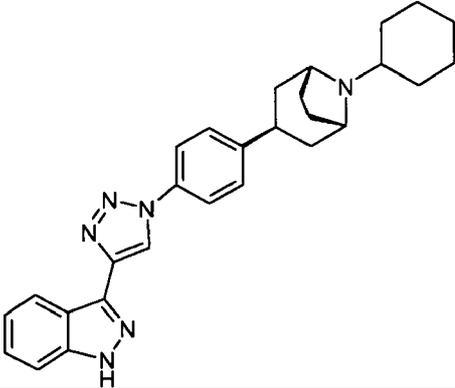
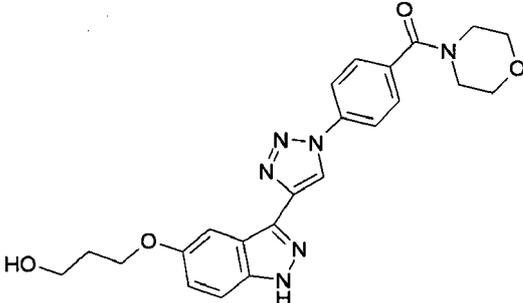
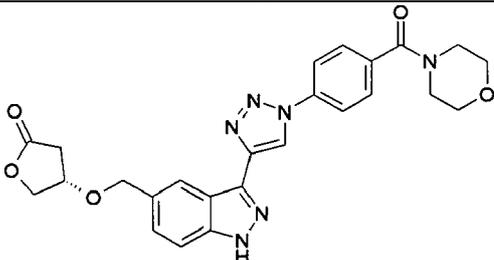
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana

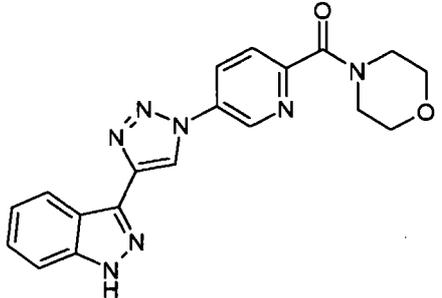
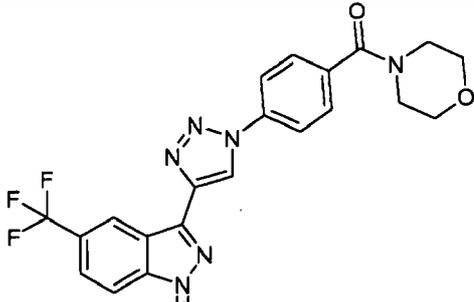
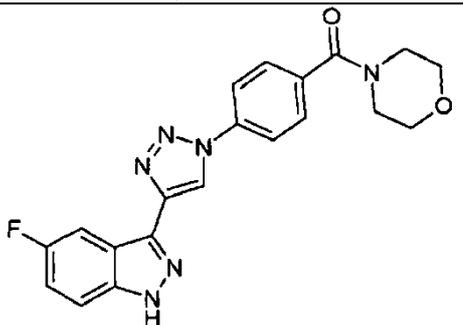
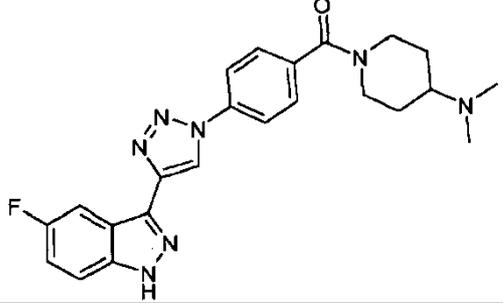
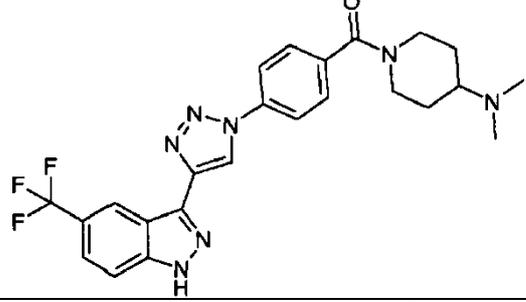
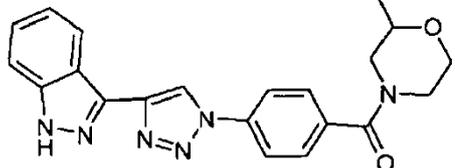
Ej.	Compuestos	Cl50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
131		**
132		**
133		**
134		**
135		**

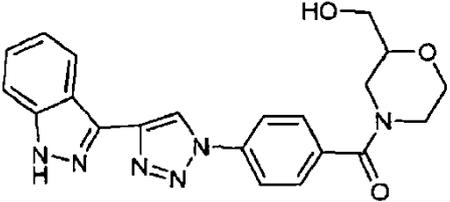
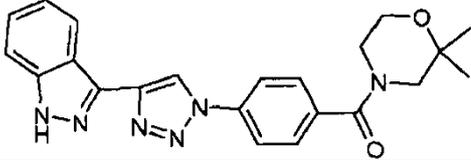
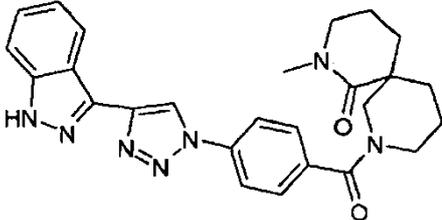
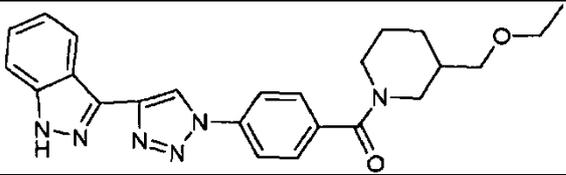
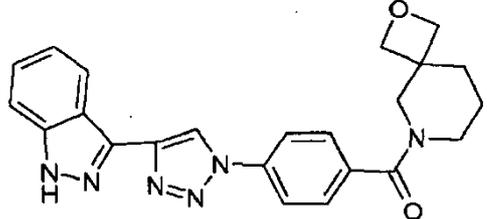
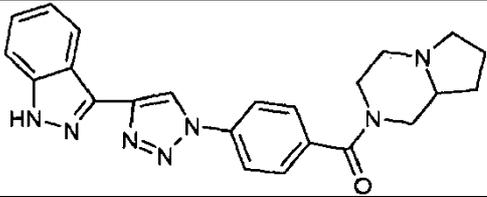
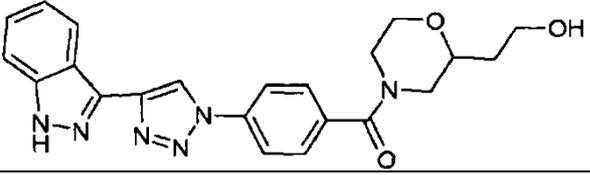
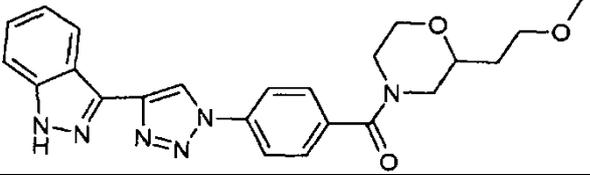
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación IRAK 1/4 humana
136		***
137		**
138		**
139		**
140		***

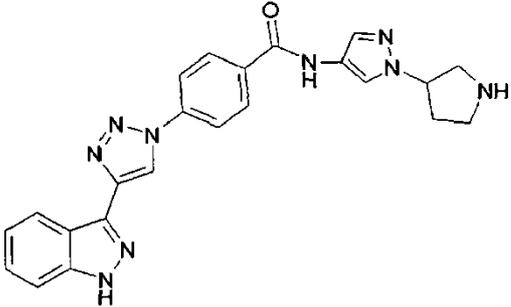
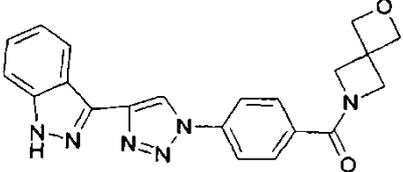
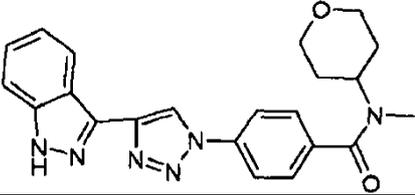
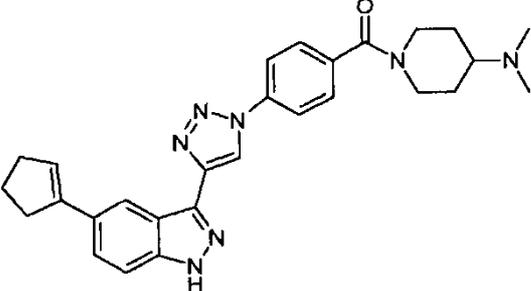
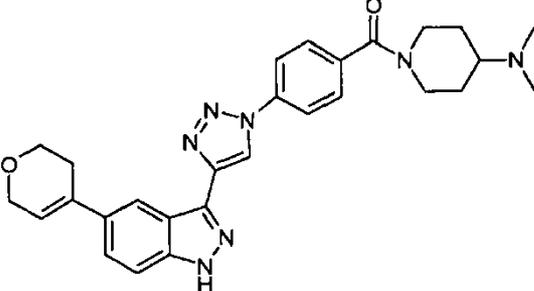
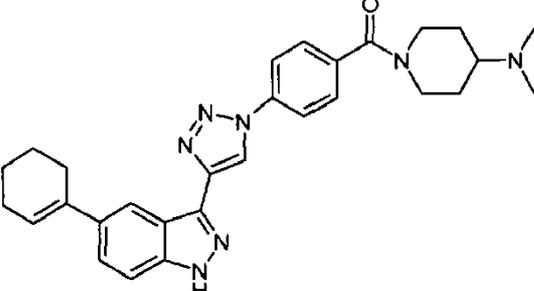
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación IRAK 1/4 humana
141		***
142		**
143		**
144		***

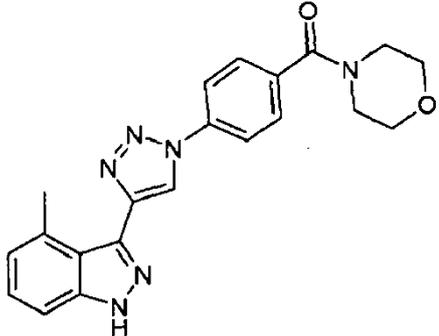
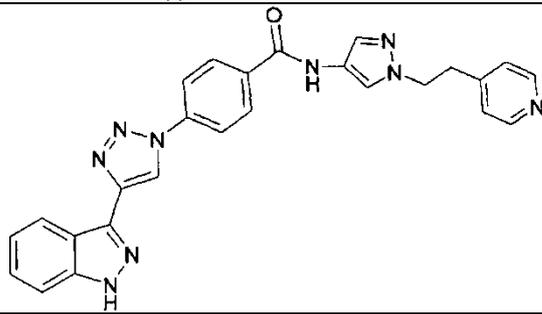
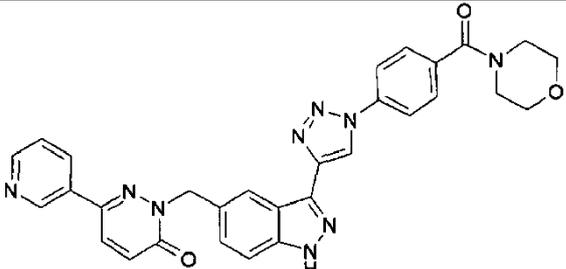
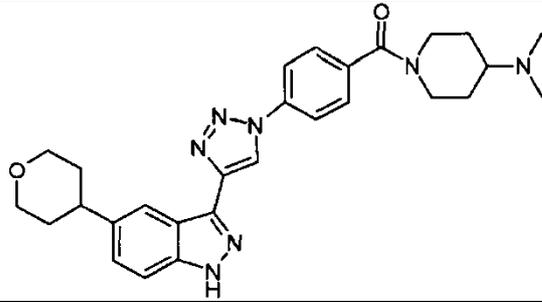
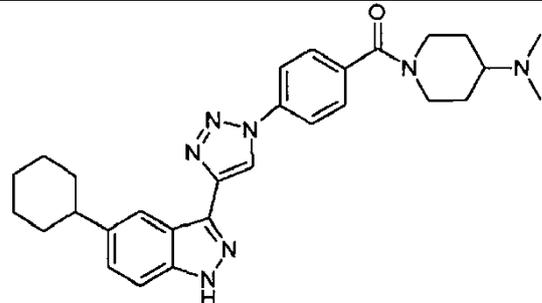
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
145		**
146		**
147		**
148		***
149		***

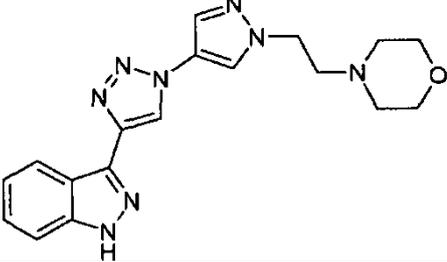
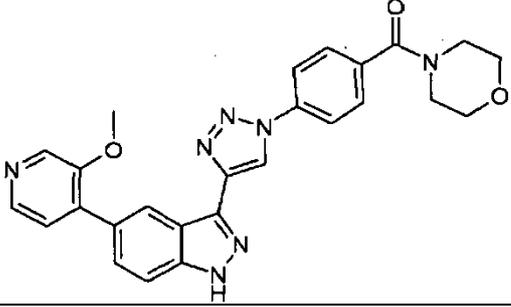
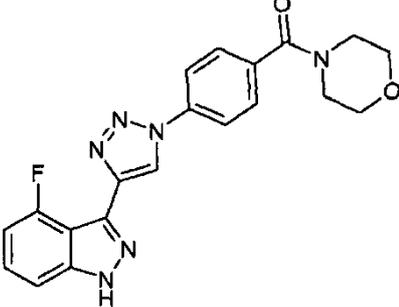
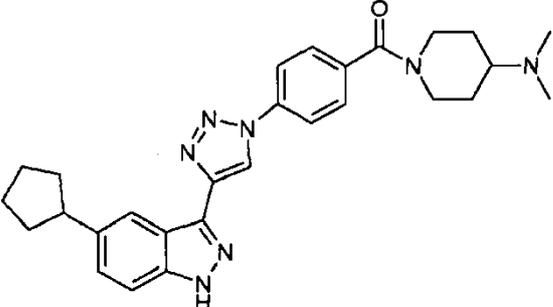
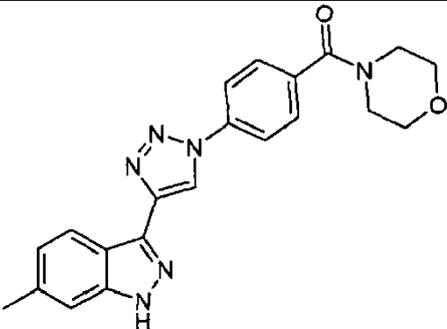
Ej.	Compuestos	Cl50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
150		**
151		***
152		**
153		**
154		**

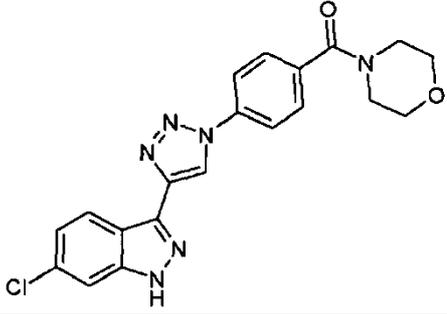
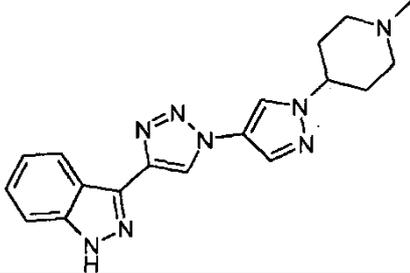
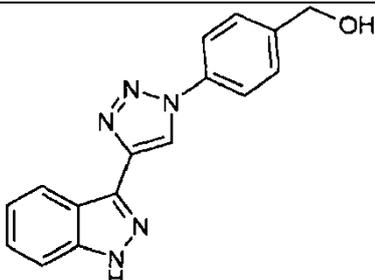
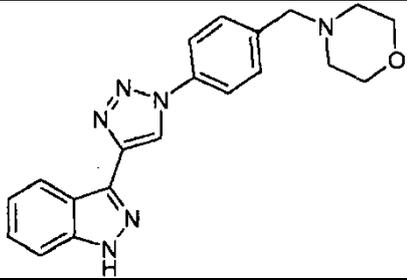
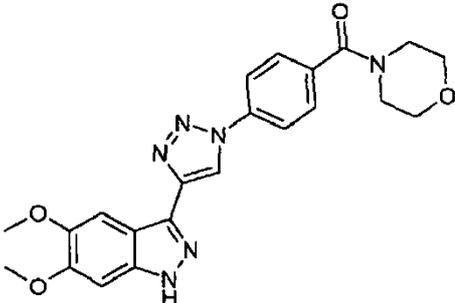
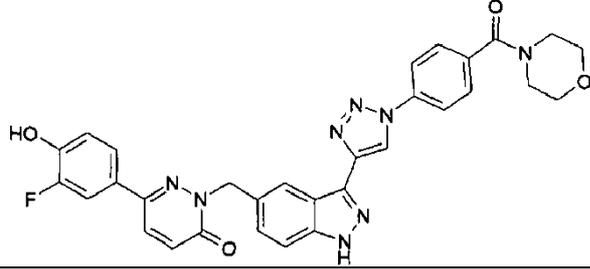
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
155		**
156		**
157		**
158		**
159		**
160		**

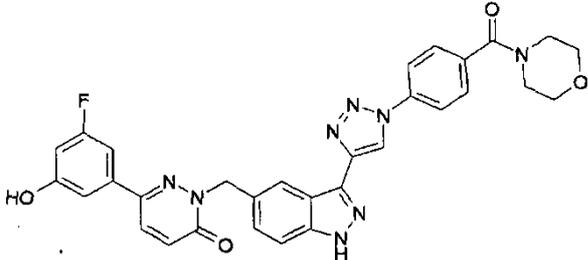
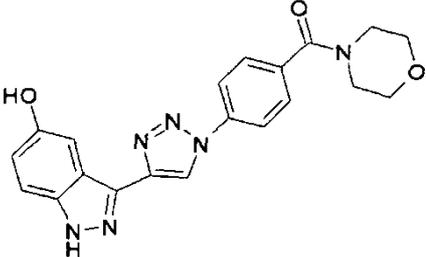
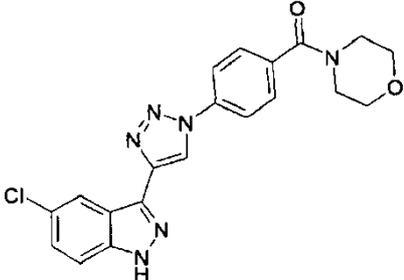
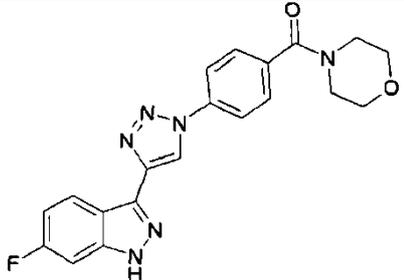
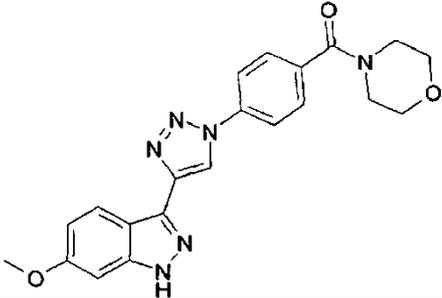
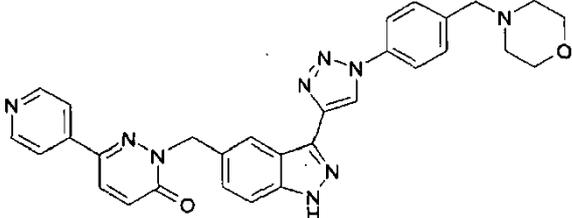
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
161		**
162		**
163		**
164		**
165		**
166		**
167		**
168		**

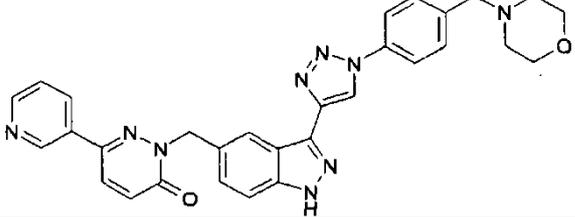
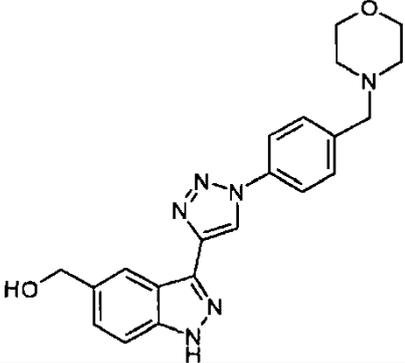
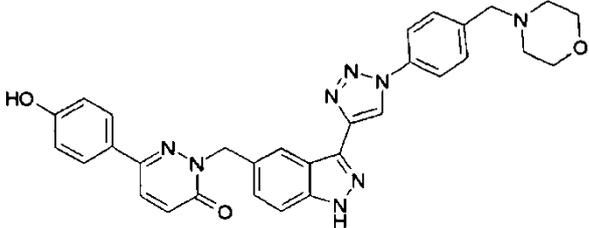
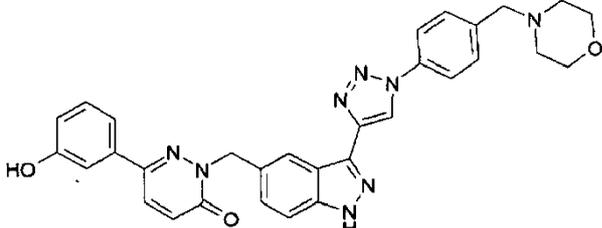
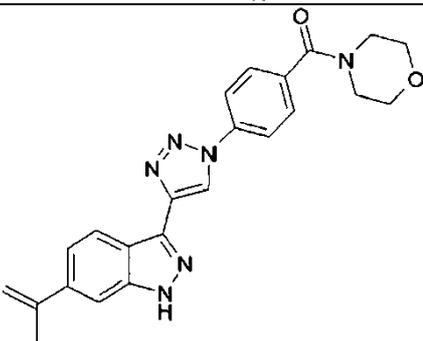
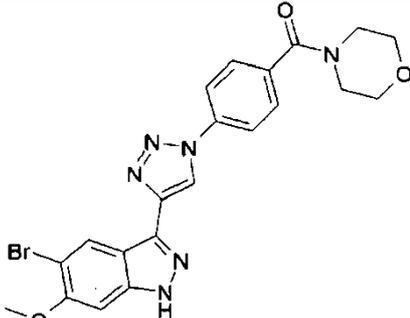
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
169		**
170		**
171		**
172		**
173		**
174		**

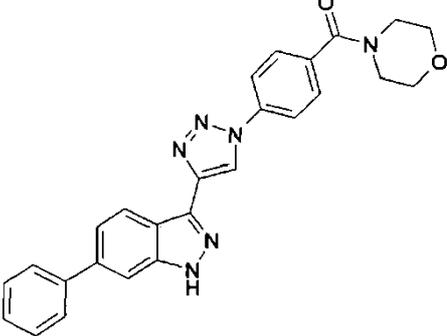
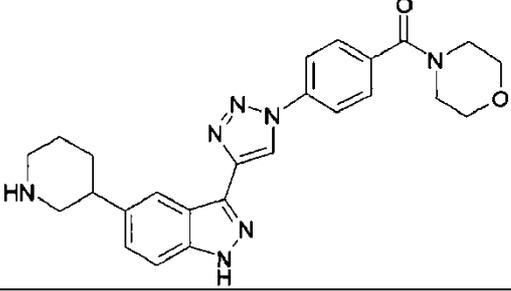
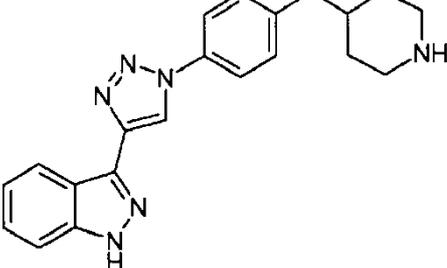
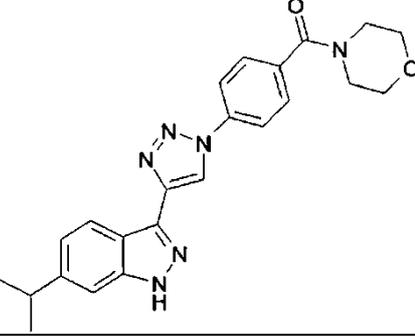
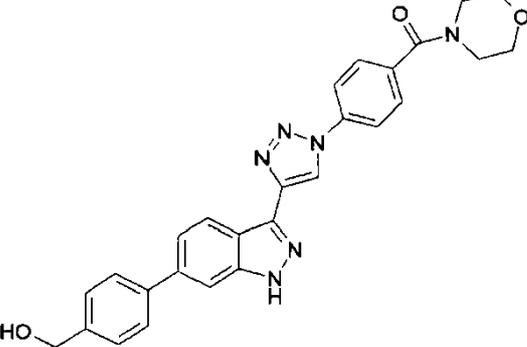
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
175		*
176		**
177		***
178		**
179		**

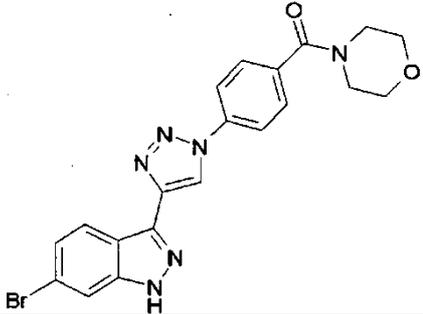
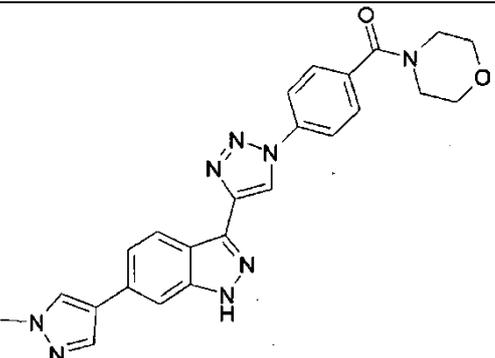
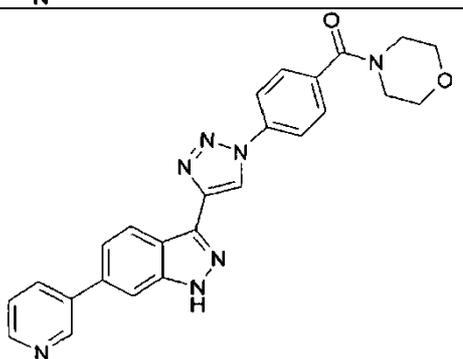
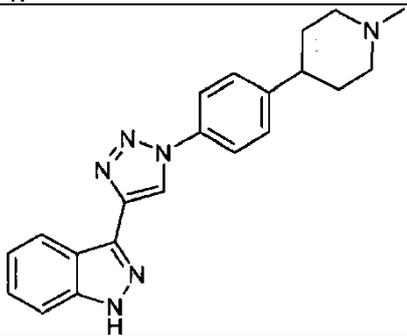
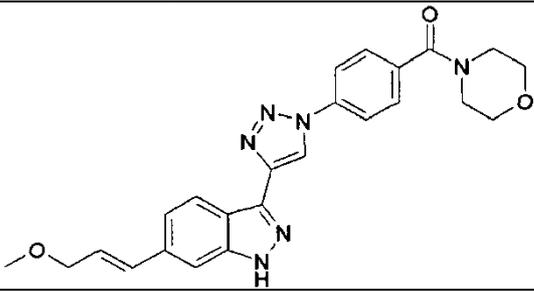
Ej.	Compuestos	Cl50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
180		**
181		**
182		*
183		**
184		***

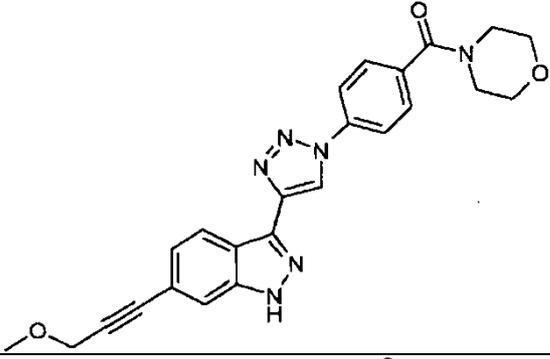
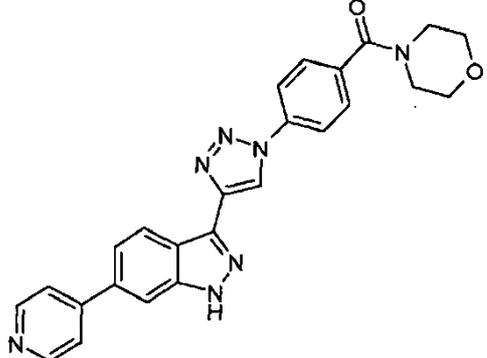
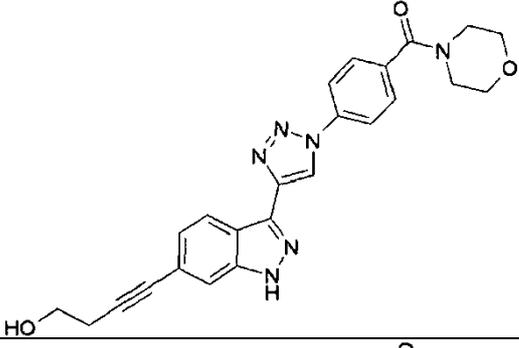
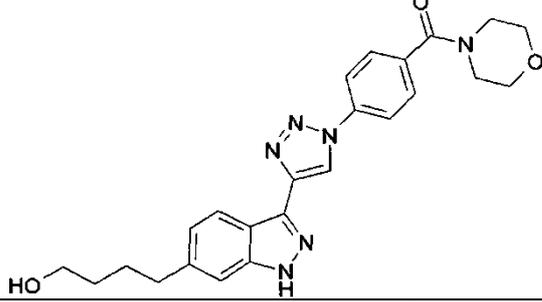
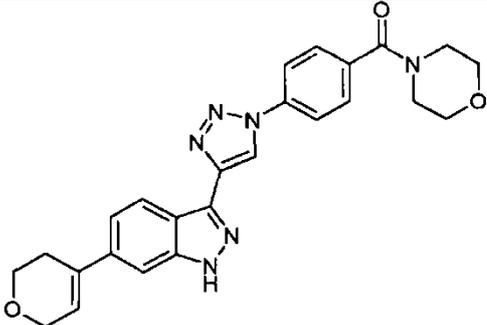
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
185		**
186		***
187		**
188		**
189		**
190		***

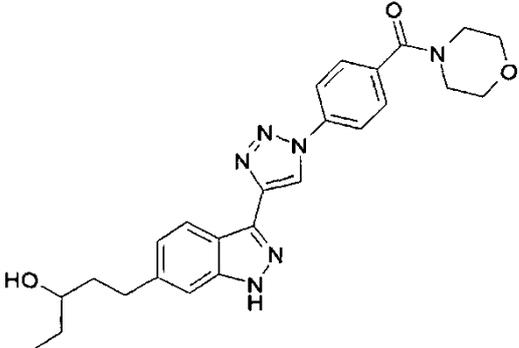
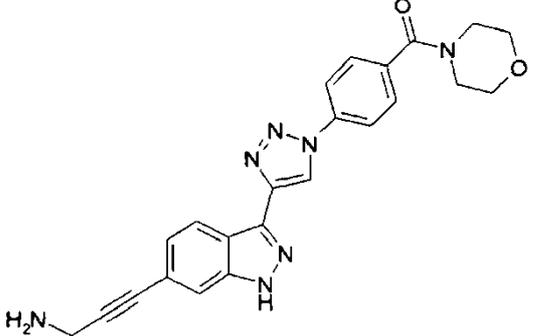
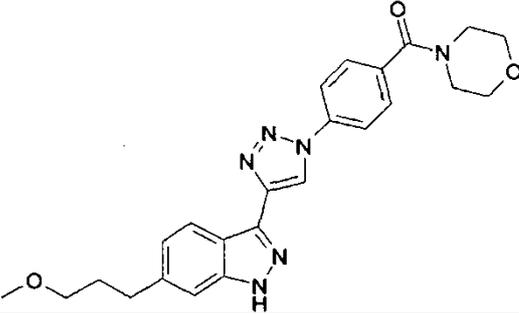
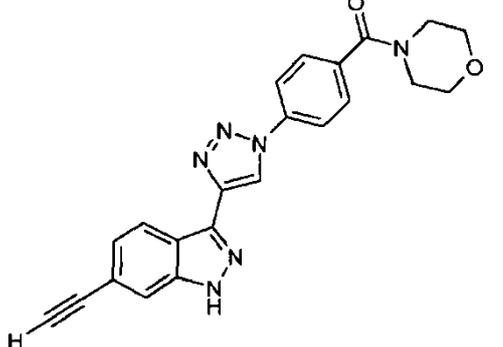
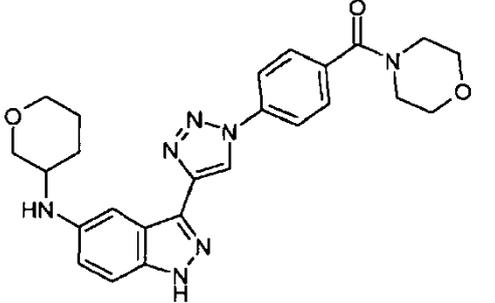
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
191		**
192		***
193		**
194		**
195		**
196		***

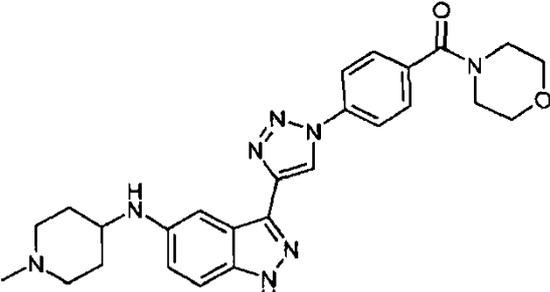
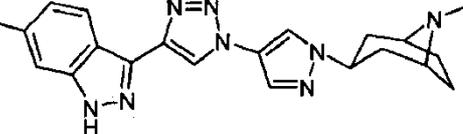
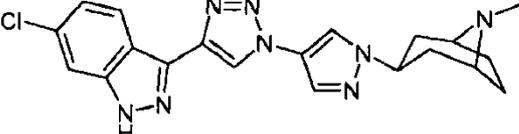
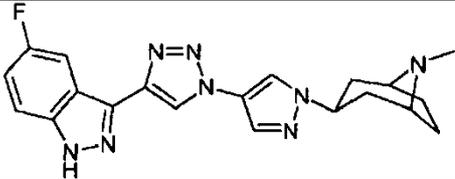
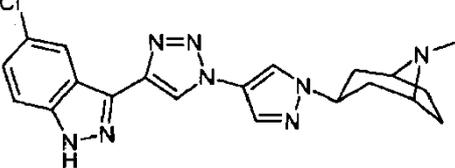
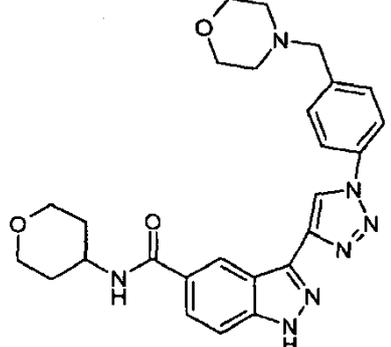
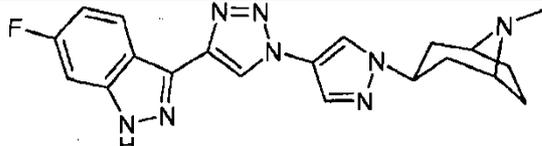
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
197		***
198		**
199		**
200		***
201		**
202		*

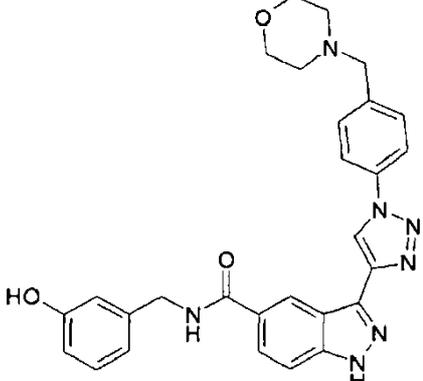
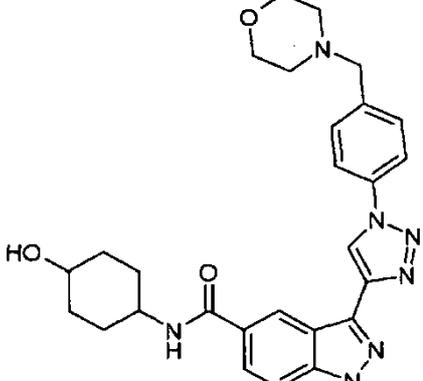
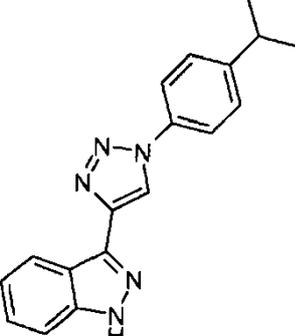
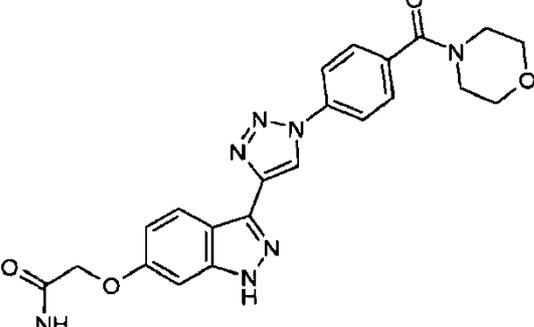
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
203		*
204		***
205		**
206		**
207		*

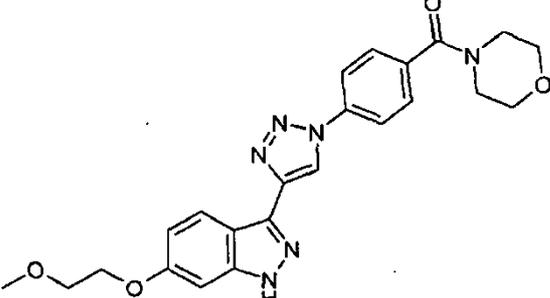
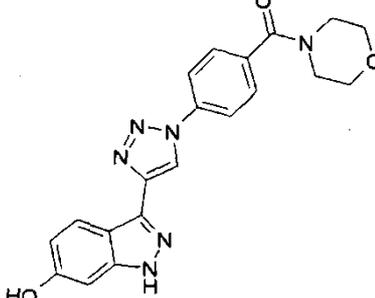
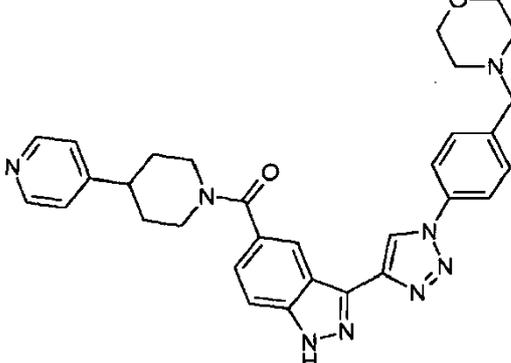
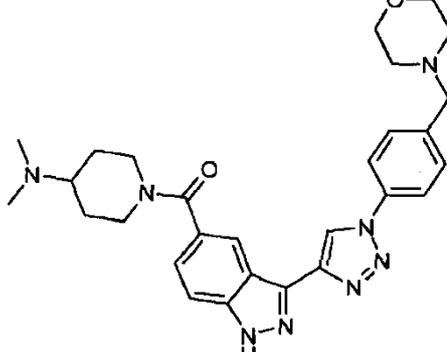
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
208		**
209		*
210		**
211		**
212		**

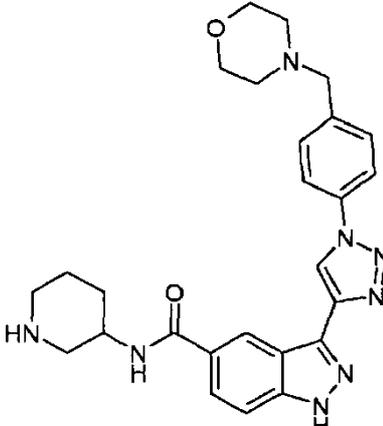
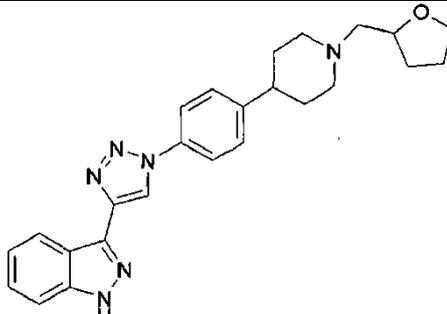
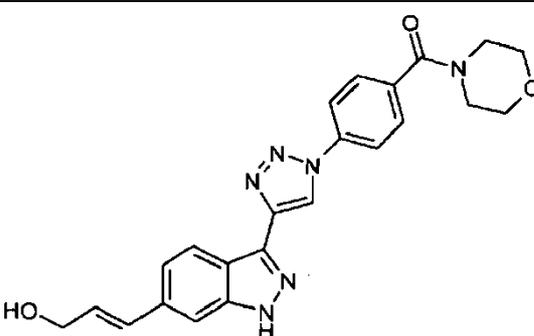
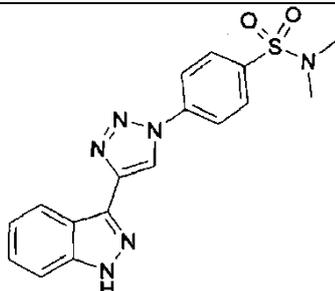
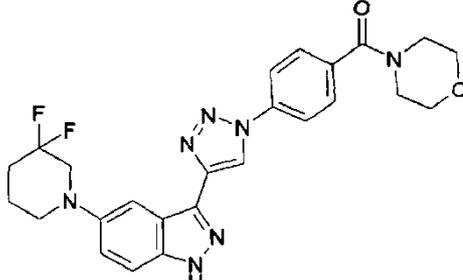
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
213		*
214		**
215		*
216		**
217		**

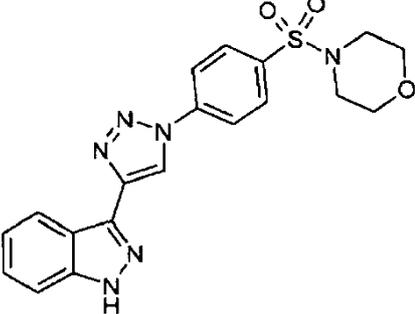
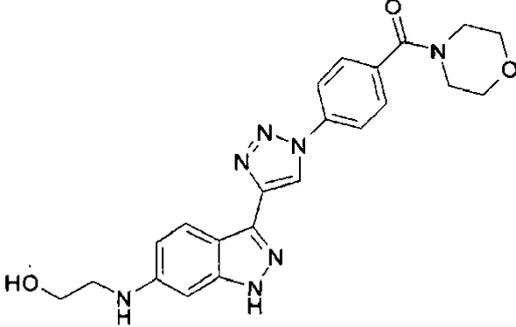
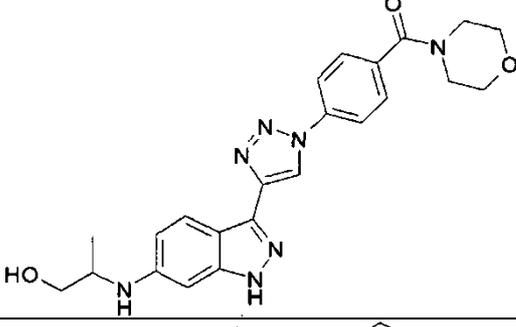
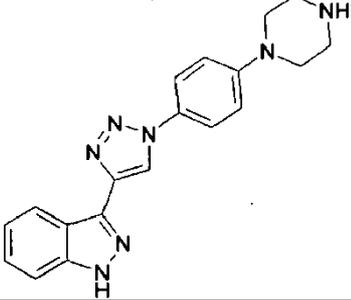
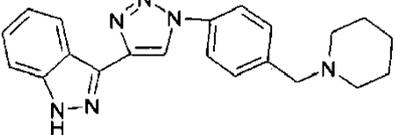
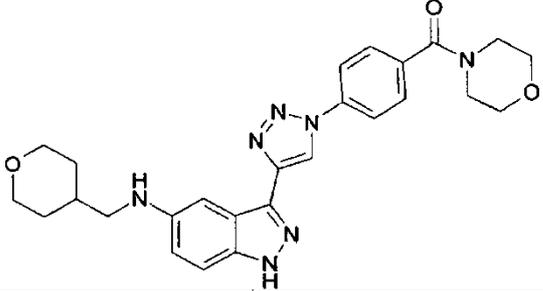
Ej.	Compuestos	Cl50, fosforilación IRAK 1/4 humana
218		*
219		*
220		**
221		**
222		**

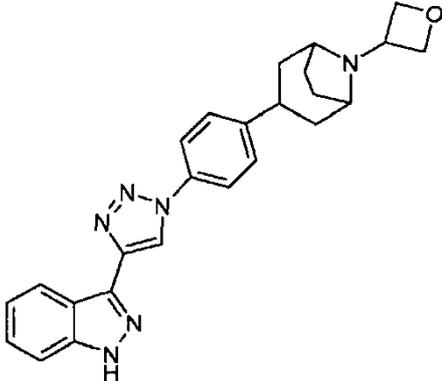
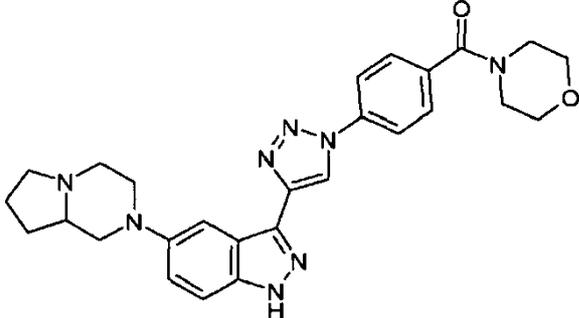
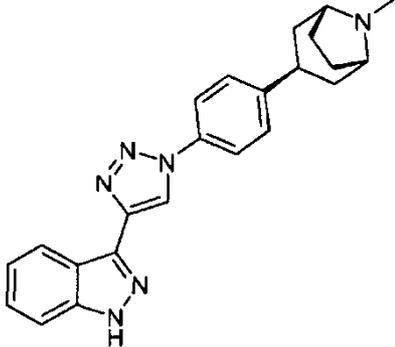
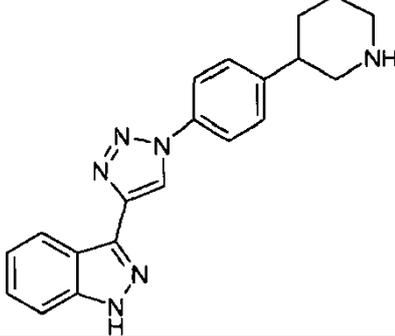
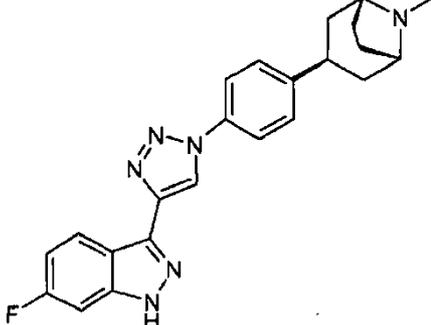
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
223		***
224		***
225		***
226		**
227		**
228		**
229		***

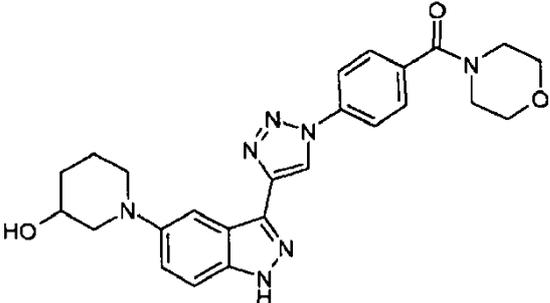
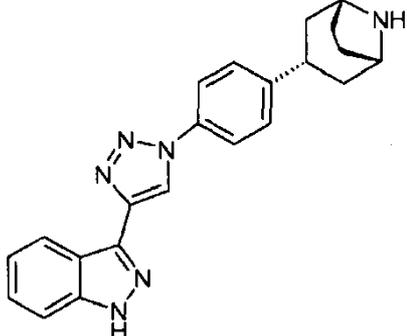
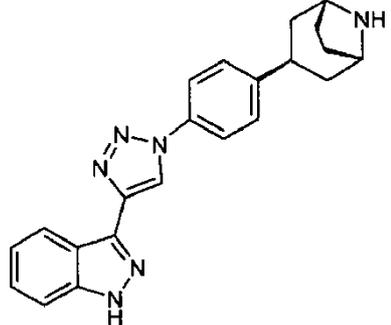
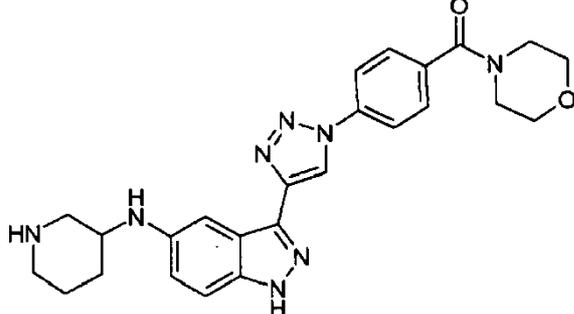
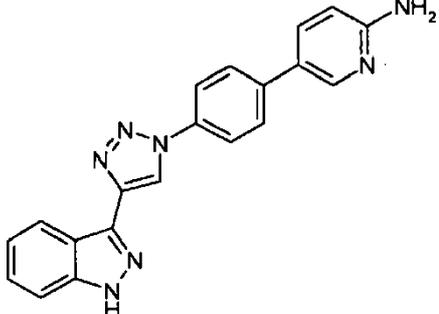
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación IRAK 1/4 humana
230		***
231		**
232		*
233		**

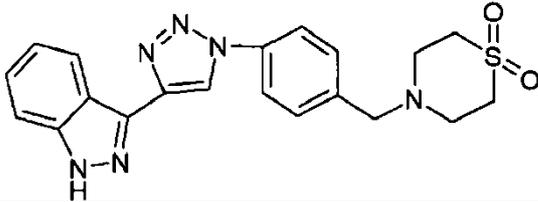
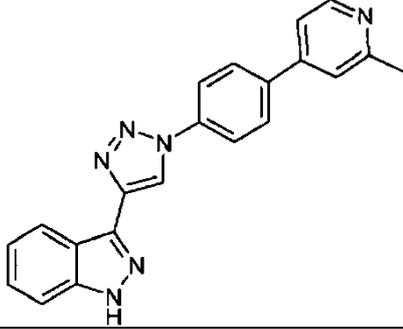
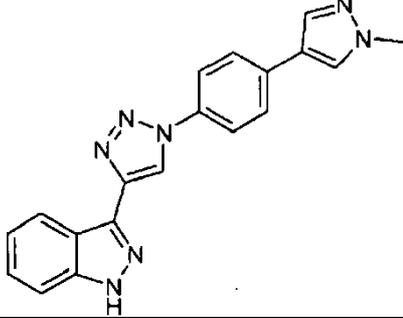
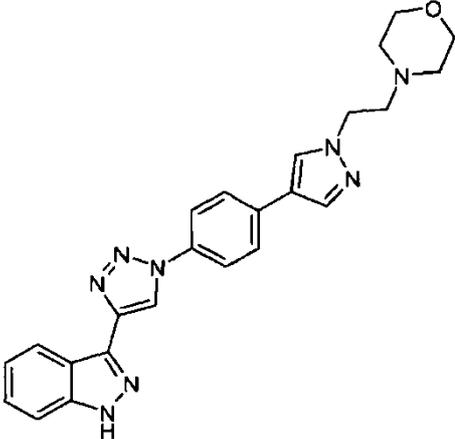
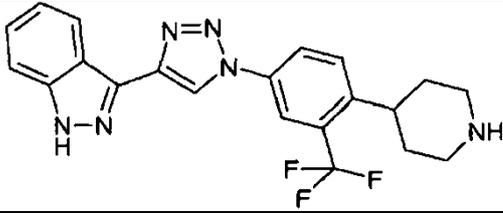
Ej.	Compuestos	Cl50, fosforilación IRAK 1/4 humana
234		*
235		**
236		**
237		**

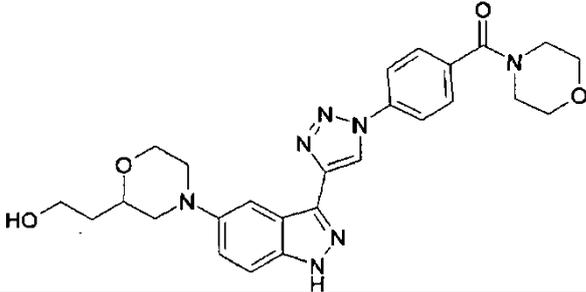
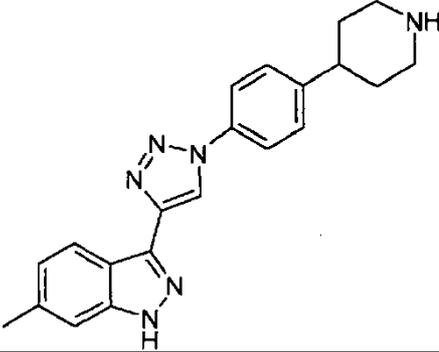
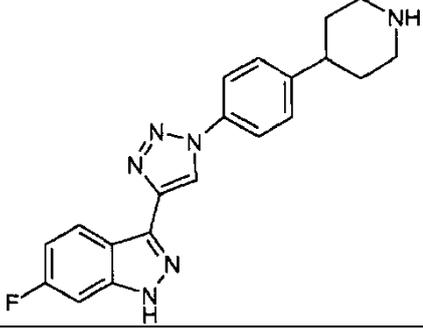
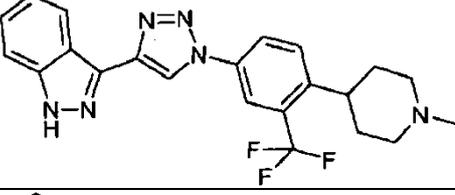
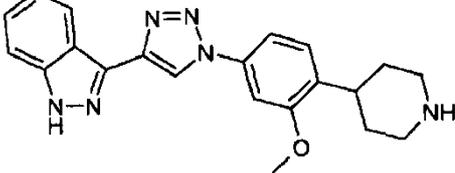
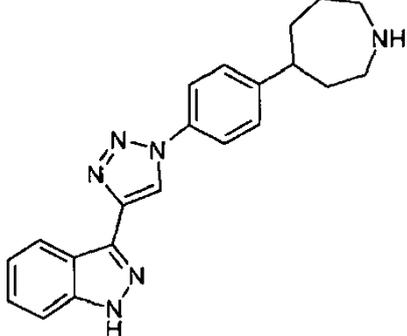
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación IRAK 1/4 humana
238		***
239		**
240		***
241		**
242		**

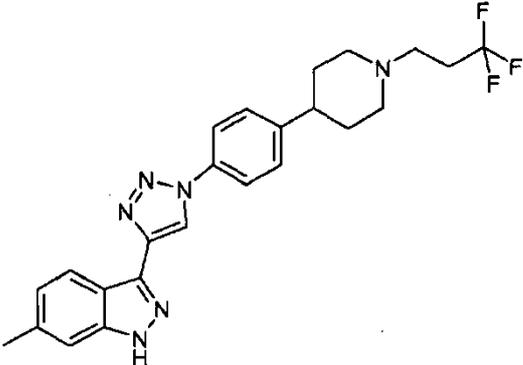
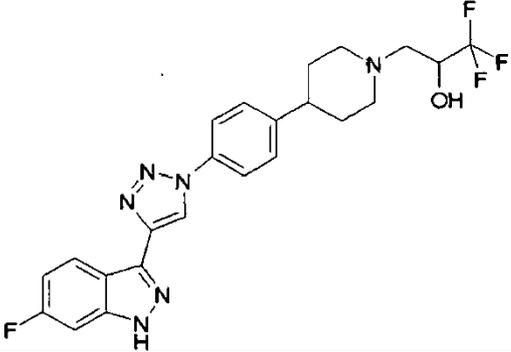
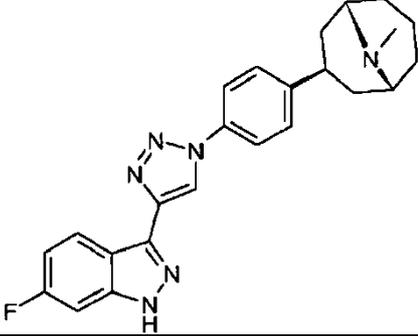
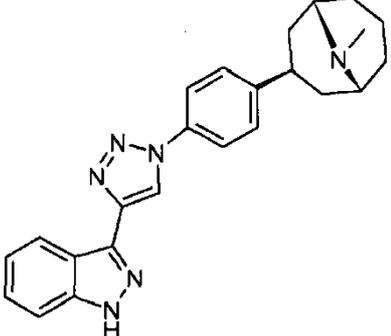
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
243		**
244		**
245		**
246		**
247		**
248		**

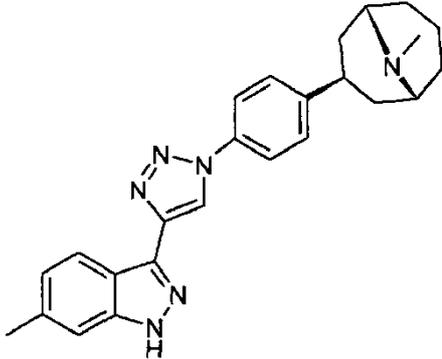
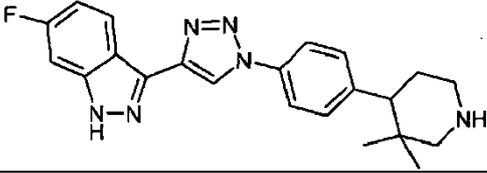
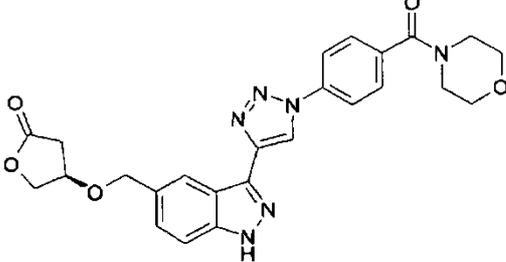
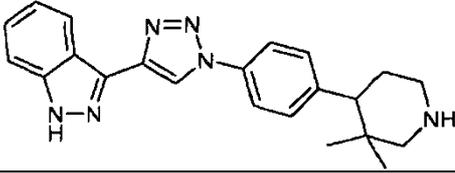
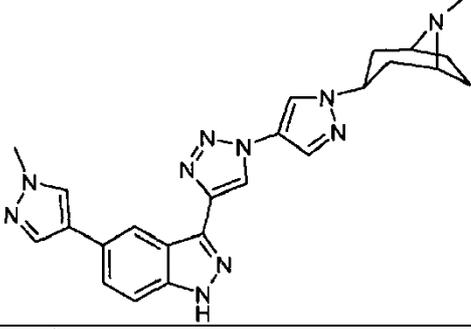
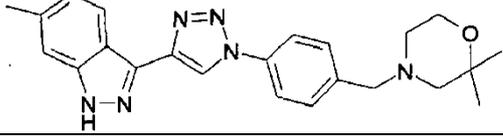
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
249		**
250		**
251		**
252		***
253		***

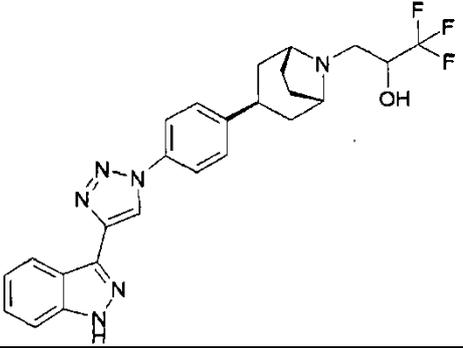
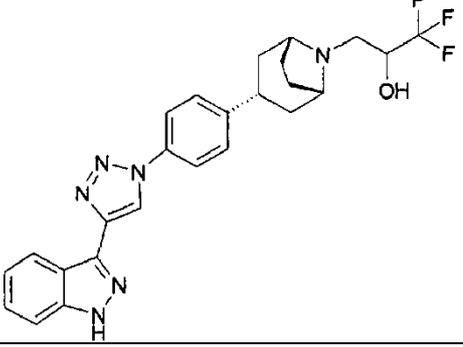
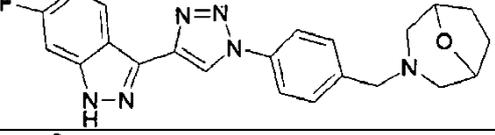
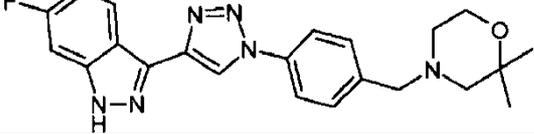
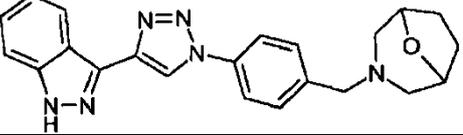
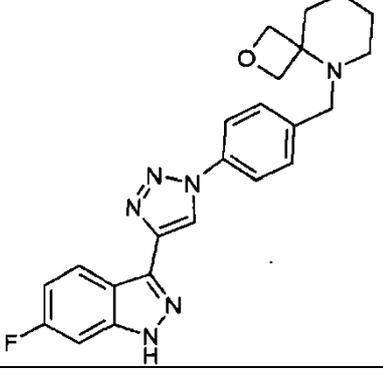
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
254		**
255		***
256		***
257		***
258		**

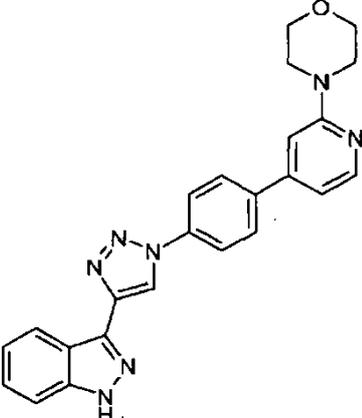
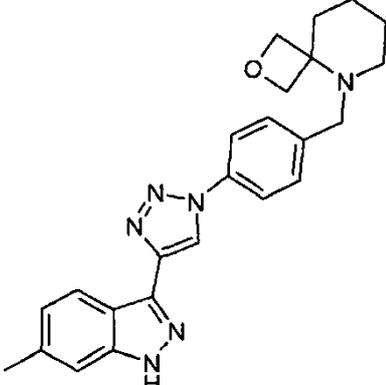
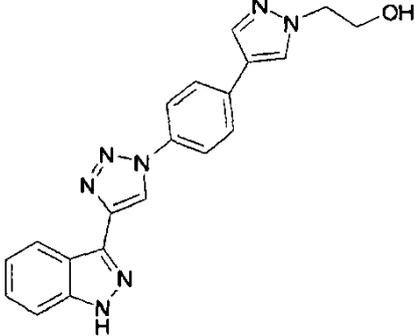
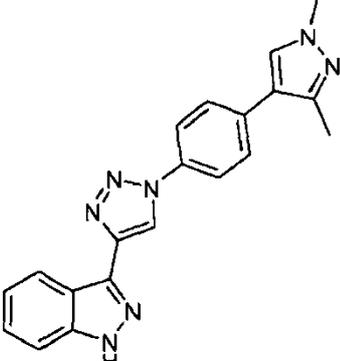
Ej.	Compuestos	Cl50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
259		**
260		**
261		**
262		**
263		**

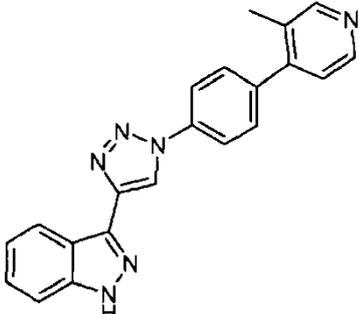
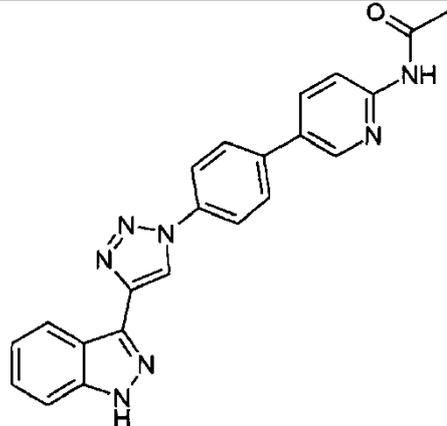
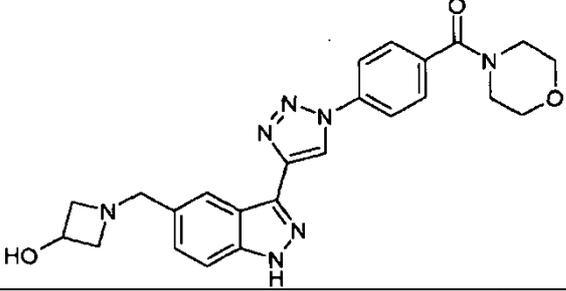
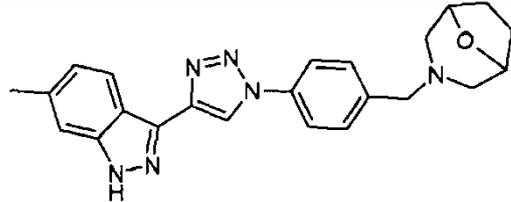
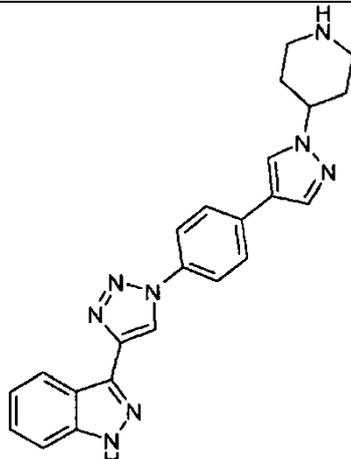
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
264		**
265		***
266		***
267		**
268		***
269		***

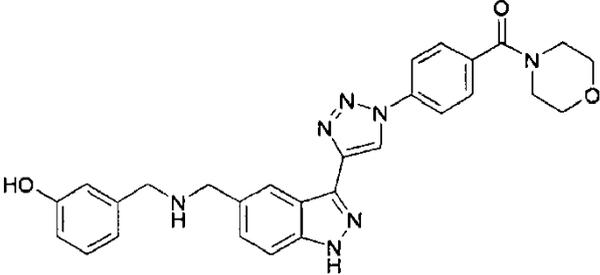
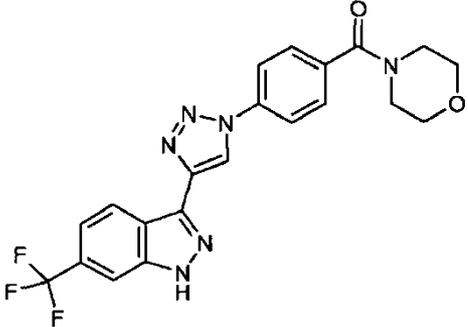
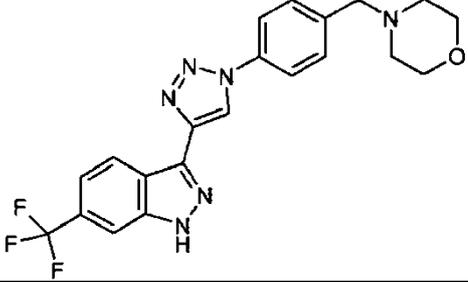
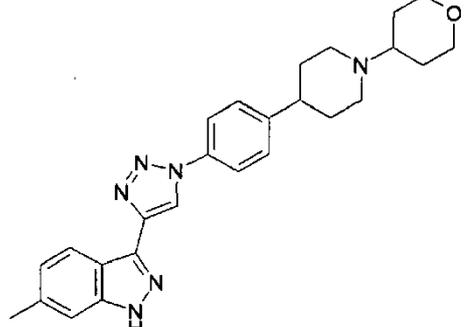
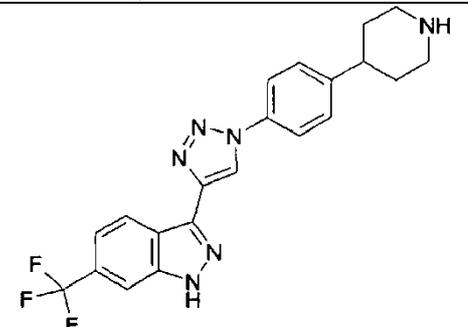
Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
270		*
271		**
272		***
273		***

Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
274		***
275		***
276		**
277		***
278		***
279		**

Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
280		**
281		**
282		*
283		*
284		*
285		**

Ej.	Compuestos	CI50, fosforilación IRAK 1/4 humana
286		**
287		**
288		**
289		**

Ej.	Compuestos	Cl50, fosforilación
		IRAK 1/4 humana
290		**
291		**
292		**
293		**
294		**

Ej.	Compuestos	Cl <sub>50</sub> , fosforilación
		IRAK 1/4 humana
295		**
296		**
297		*
298		**
299		**

\*: 1 μM < Cl<sub>50</sub> < 5 μM\*\*: 0,1 μM < Cl<sub>50</sub> < 1 μM

\*\*\*:  $Cl_{50} < 0,1 \mu M$

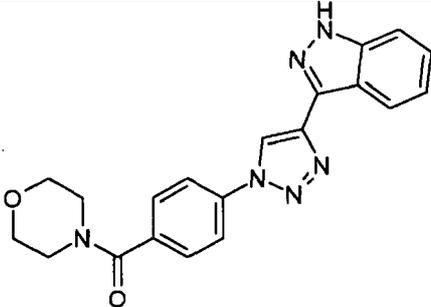
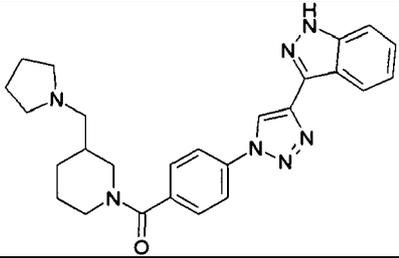
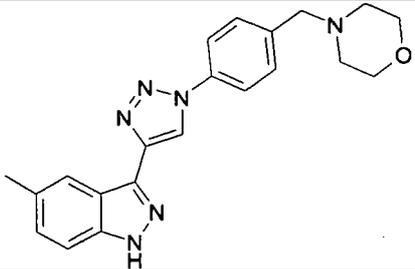
nd: no determinado

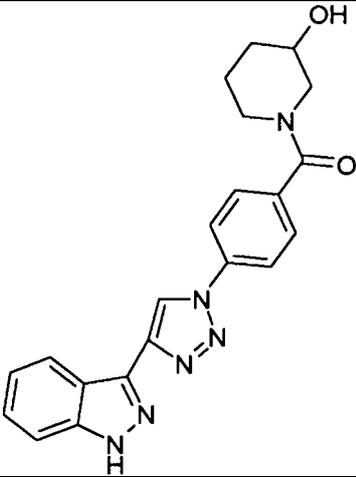
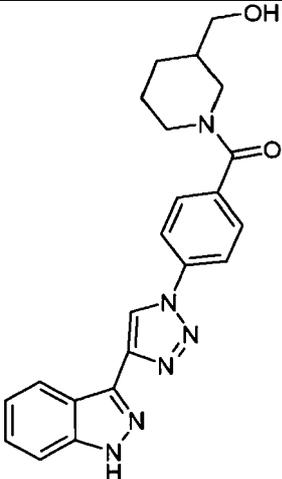
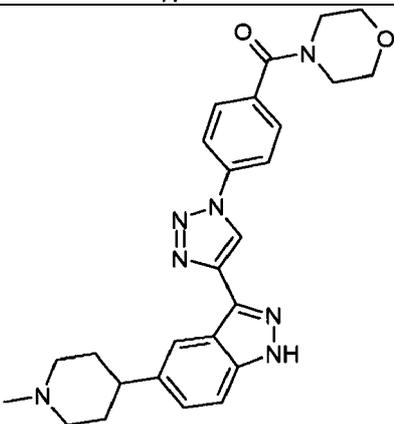
### Ejemplo 301: Ensayo funcional de secreción de IL-6 de IRAK en CMSP humanas

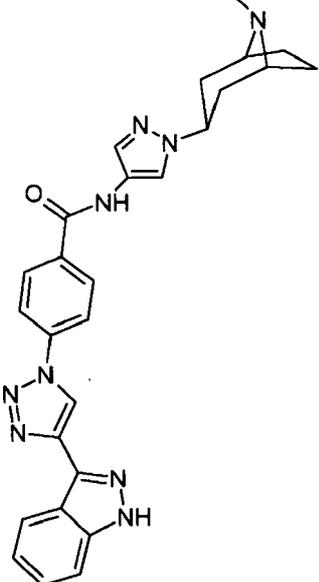
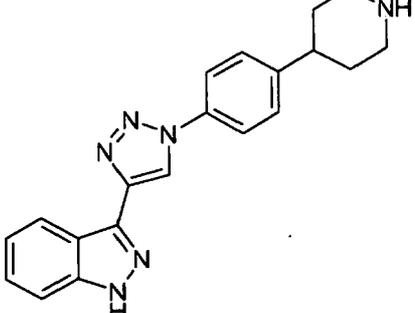
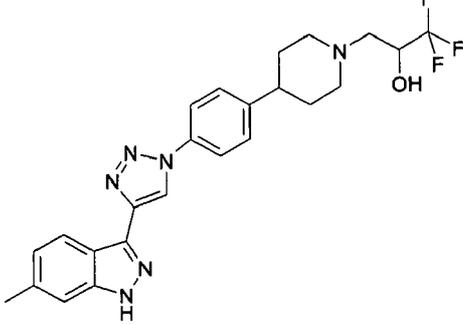
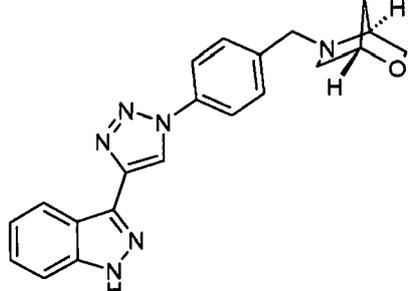
5 Se purificaron las CMSP humanas de voluntarios sanos de las capas leucocíticas de sangre total heparinizada mediante centrifugación por densidad en Ficoll-Hypaque. Se lavaron las CMSP aisladas dos veces en PBS, se contaron y se sembraron a una densidad de  $7 \times 10^4$  células/pocillo en 180  $\mu$ l de medio RPMI 1640 completo que contenía SBF inactivado por calor al 10%. Se preincubaron las CMSP durante 1 h con diluciones en serie de artículo de prueba disueltos en DMSO (concentración final de DMSO del 0,33%) a 37°C en una incubadora con el 5% de CO<sub>2</sub>.  
10 Entonces se estimularon las CMSP con 10 ng/ml de IL1- $\beta$  (volumen final 200  $\mu$ l) y se continuó la incubación durante 18-20 h. Se recogieron los sobrenadantes y se cuantificó IL-6 usando el kit de ELISA Duo-set (R&D Systems) siguiendo las instrucciones del fabricante.

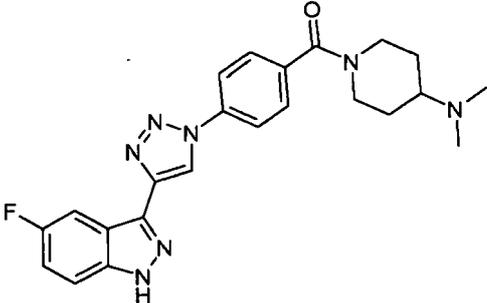
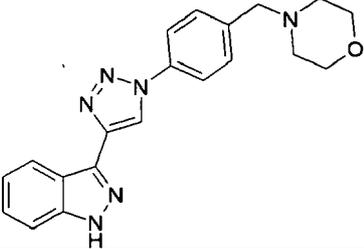
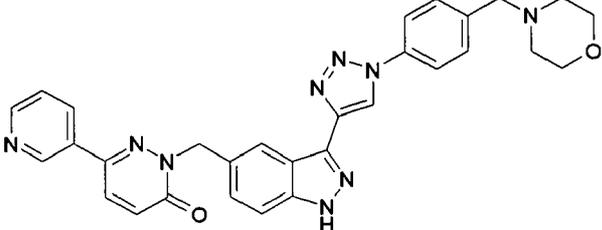
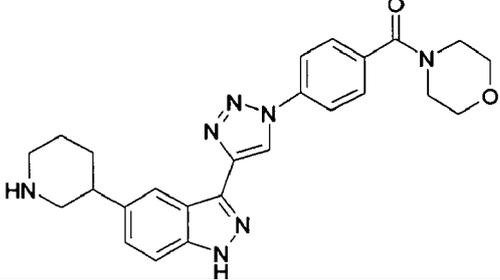
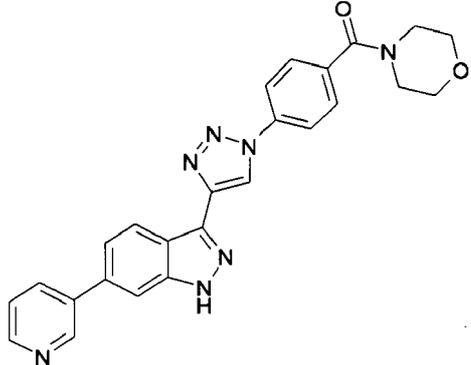
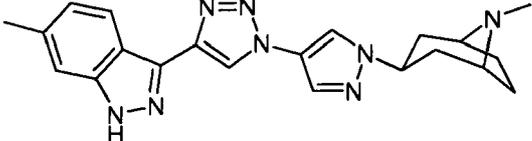
Los resultados se resumen en la tabla 3 a continuación:

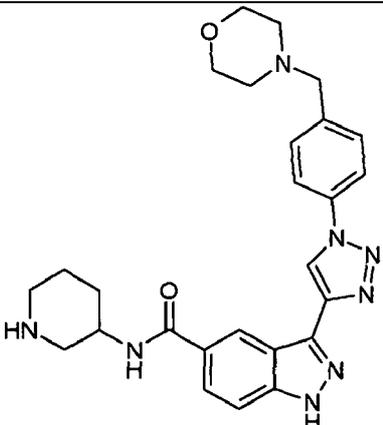
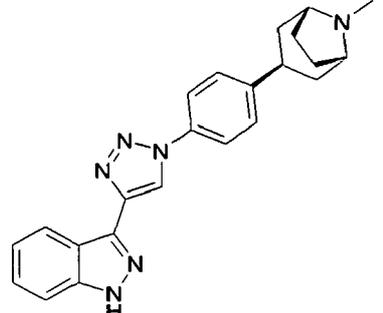
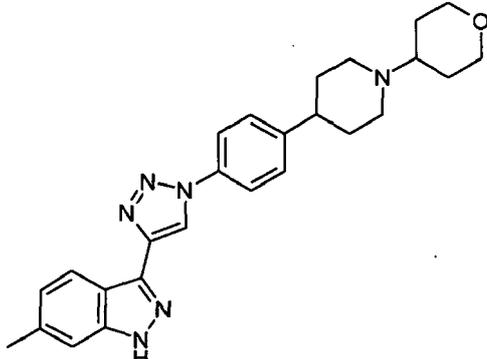
Tabla 3:

Ej.	Estructura	Secreción de IL-6
1		*
2		*
7		*

Ej.	Estructura	Secreción de IL-6
30		*
33		**
124		**

Ej.	Estructura	Secreción de IL-6
125		*
132		*
136		*
145		*

Ej.	Estructura	Secreción de IL-6
158		**
188		*
197		**
204		*
210		*
224		*

Ej.	Estructura	Secreción de IL-6
238		**
251		*
298		*

\*: 200 nM < CI<sub>50</sub> < 2 μM

\*\* : CI<sub>50</sub> < 200 nM

### Ejemplo 302: Liberación de citocina inducida por LPS en ratones

5 Se les dosificó a ratones C57B6 hembra (8-10 semanas, 4-6 ratones/grupo) por v.o. vehículo (Kleptose al 40% en agua), compuesto de referencia dexametasona (1 mg/kg) o tres dosis diferentes de compuesto 1 (10, 30 y 60 mg/kg a 10 ml/kg). Después de 30 minutos tras las administraciones del compuesto, se les inyectó a los ratones por vía i.v. LPS (0111:B4, 1 mg/kg). 2 horas después de la inyección de LPS se sacrificaron los ratones. Se recogió el suero; se detectaron los niveles de citocinas (TNF-α y IL-6) mediante ELISA o CBA. El compuesto 1 inhibe la liberación de IL-6 y TNFα inducida por LPS de manera dependiente de la dosis en ratones tal como se muestra en la tabla 4 a

10 continuación.

Tabla 4: Inhibición de la liberación de IL-6 y TNFα inducida por LPS en ratones

Dosis (v.o.)	TNFα	IL-6
Dexametasona 1 mpk	97% de INH	83% de INH
comp. 1 10 mpk	36% de INH	9% de INH
comp. 1 30 mpk	43% de INH	25% de INH
comp. 60 mpk	61% de INH	66% de INH

**Ejemplo 303: Preparación de una formulación farmacéutica**

Formulación 1 - Comprimidos

5 Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una razón en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo según la invención por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

10 Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como un polvo seco con un diluyente de almidón en una razón en peso aproximada de 1:1. La mezcla se carga en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo según la invención por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

15 Se combinan un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg), se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla n.º 10 y entonces se mezclan con una disolución preparada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), saborizante y colorante con agua y se añaden con agitación. Entonces se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 - Comprimidos

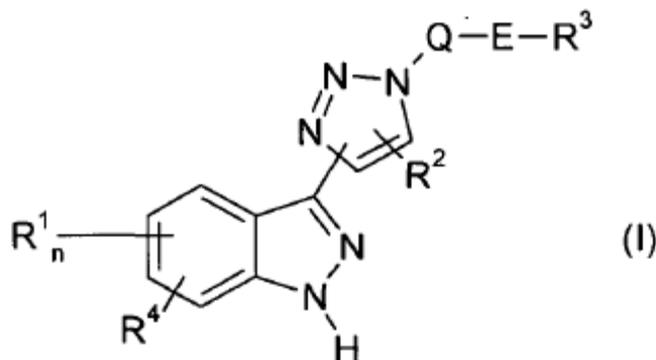
20 Se mezcla un compuesto de fórmula (I) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una razón en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo según la invención) en una prensa de comprimidos

Formulación 5 - Inyección

25 Se disuelve un compuesto de fórmula (I) en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 Q indica Ar o Het,

E indica  $-(CH_2)_mCO-$ ,  $-(CH_2)_mSO_2-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_mNHCO-$ , o un enlace sencillo,

10  $R^1$  indica H, OH, NH-alquilo  $C_1-C_6$ , O-alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , Cyc, Hal,  $Het^1$ , O- $Het^1$ , CO- $Het^1$ , NH- $Het^1$ , CO- $Ar^1$ , O- $Ar^1$ ,  $Ar^1$ , NH- $Ar^1$ ,  $-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-CONH-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-CONHHet^1$ ,  $-(CH_2)_qO-Het^1$ ,  $-(CH_2)_qO-Ar^1$ ,  $-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-CONH-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-CONH-Ar^1$ ,  $-CONH-cicloalquilo C_3-C_6$ ,  $-(CH_2)_qHal$ ,  $-(CH_2)_qCyc$ ,  $CF_3$ ,  $-(CH_2)_sNH-(CH_2)_q-Het^1$ ,  $-(CH_2)_sNH-(CH_2)_q-Ar^1$ , en el que NH-alquilo  $C_1-C_6$ , O-alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de O-alquilo  $C_1-C_3$ , OH,  $CONH_2$ ,  $NH_2$ ,

$R^2$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , Hal,  $CF_3$ , preferiblemente H,

15  $R^3$  indica  $Het^1$ ,  $Ar^1$ ,  $NR^aR^b$ ,  $COOH$ ,  $-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-(CH_2)_qNR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_qCOOH$ , o alquilo  $C_1-C_6$  en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar independientemente sustituidos por OH o  $CF_3$ .

$R^4$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , Hal;

$R^a$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$  lineal, ramificado o cíclico,

20  $R^b$  indica H,  $Het^b$ ,  $Ar^b$ ,  $-CO-Het^b$ ,  $-CO-Ar^b$ , un cicloalquilo  $C_3-C_8$  o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por  $Het^b$ ,  $Ar^b$ ,  $NH_2$ , N(alquil  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>, NH(alquil  $C_1-C_6$ ), N(alquil  $C_1-C_6$ )(cicloalquil  $C_3-C_8$ ), NH(cicloalquil  $C_3-C_8$ ), O(alquil  $C_1-C_6$ ), CN, OH,  $CF_3$ , Hal,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

q es 1, 2 ó 3,

s es 0, 1, 2 ó 3,

25 Hal indica Cl, Br, I, F, preferiblemente Cl o F,

Ar indica un grupo arileno bicíclico condensado o monocíclico divalente que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que puede estar adicionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Hal, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_mO-$ alquilo  $C_1-C_6$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $-(CH_2)_mCOOH$ ,  $-(CH_2)_mCOO-$ alquilo  $C_1-C_6$ ;

30 Het indica un grupo heterocíclico insaturado, saturado o aromático, bicíclico condensado o monocíclico divalente que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo  $-C=O$ , que puede estar

adicionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Hal, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 Ar<sup>1</sup> indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, un grupo R<sup>b</sup> tal como -CH<sub>2</sub>O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

10 Het<sup>1</sup> indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico (condensado, en puente o espiro) que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo CO, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NHCO(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), un grupo R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

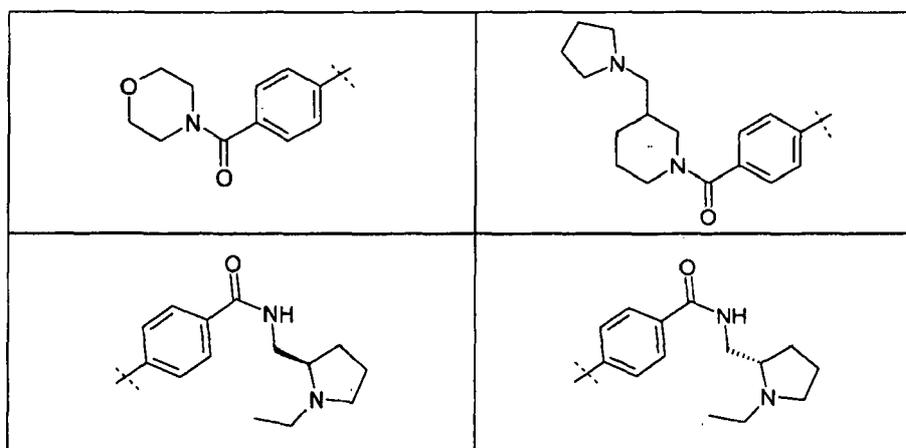
15 Het<sup>b</sup> indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico (condensado o espiro) que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo CO, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, o con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por NH<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), NH(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, OH, CF<sub>3</sub>, Hal, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o por un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

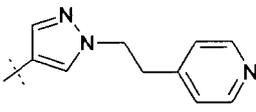
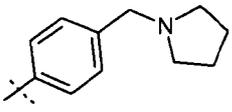
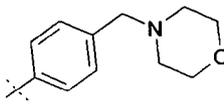
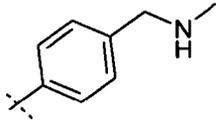
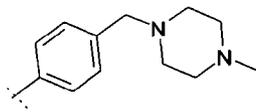
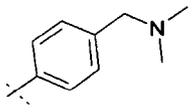
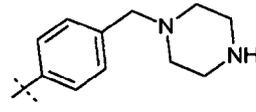
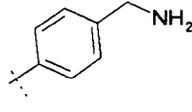
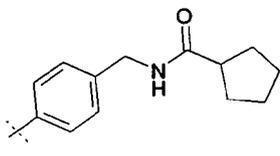
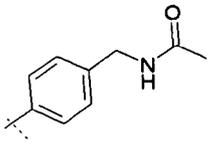
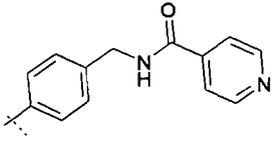
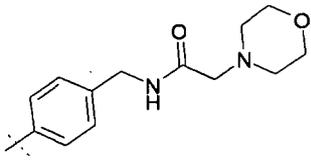
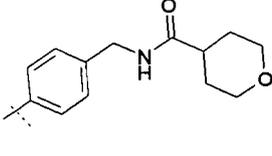
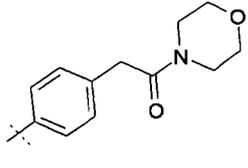
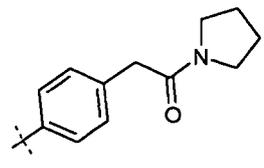
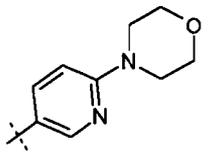
20 Ar<sup>b</sup> indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, o con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por NH<sub>2</sub>, N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), NH(cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, OH, CF<sub>3</sub>, Hal, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, o por un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

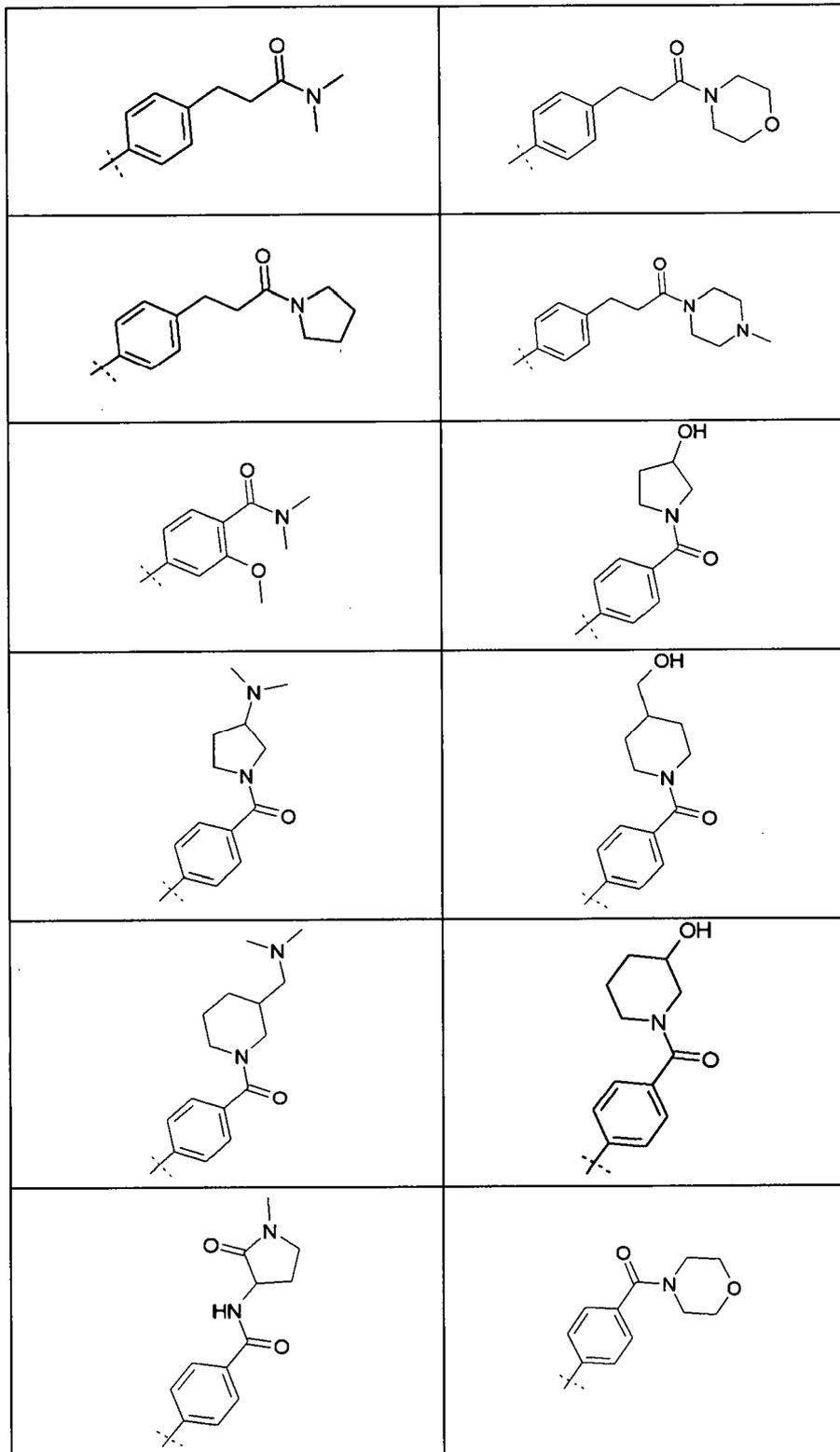
30 Cyc indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 5 átomos de H están sustituidos por Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, Hal, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, perfluoroalquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COH, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, un grupo R<sup>b</sup> tal como -CH<sub>2</sub>O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

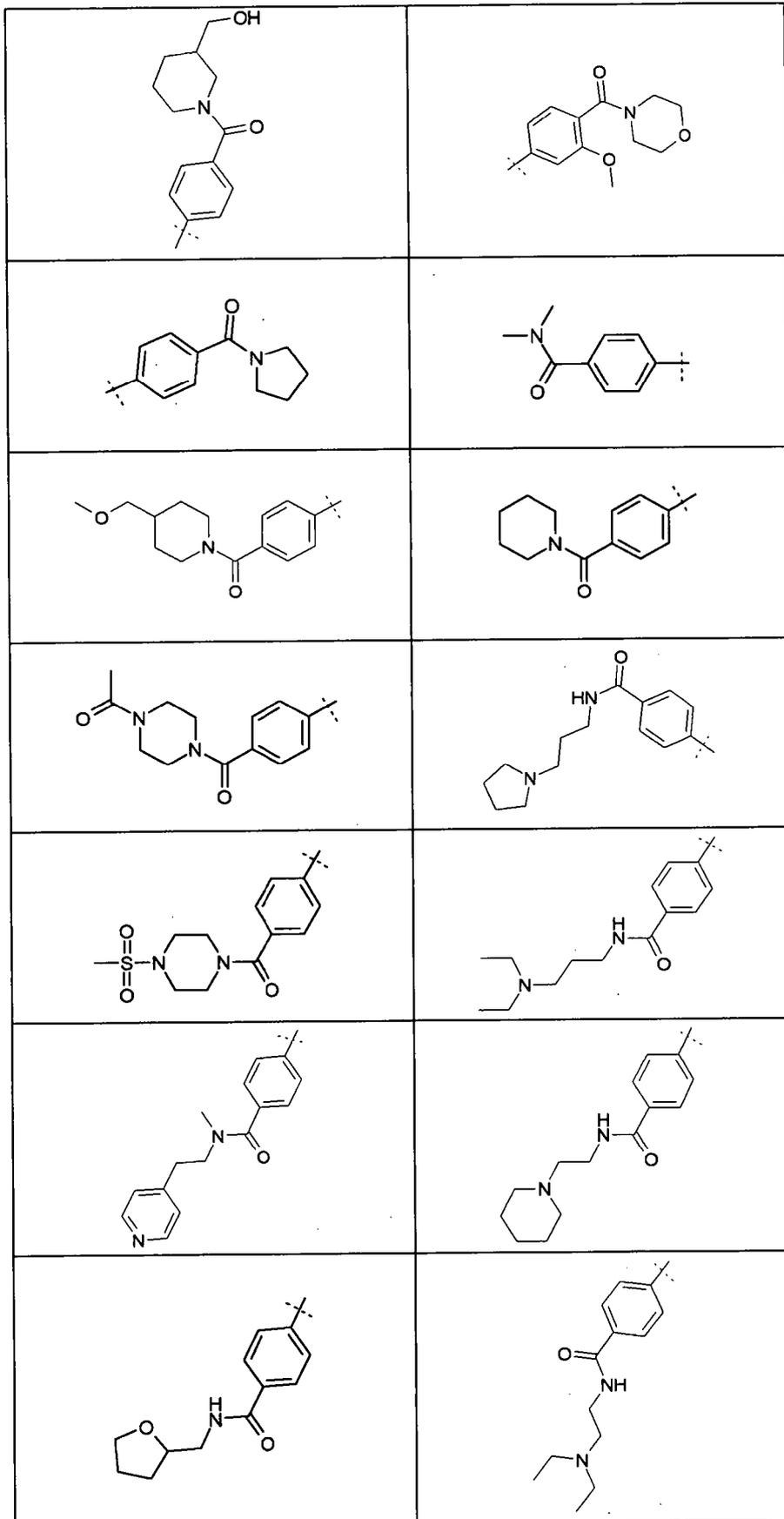
y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

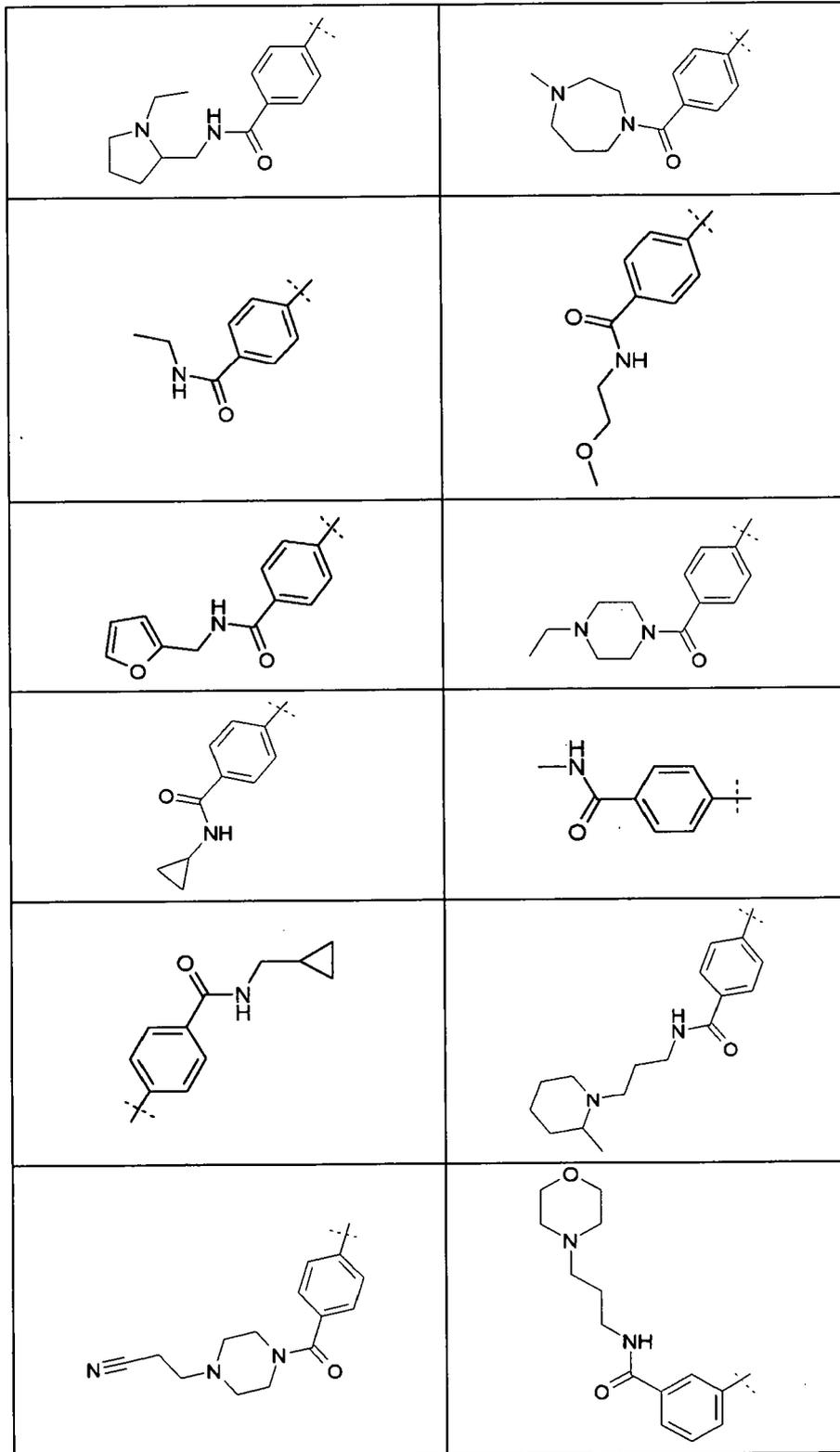
35 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el grupo Q-E-R<sup>3</sup> indica uno de los siguientes grupos:

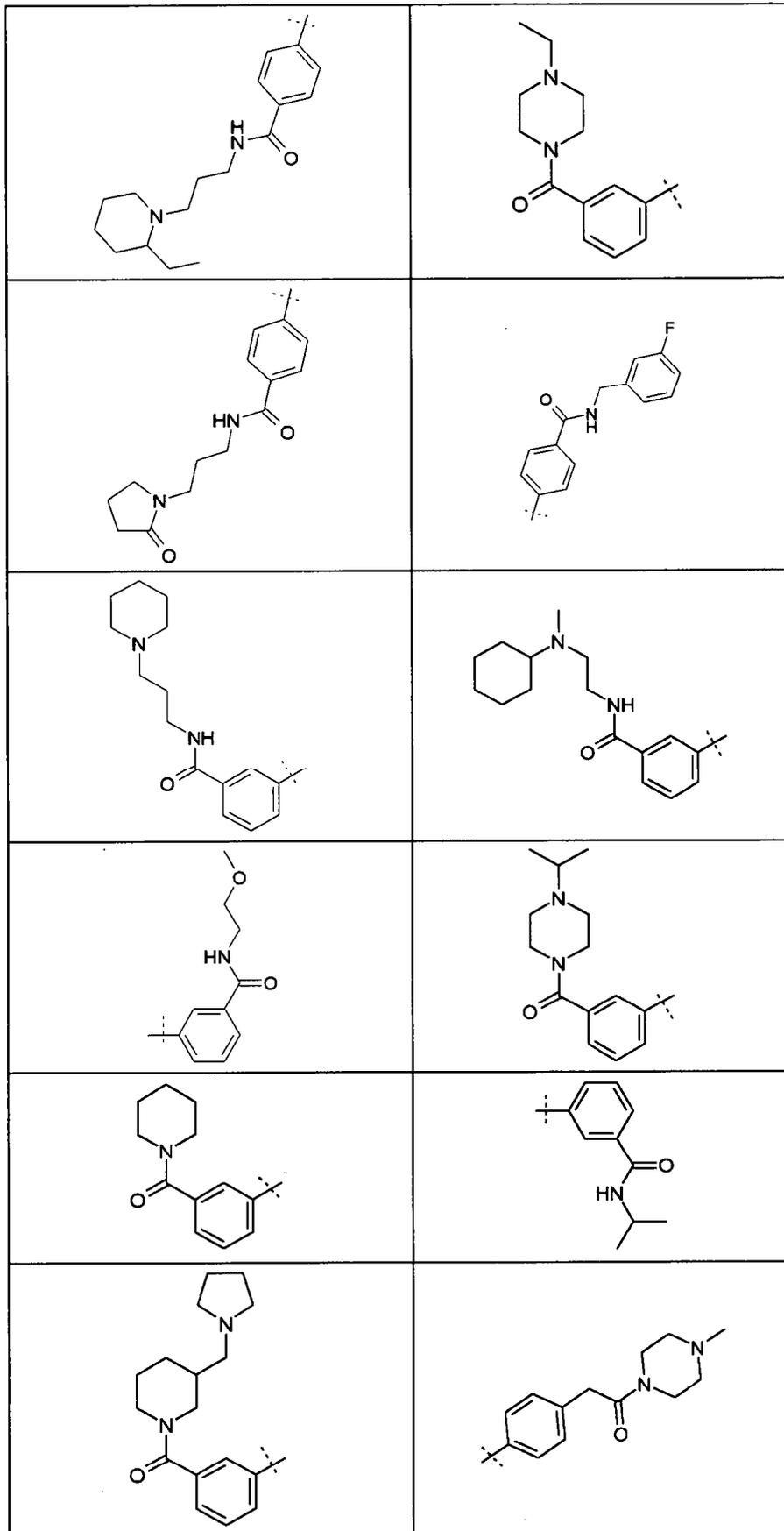


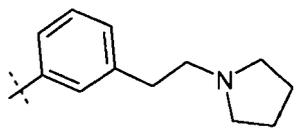
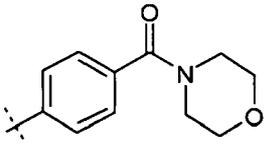
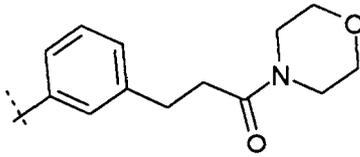
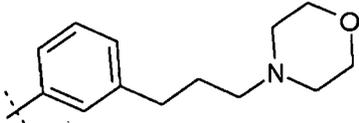
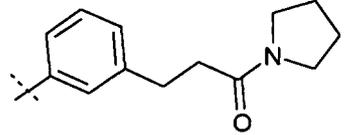
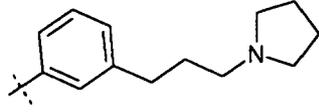
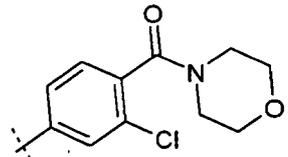
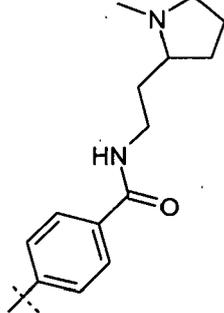
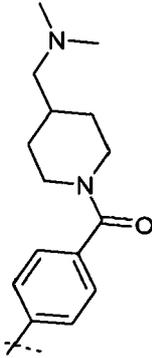
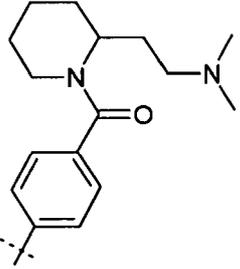
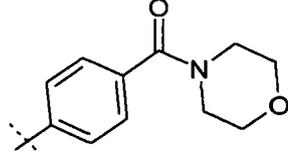
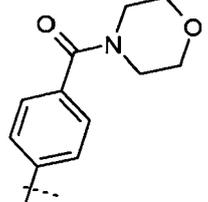


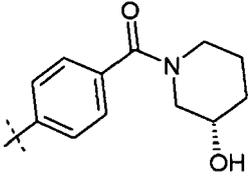
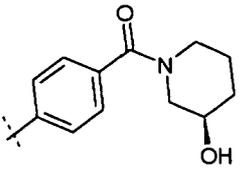
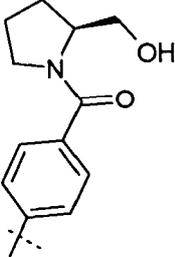
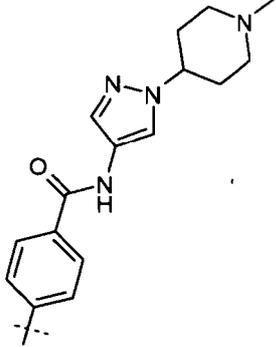
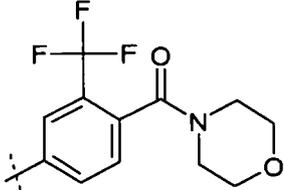
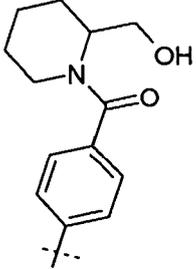
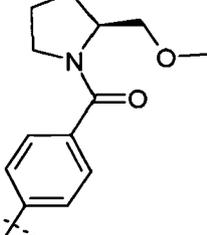
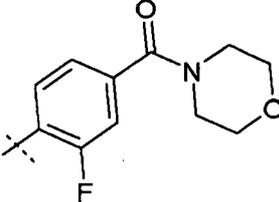
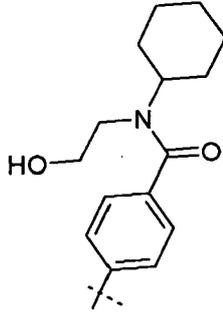
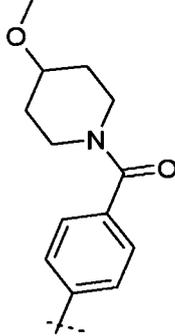


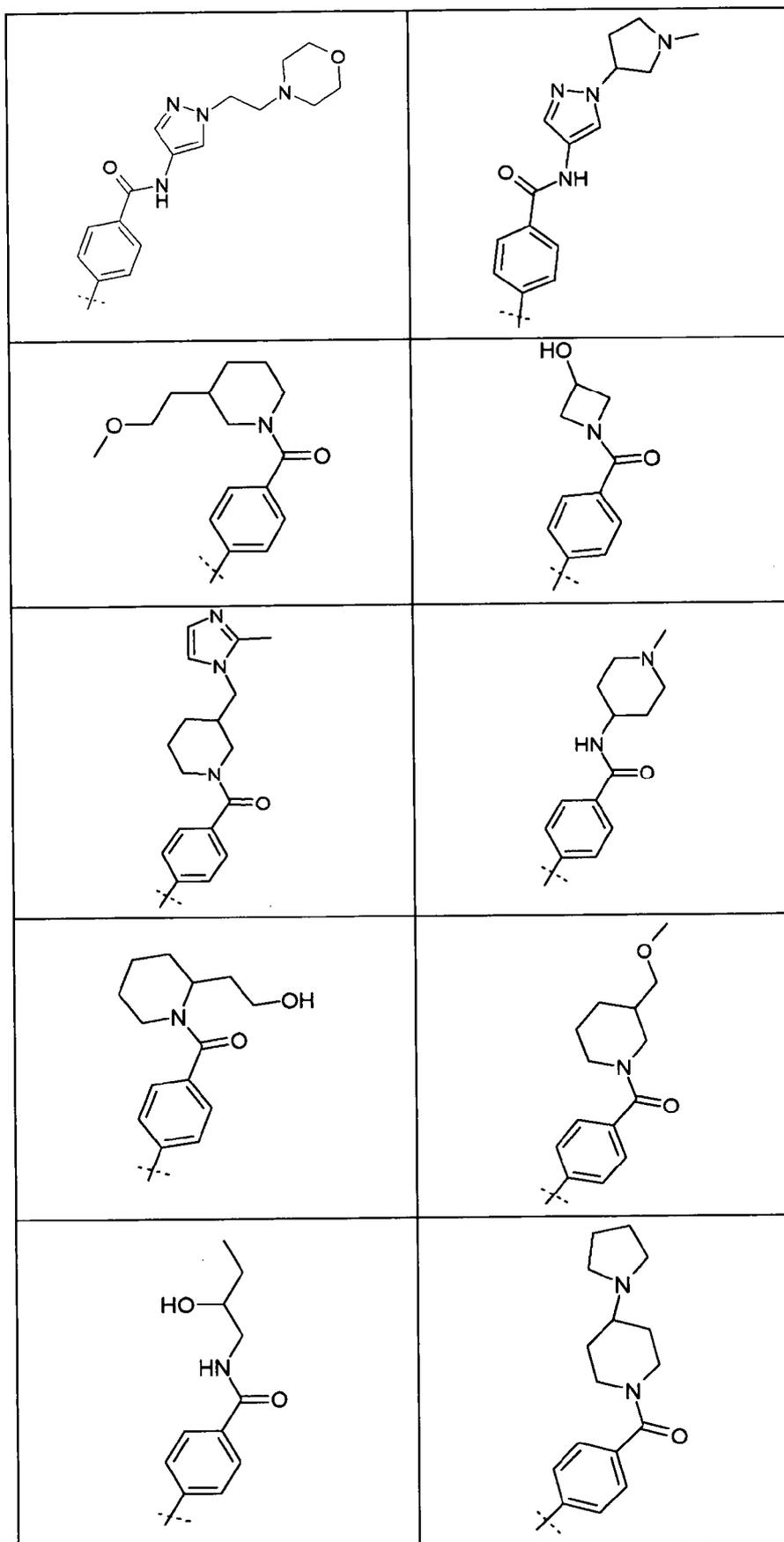


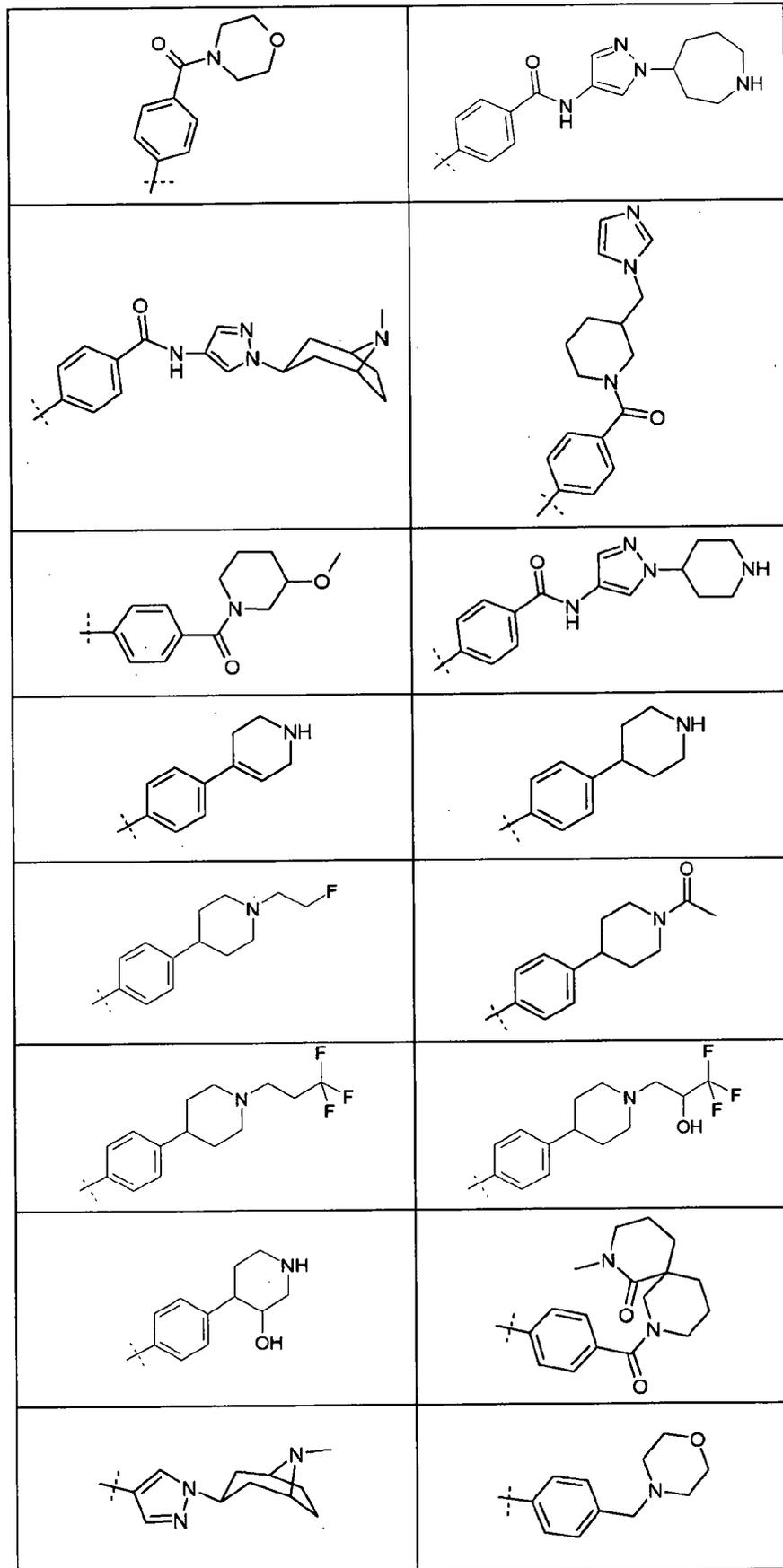


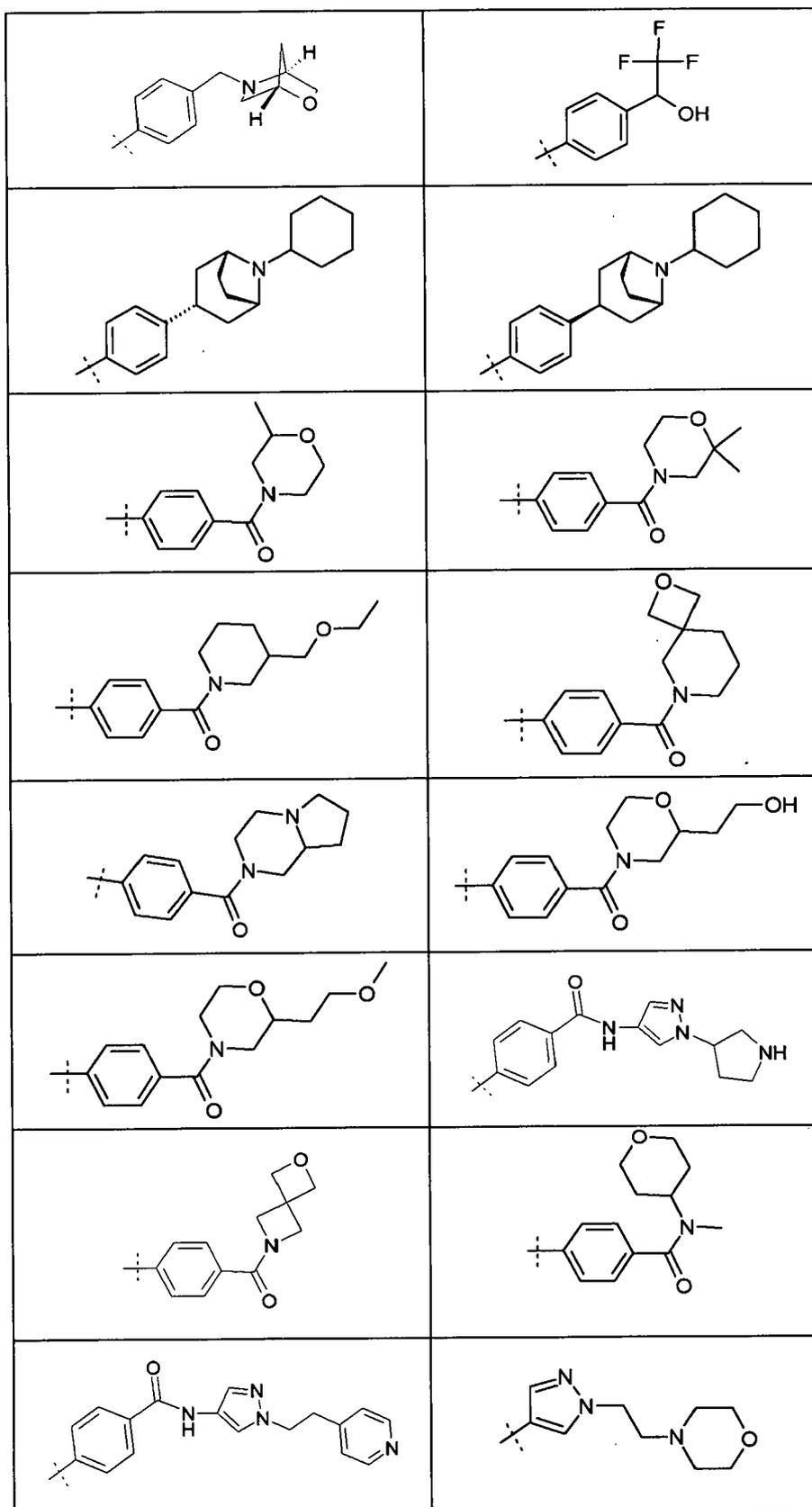


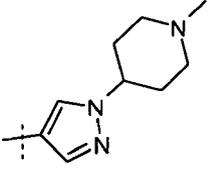
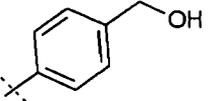
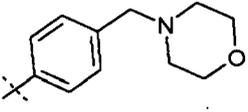
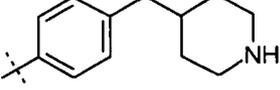
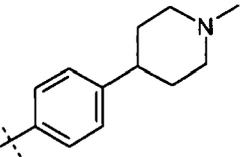
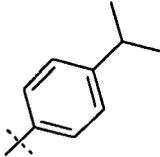
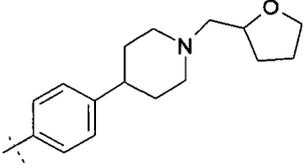
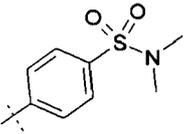
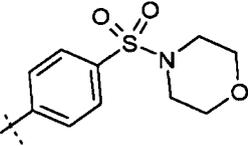
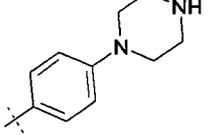
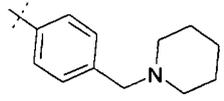
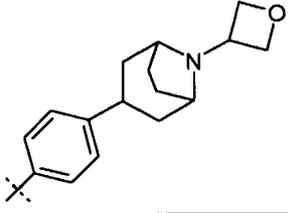
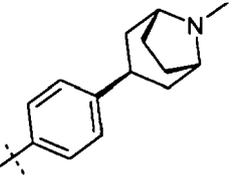
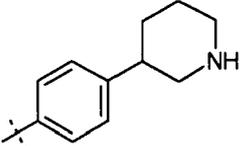
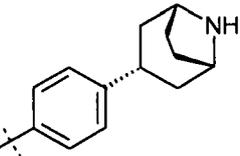
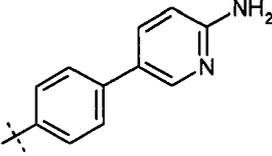
	
	
	
	
	
	

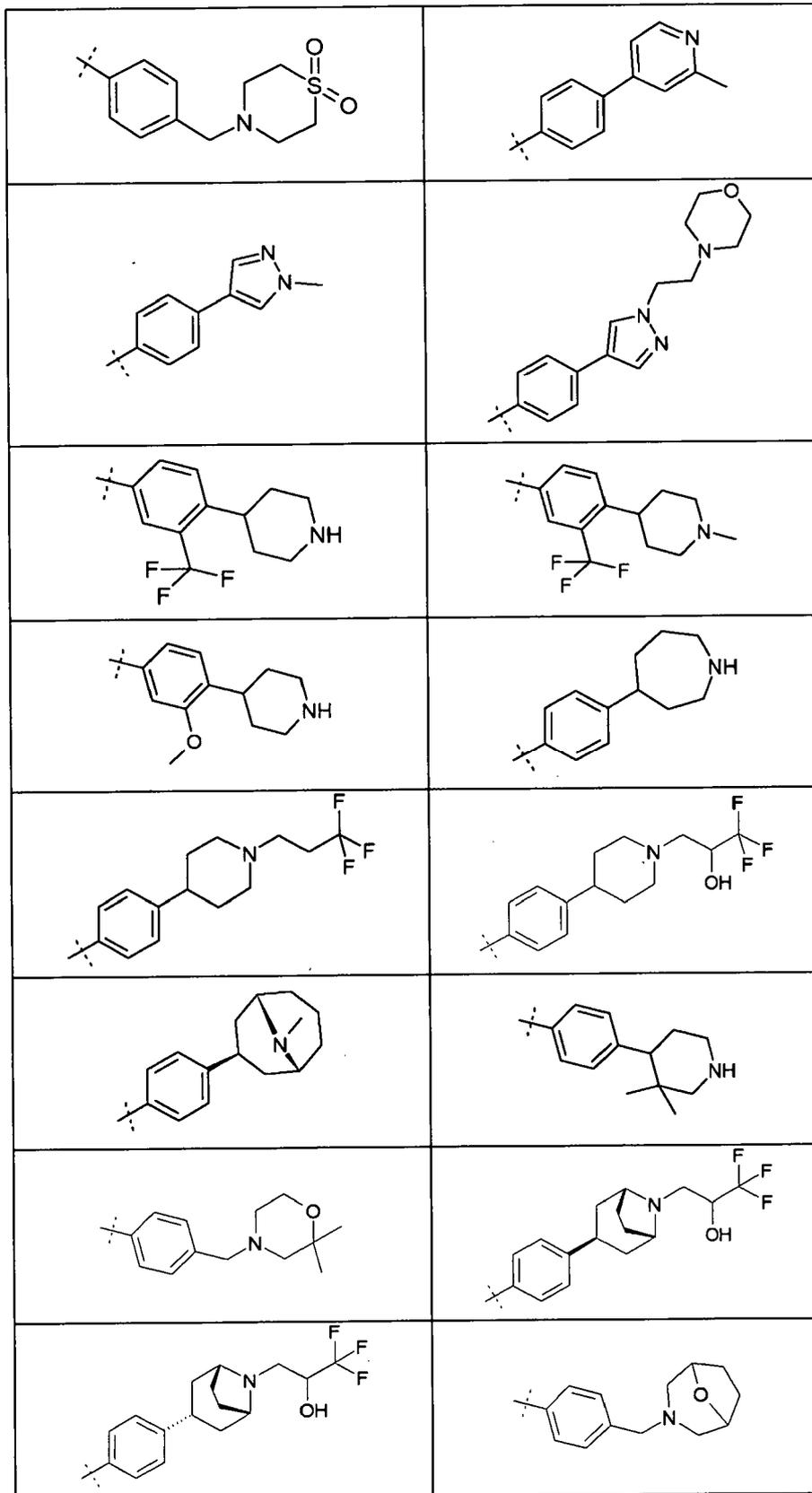
	
	
	
	
	

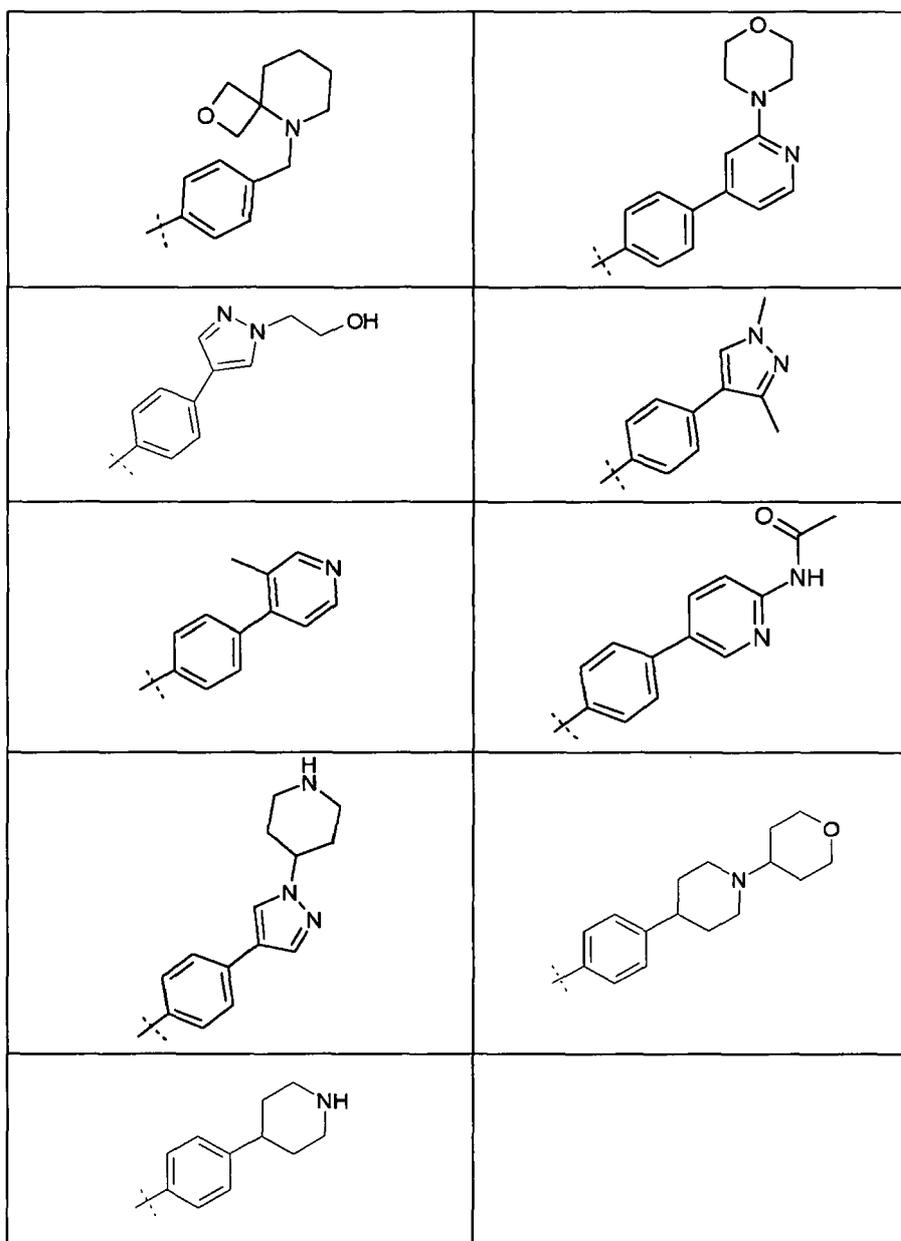




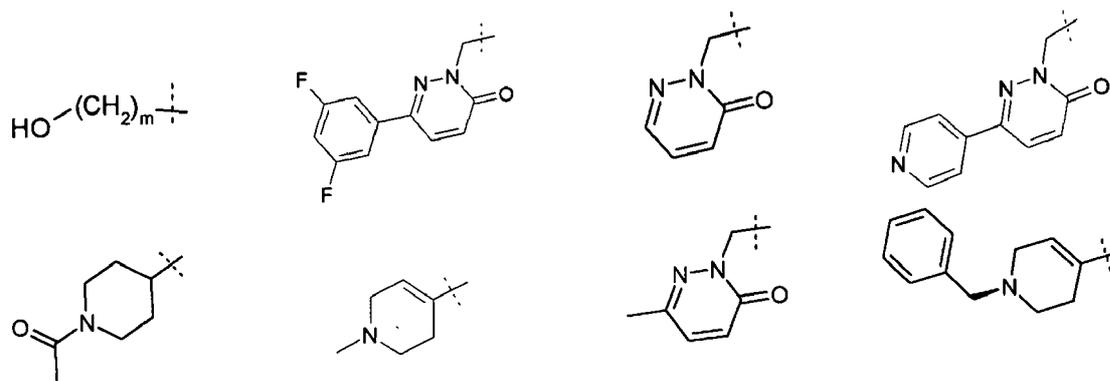


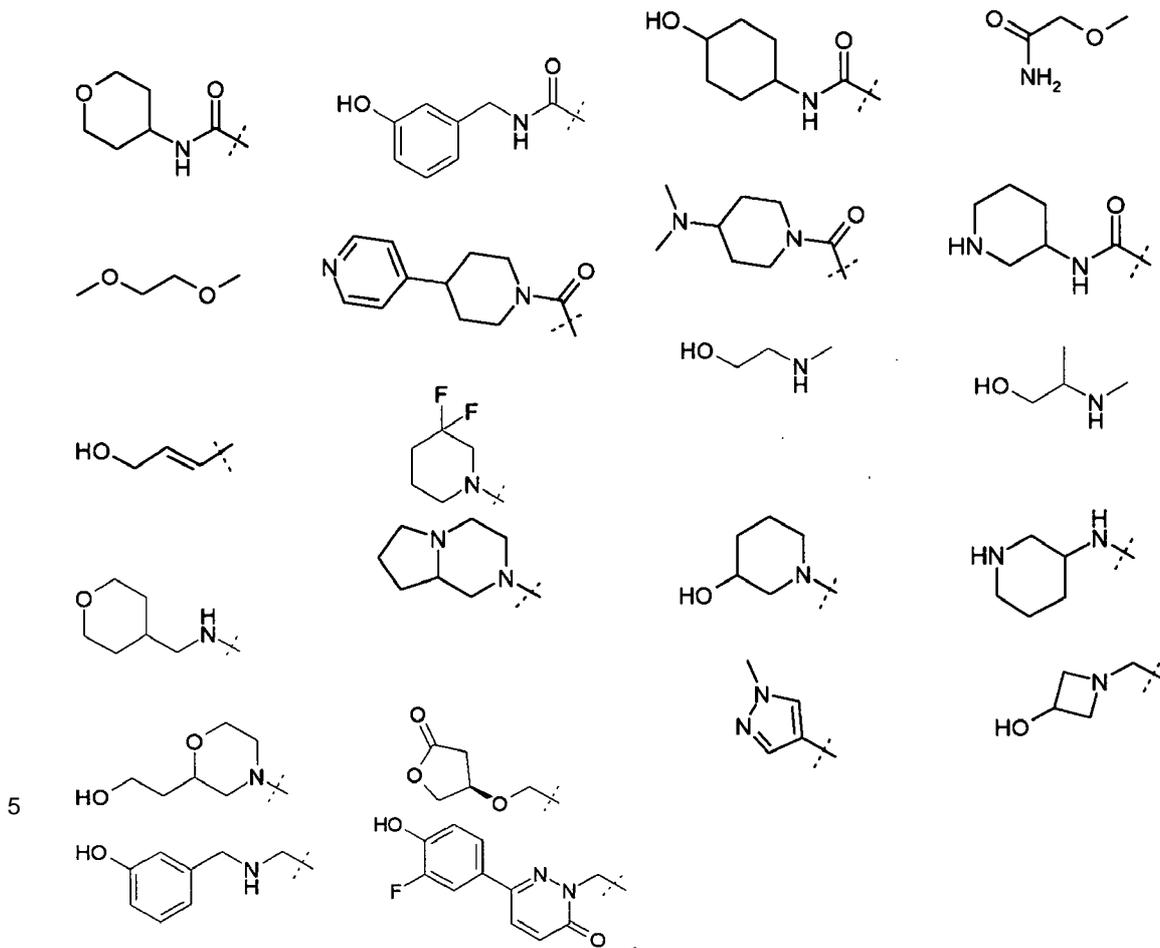




3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R<sup>1</sup> indica H, Hal, metilo, trifluorometilo, metoxilo, hidroxilo o uno de los siguientes grupos:

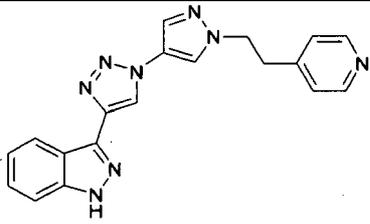
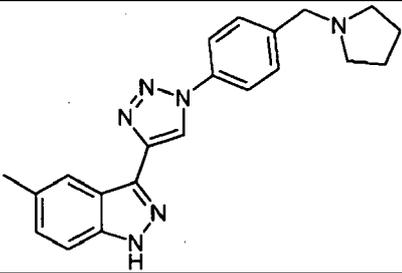
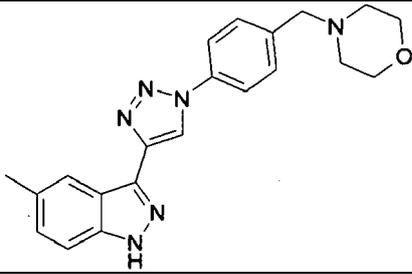
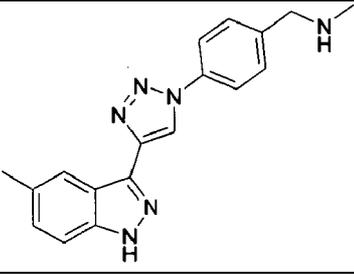
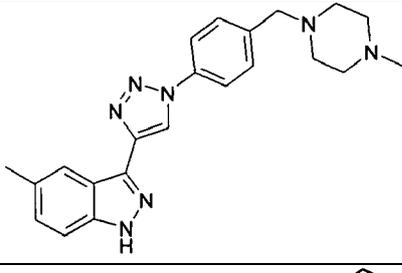
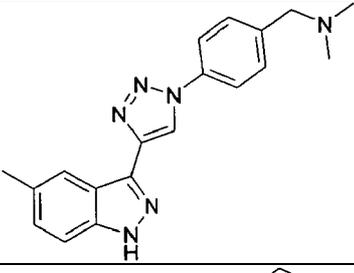
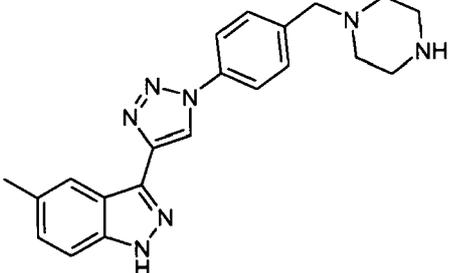
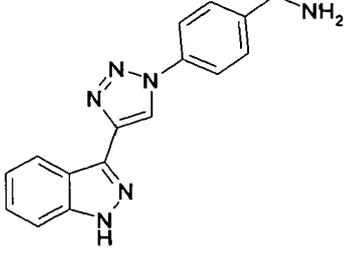
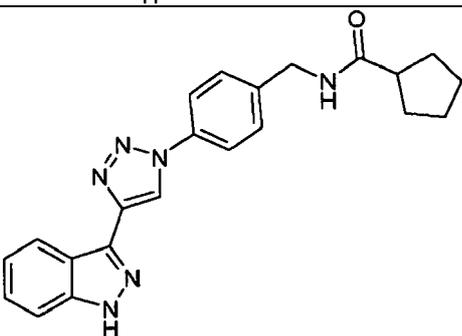
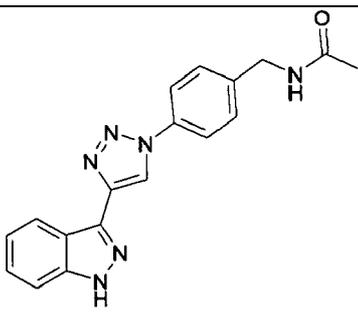


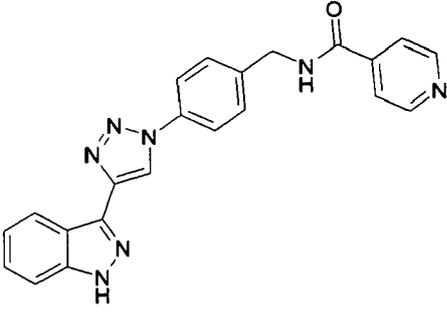
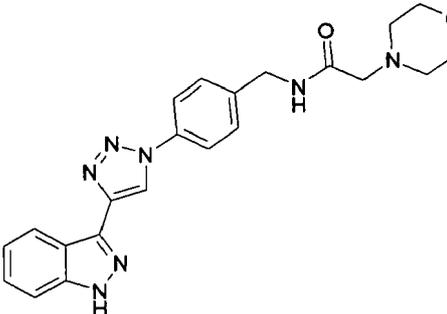
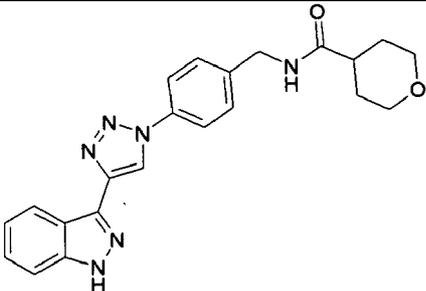
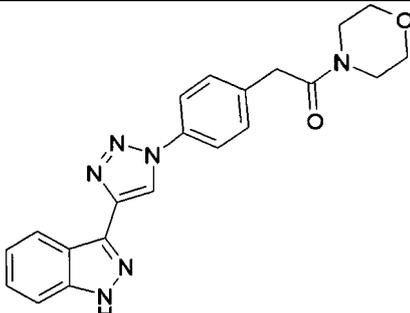
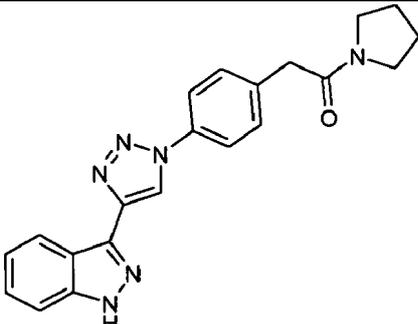
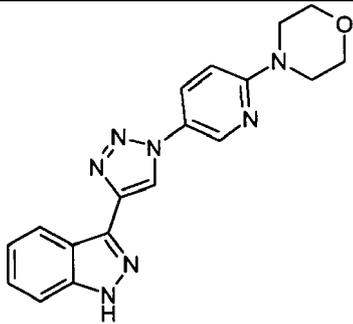
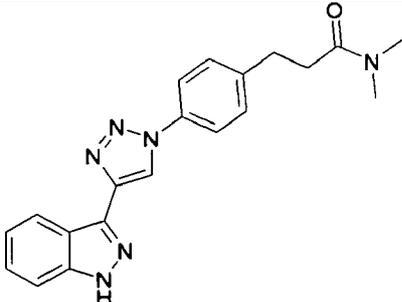
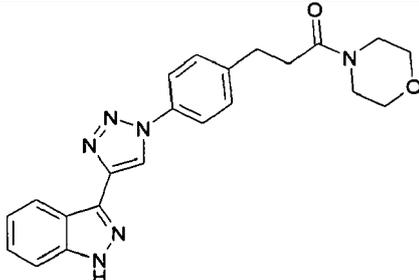
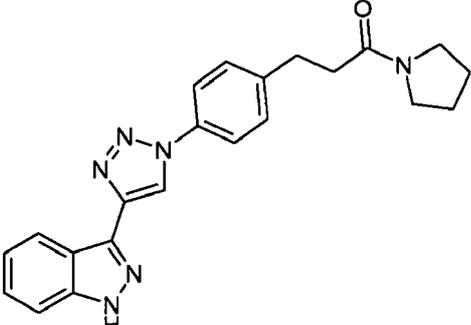
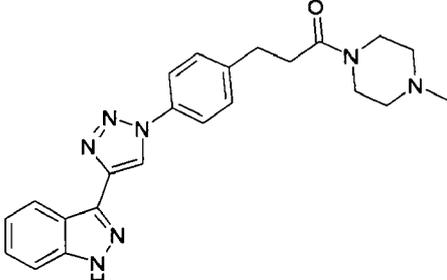


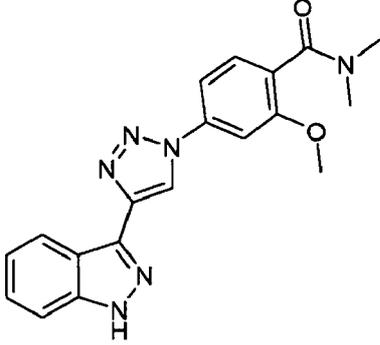
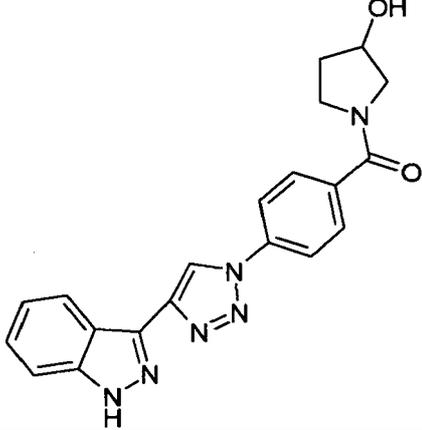
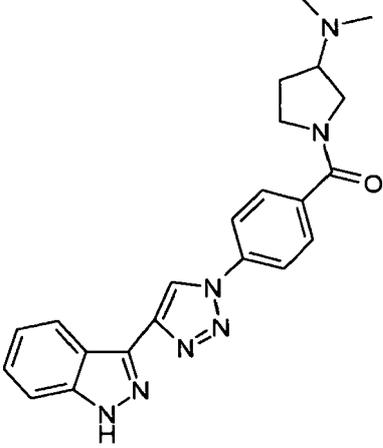
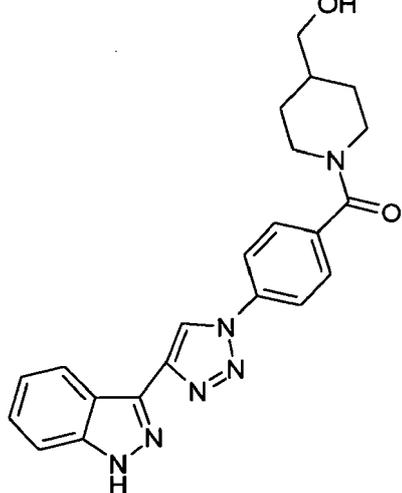
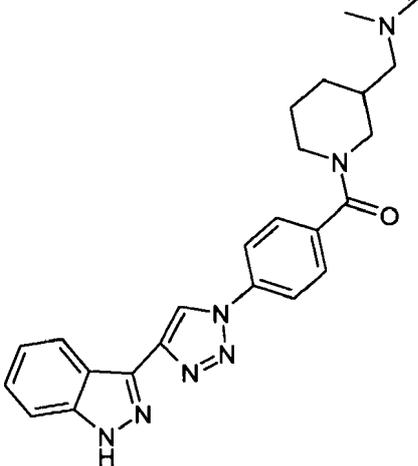
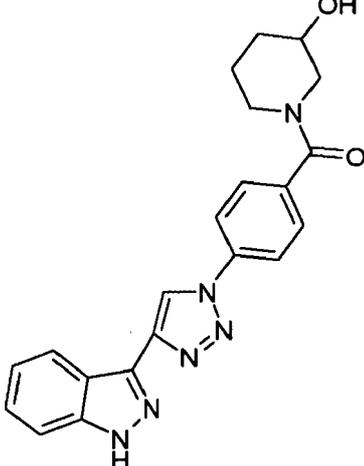


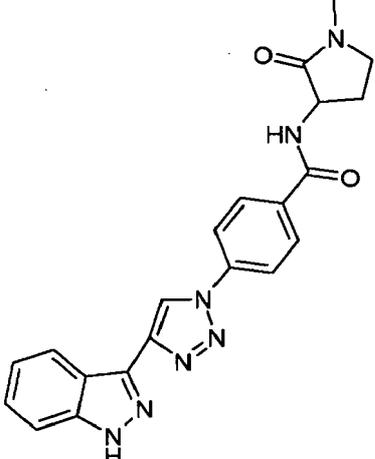
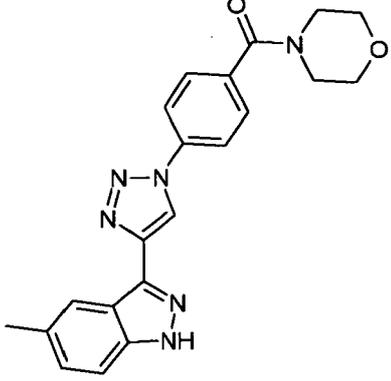
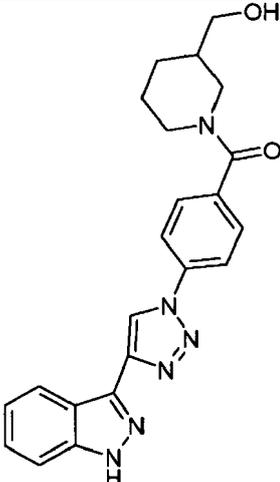
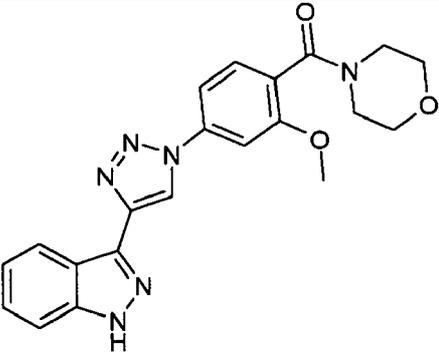
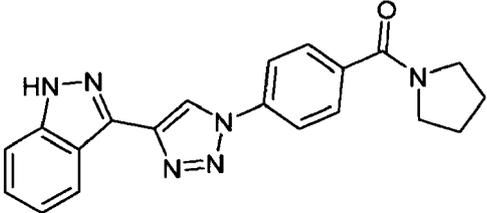
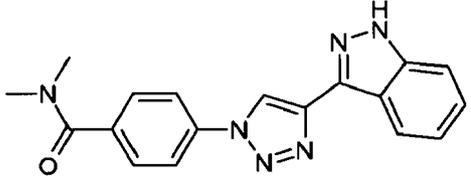
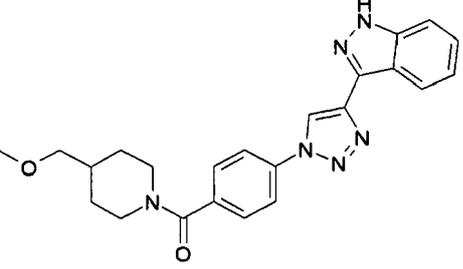
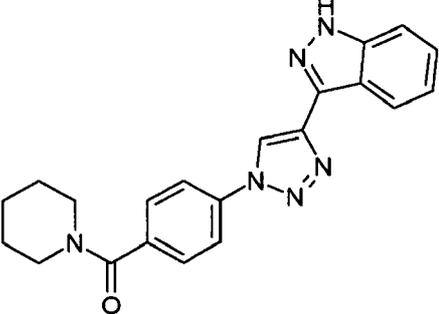
4. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo:

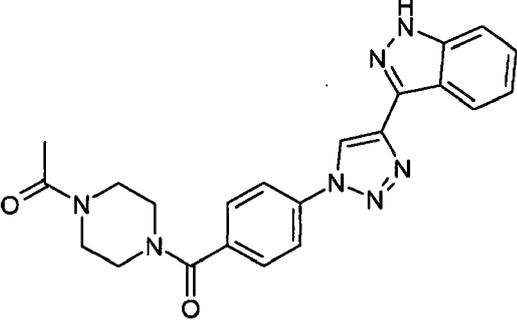
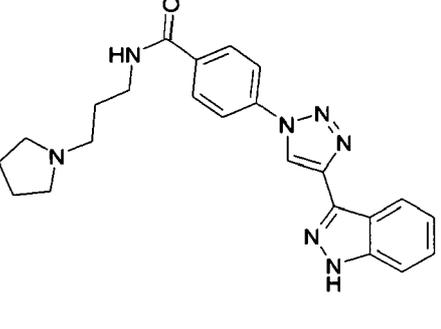
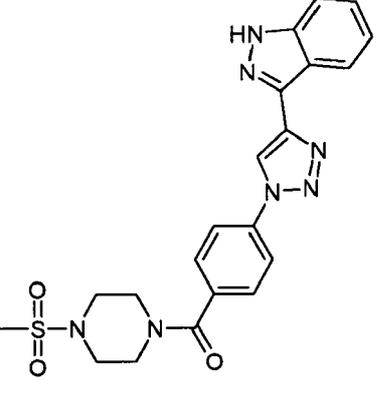
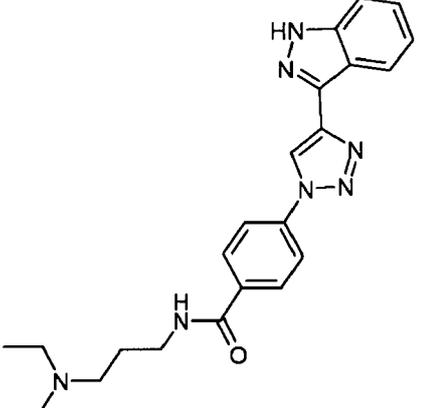
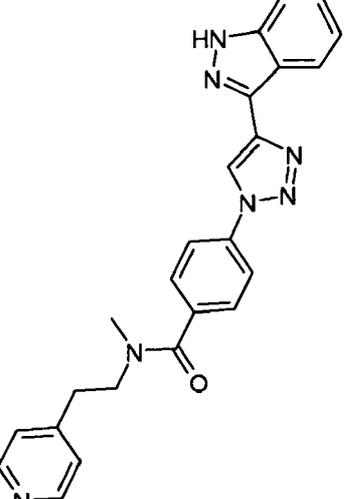
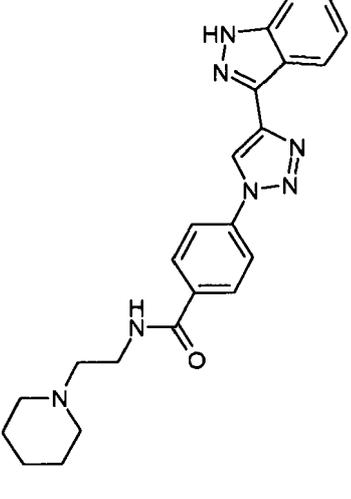
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
1		2	
3		4	

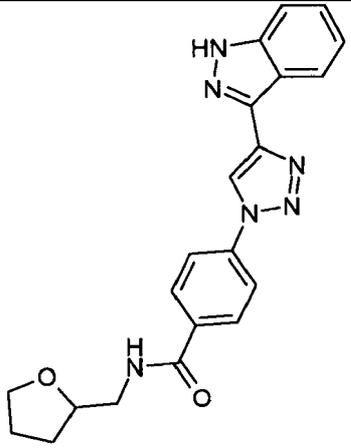
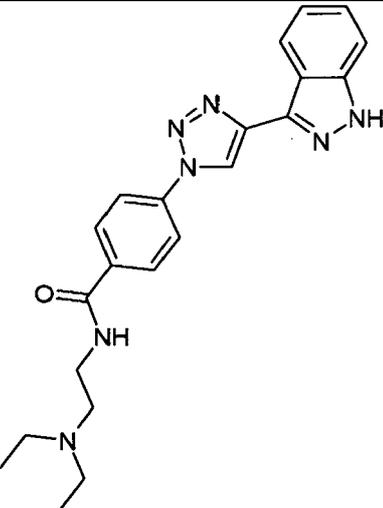
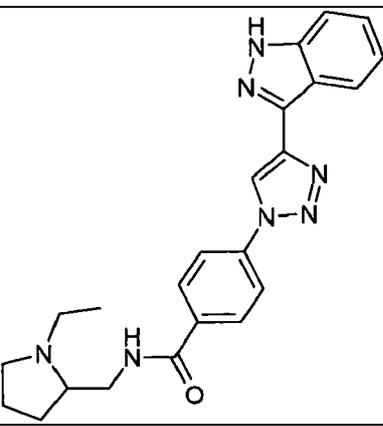
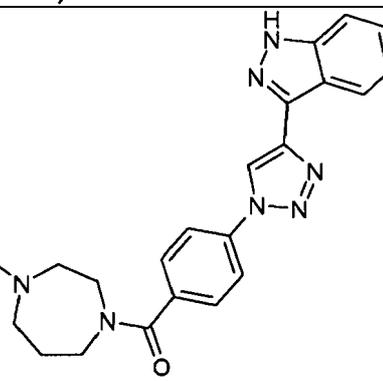
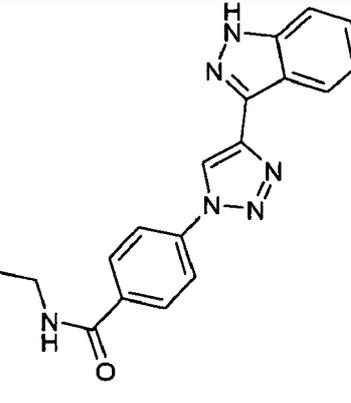
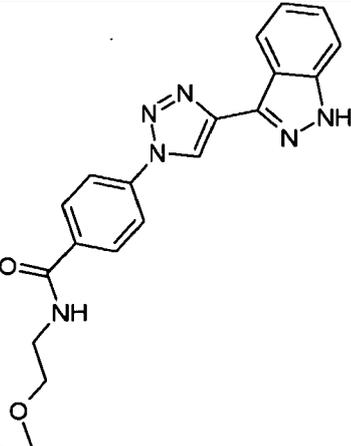
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

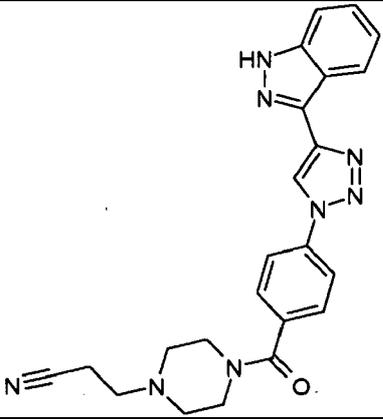
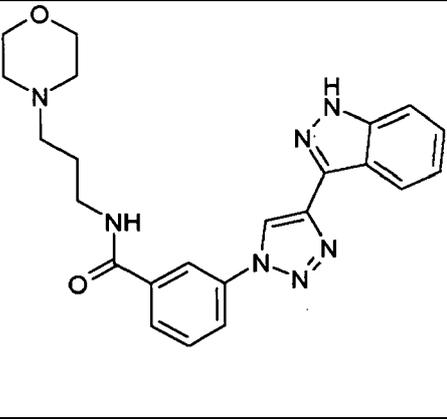
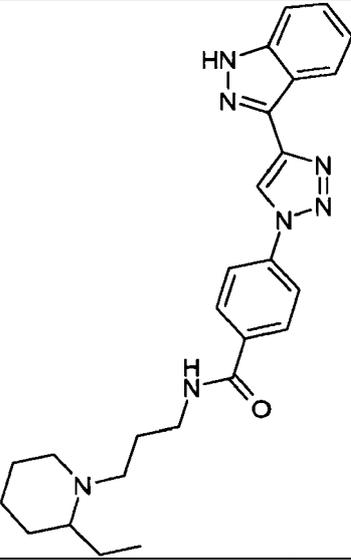
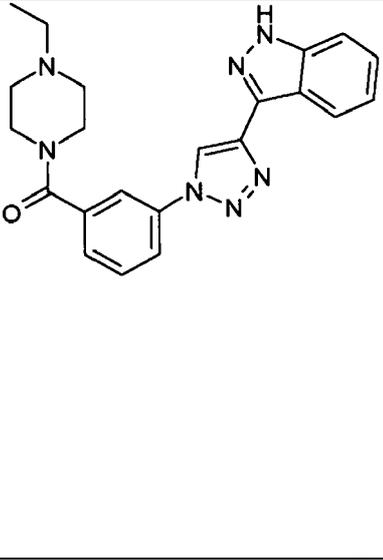
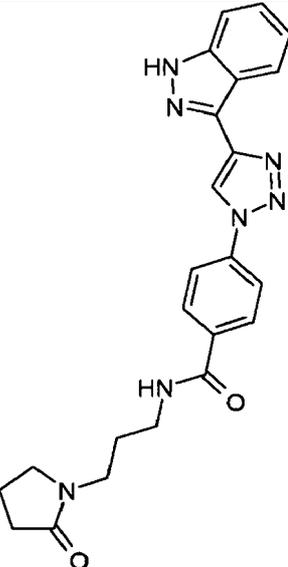
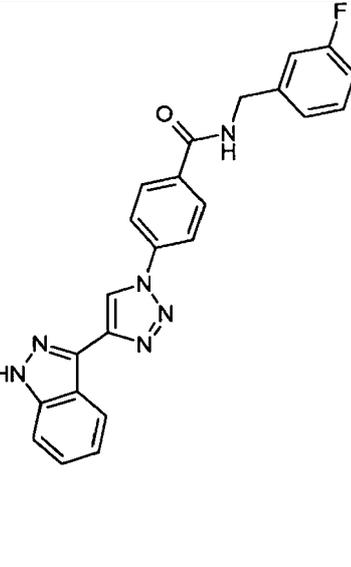
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
25		26	
27		28	
29		30	

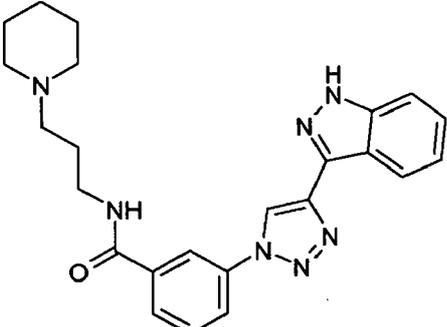
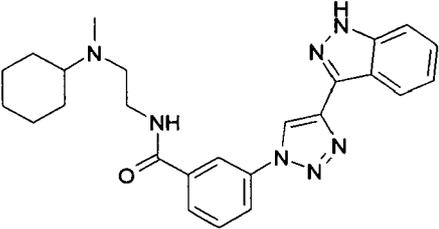
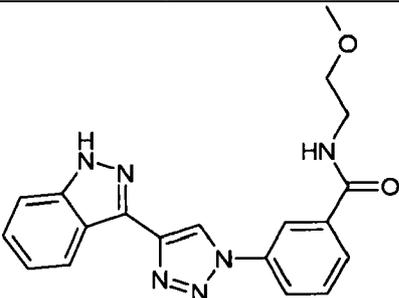
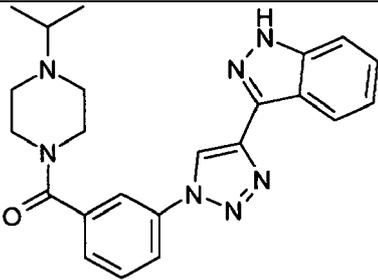
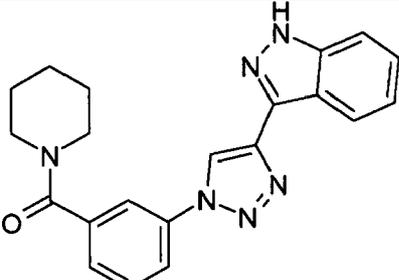
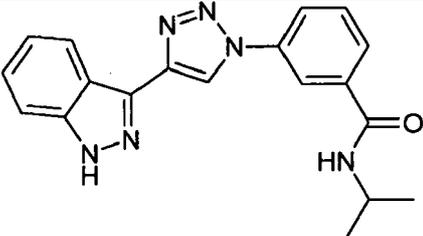
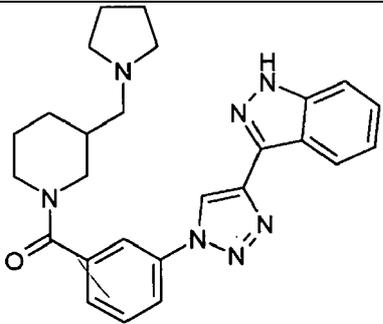
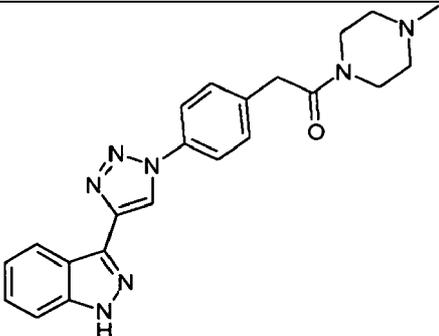
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

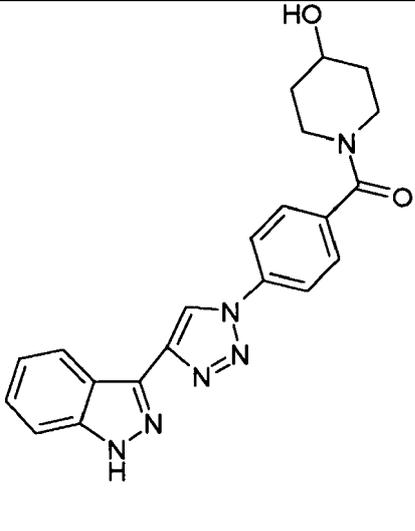
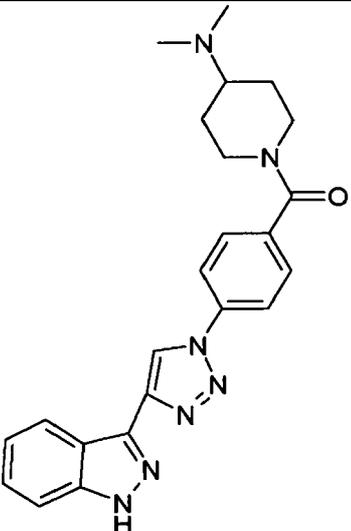
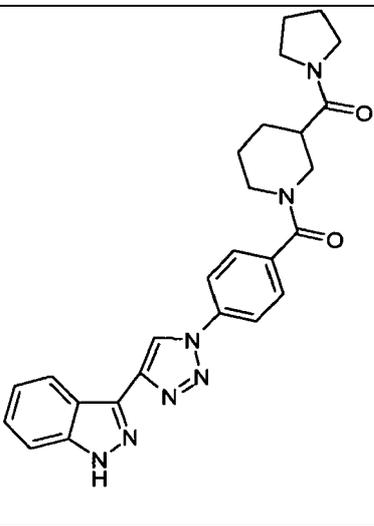
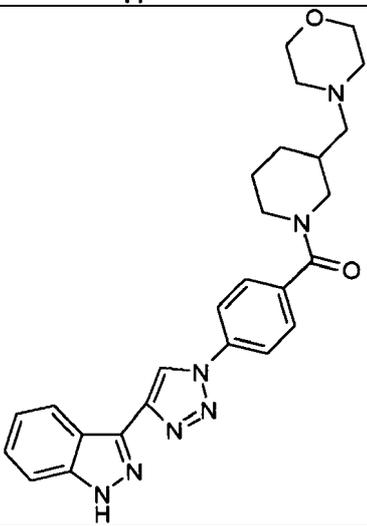
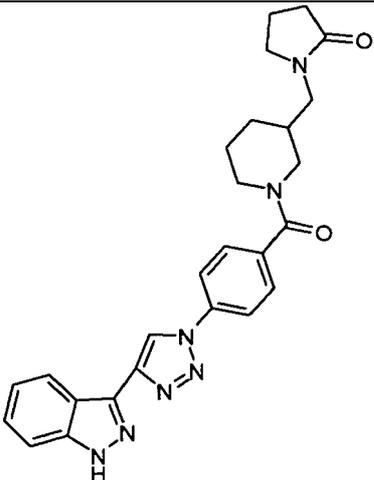
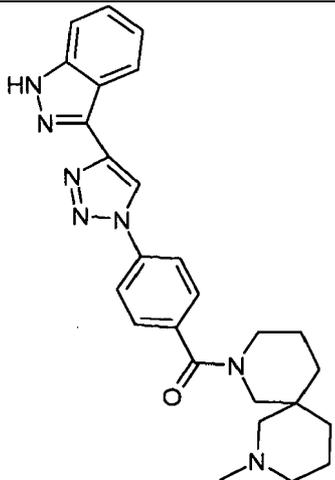
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
39	 <chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)c2ccc(cc2)n3nn[nH]3)c4ccccc41</chem>	40	 <chem>CC1CCN(C1)CCCNC(=O)c2ccc(cc2)n3nn[nH]3c4ccccc43</chem>
41	 <chem>CS(=O)(=O)N1CCN(C(=O)c2ccc(cc2)n3nn[nH]3)c4ccccc41</chem>	42	 <chem>CCN(CC)C1CCN(C(=O)c2ccc(cc2)n3nn[nH]3)c4ccccc41</chem>
43	 <chem>CC1CCN(C(=O)c2ccc(cc2)n3nn[nH]3)c4ccccc41</chem>	44	 <chem>C1CCN(C1)CCCNC(=O)c2ccc(cc2)n3nn[nH]3c4ccccc43</chem>

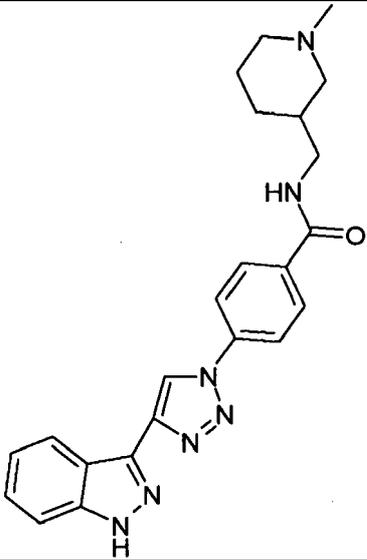
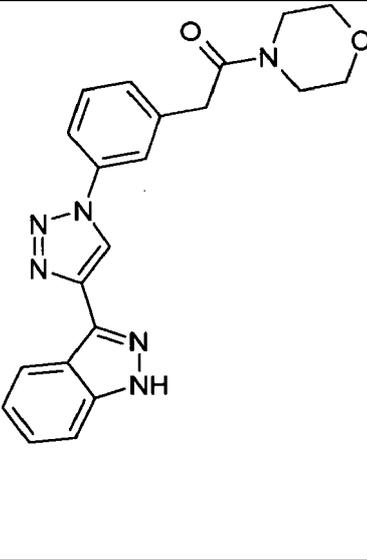
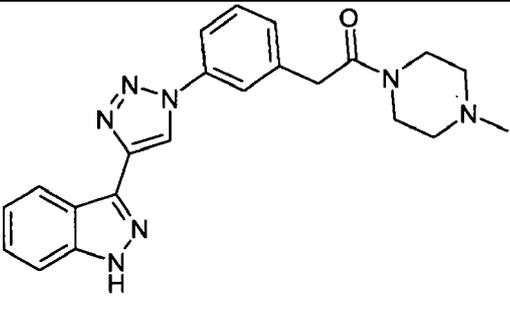
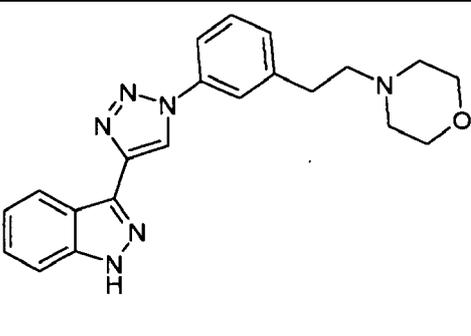
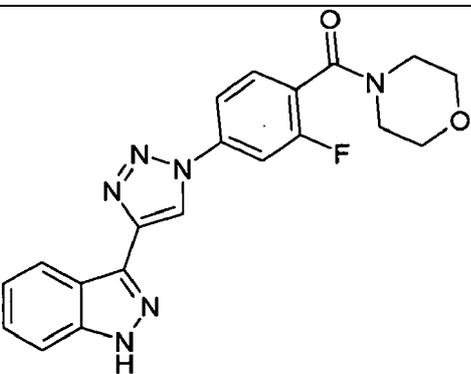
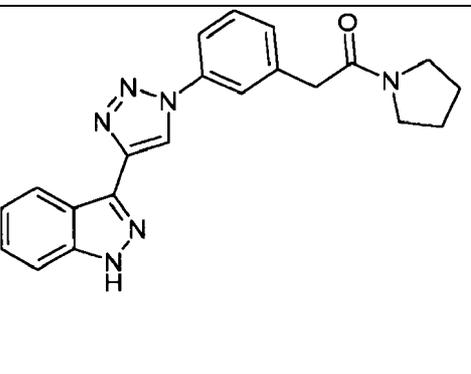
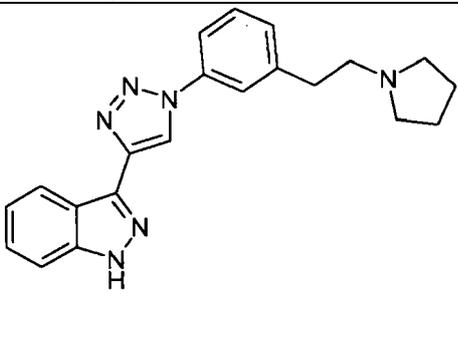
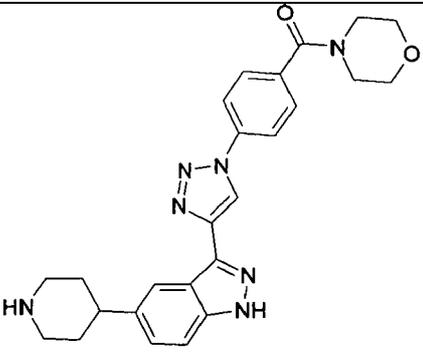
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
45		46	
47		48	
49		50	

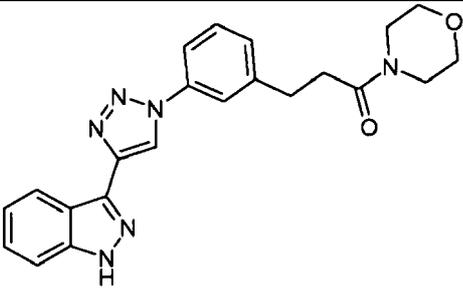
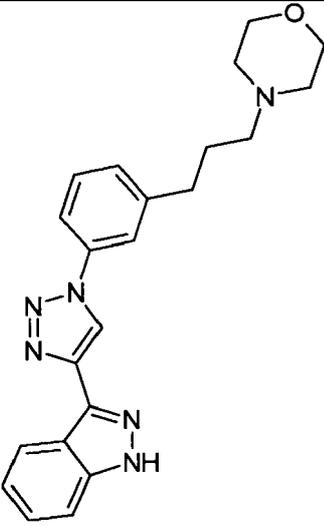
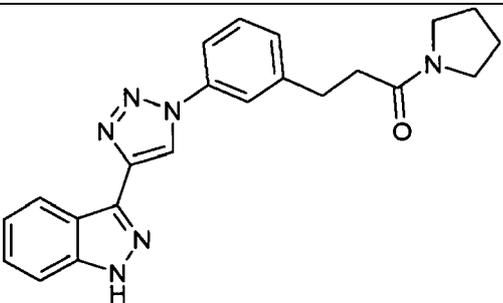
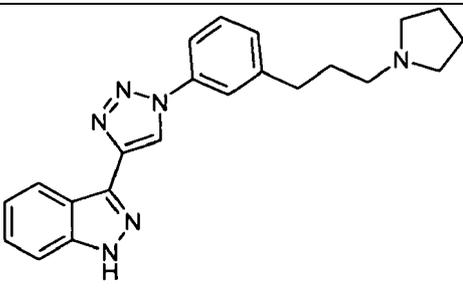
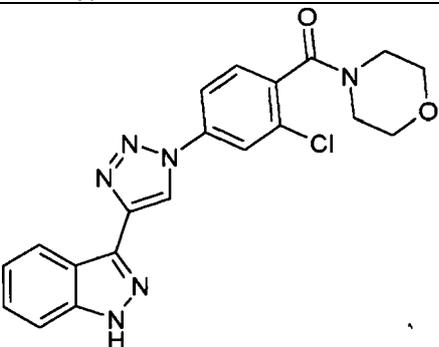
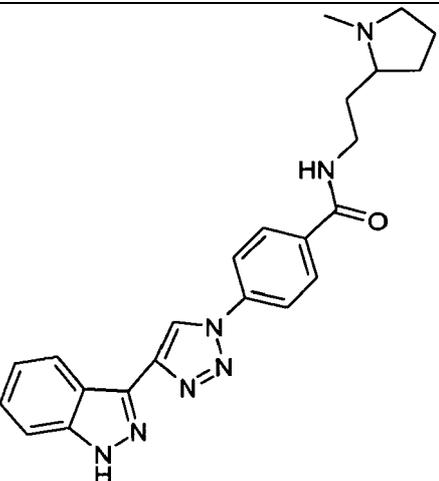
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
51		52	
53		54	
55		56	

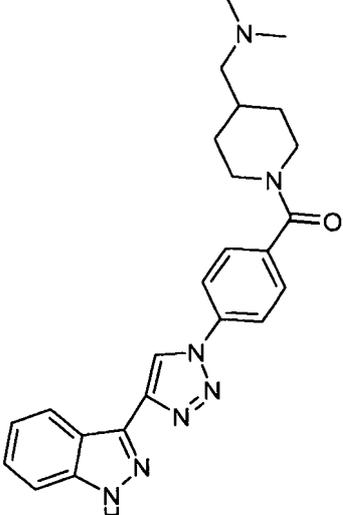
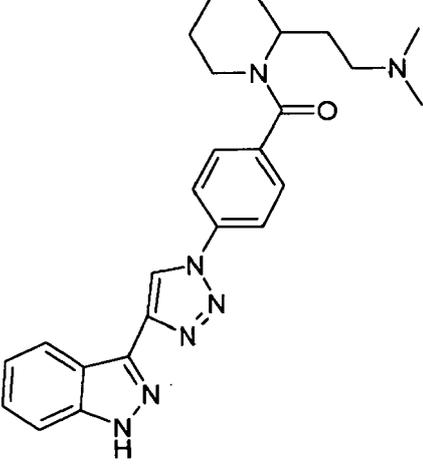
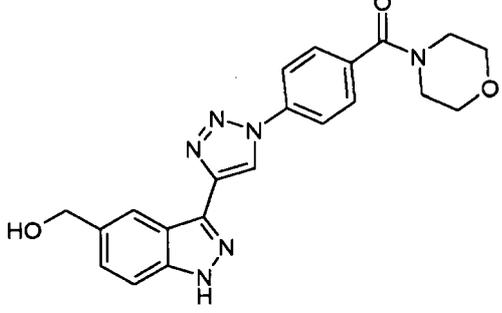
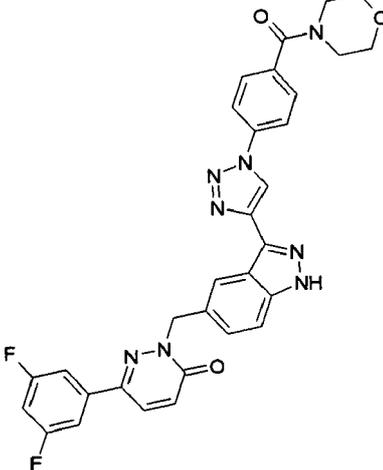
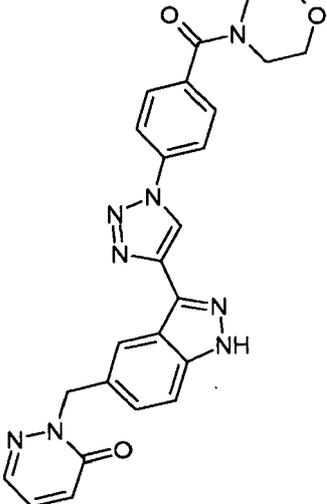
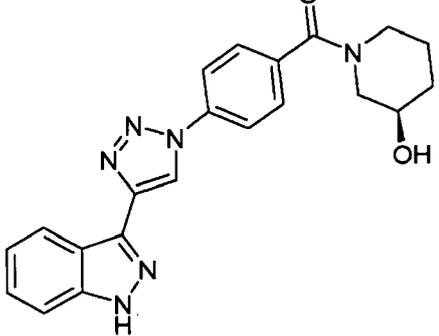
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
57		58	
59		60	
61		62	

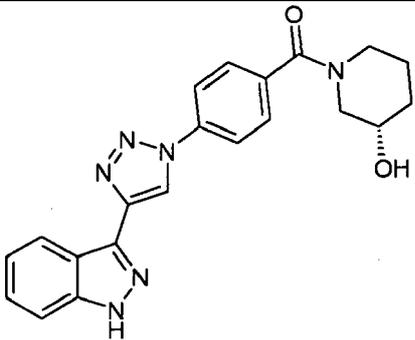
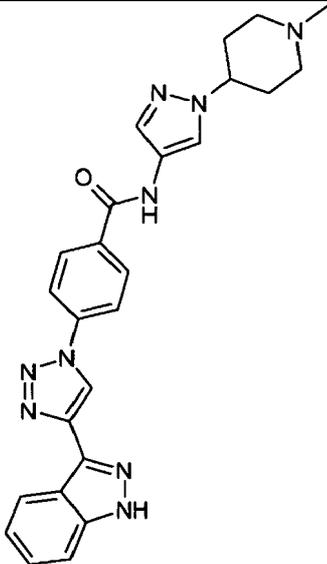
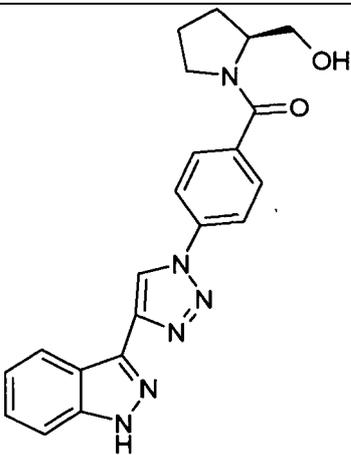
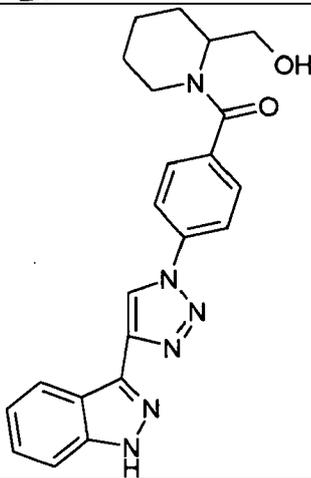
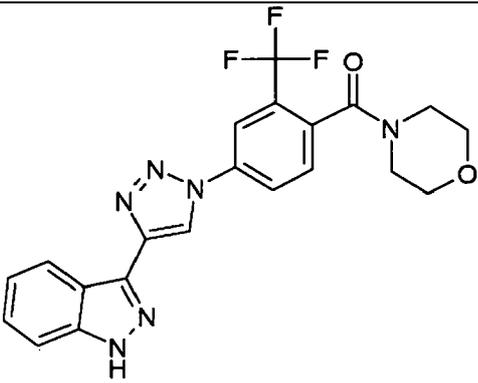
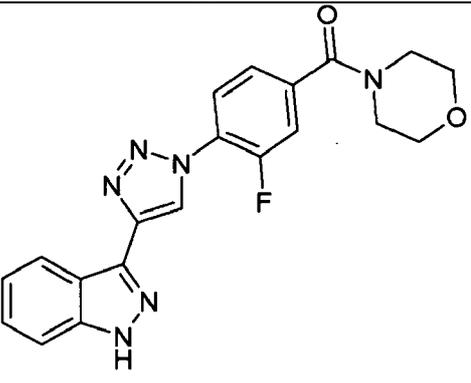
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

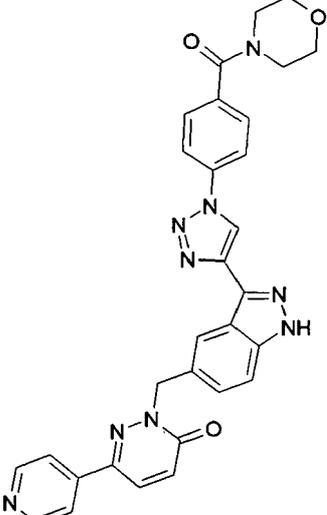
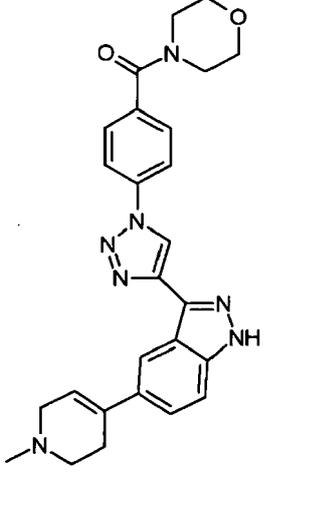
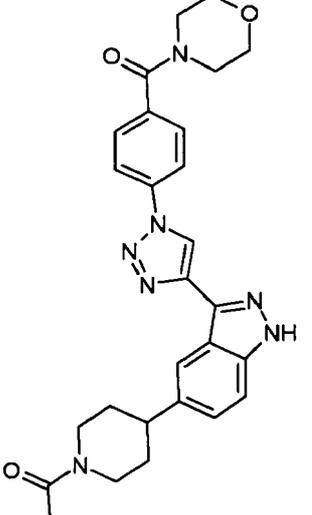
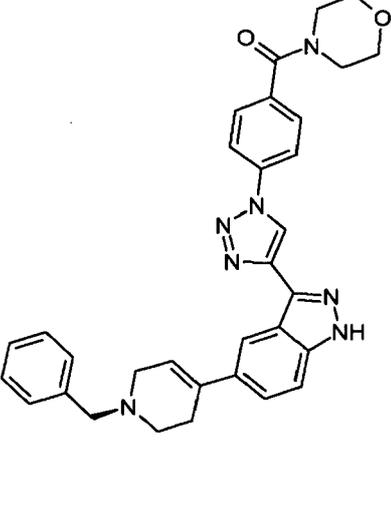
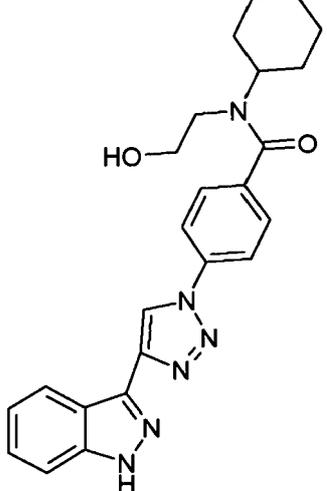
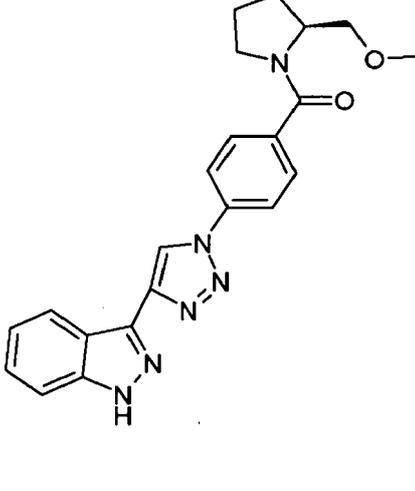
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
71		72	
73		74	
75		76	

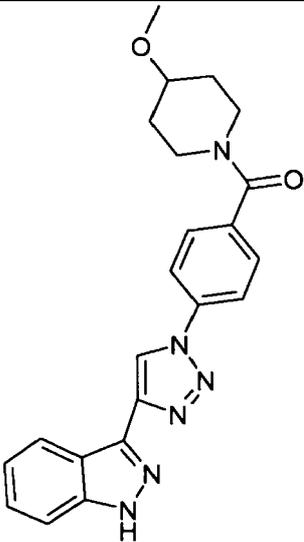
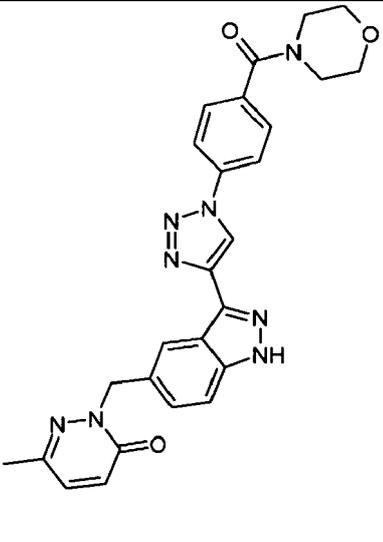
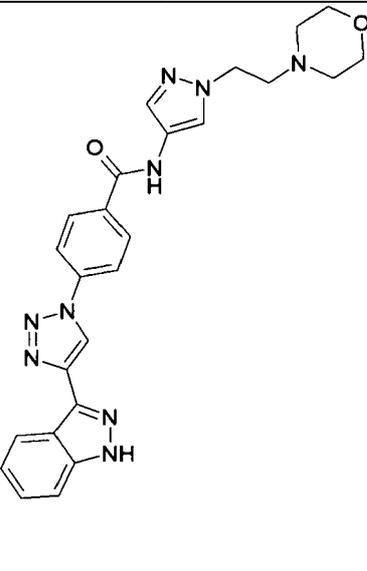
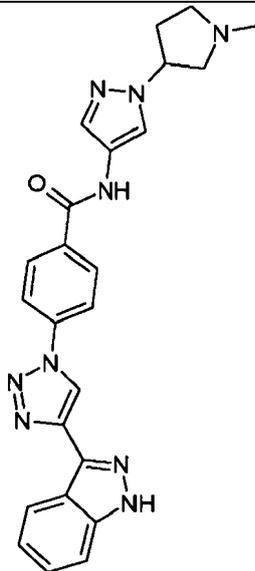
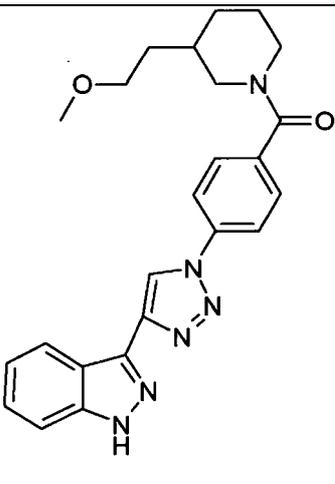
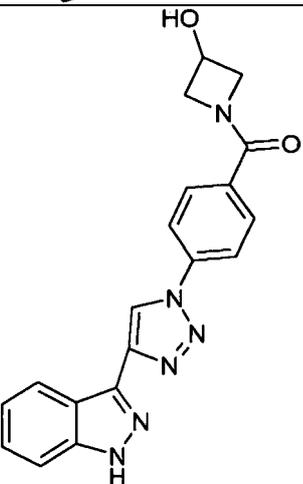
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

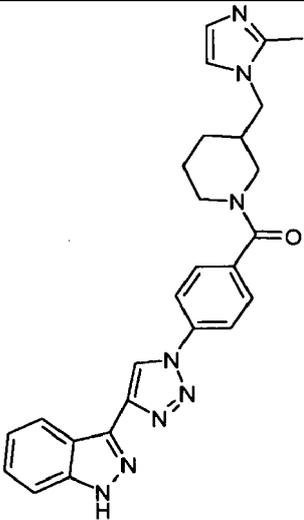
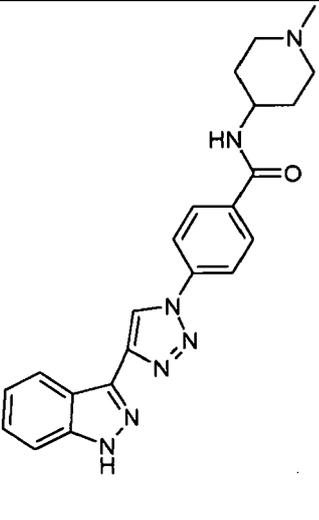
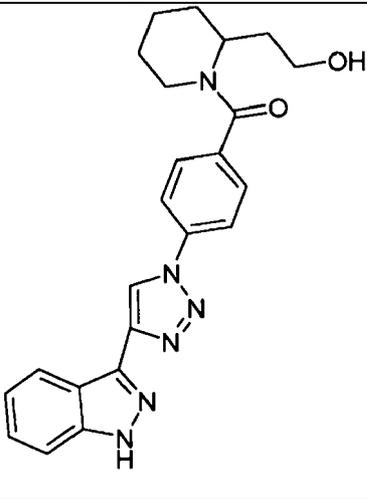
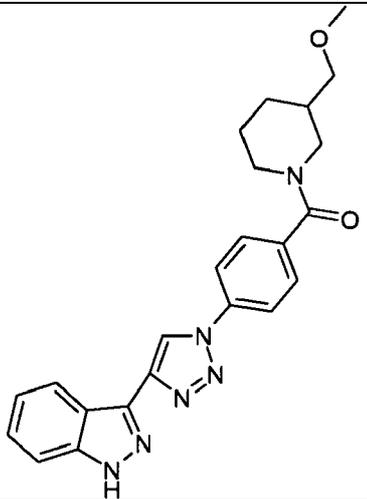
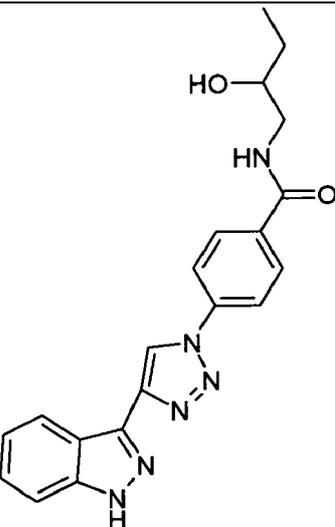
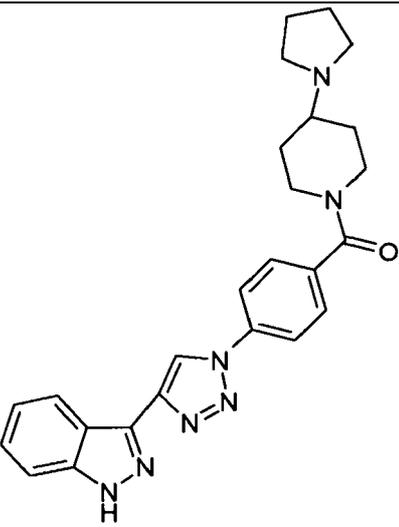
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
85		86	
87		88	
89		90	

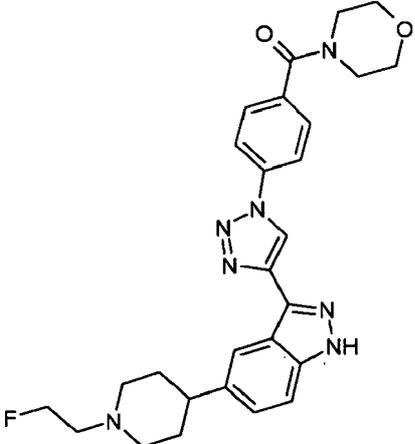
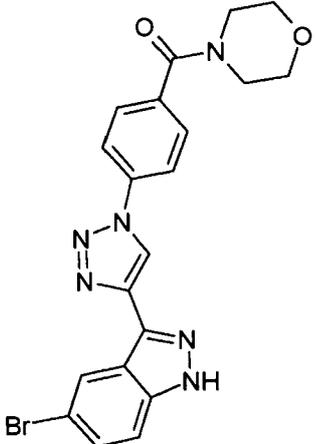
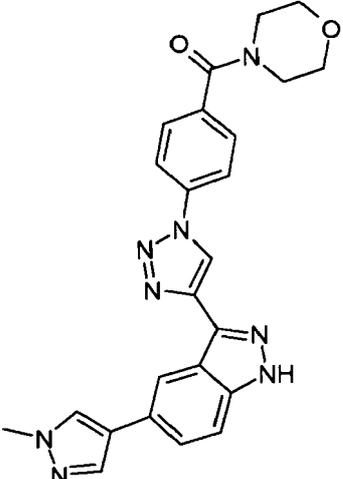
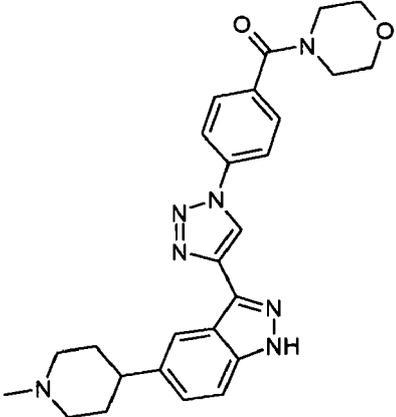
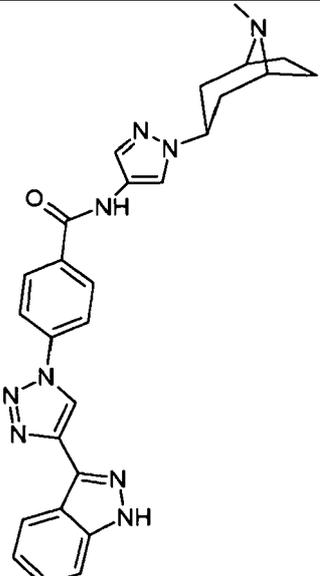
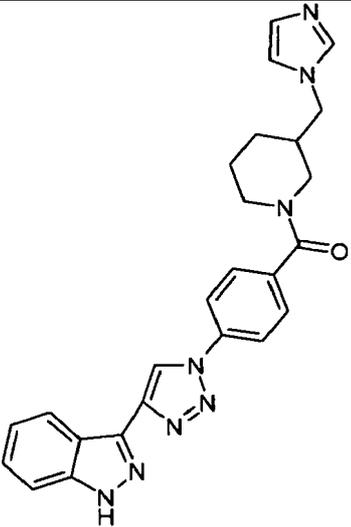
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
91		92	
93		94	
95		96	

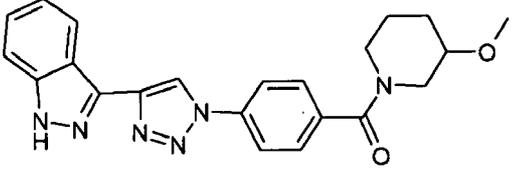
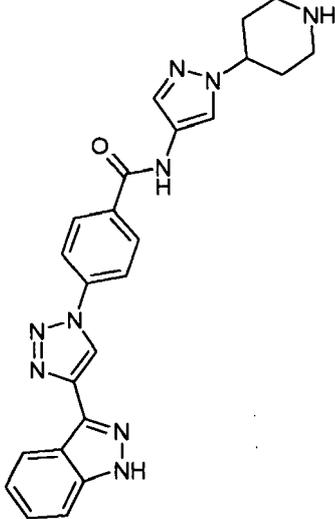
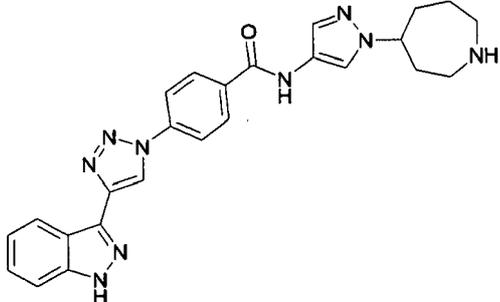
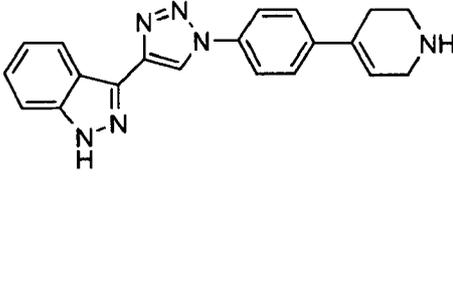
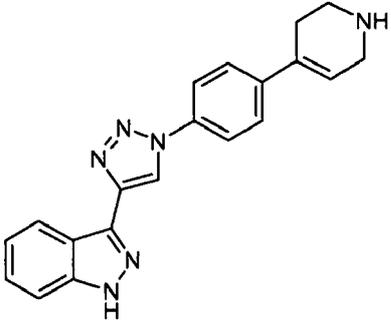
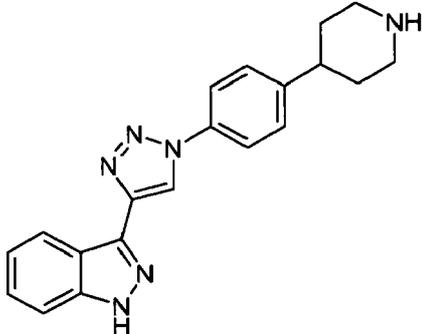
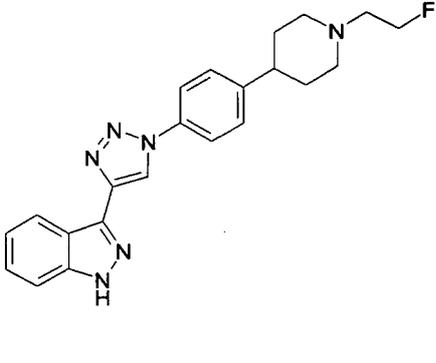
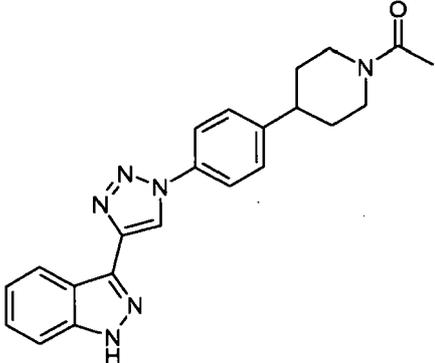
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
97		98	
99		100	
101		102	

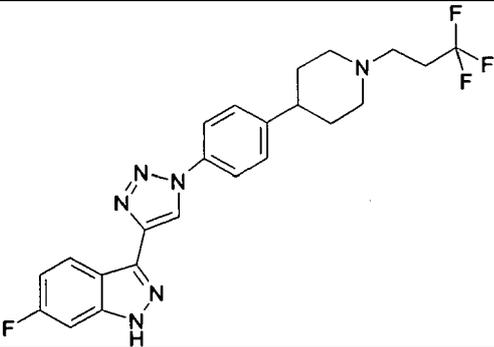
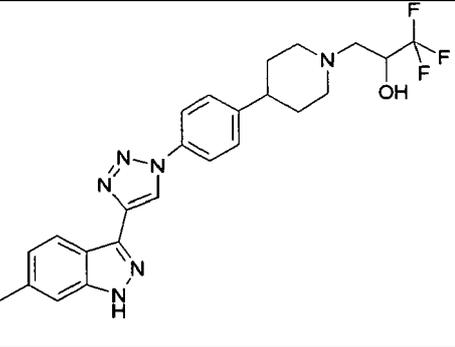
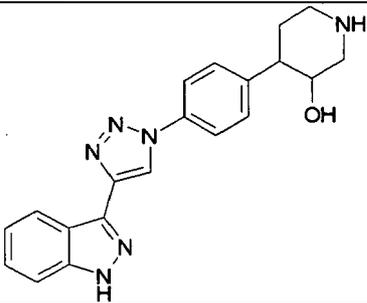
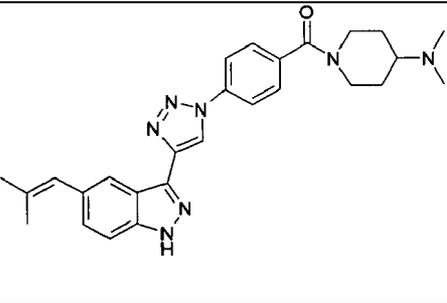
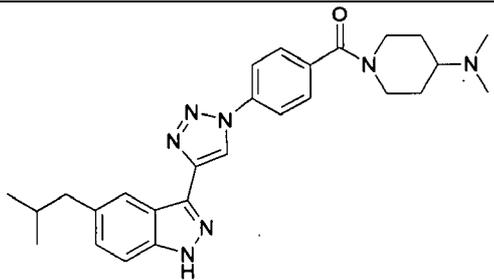
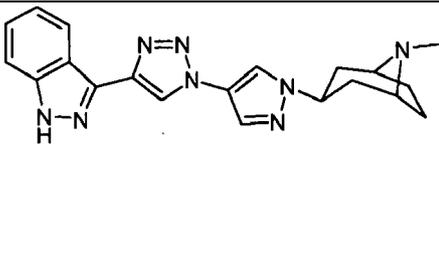
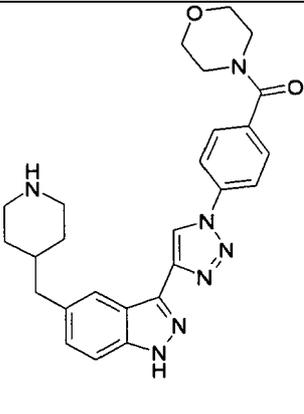
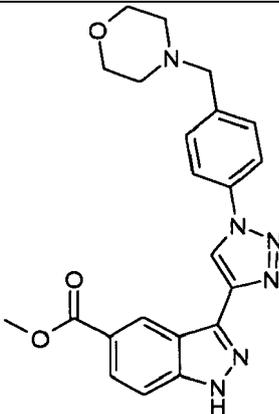
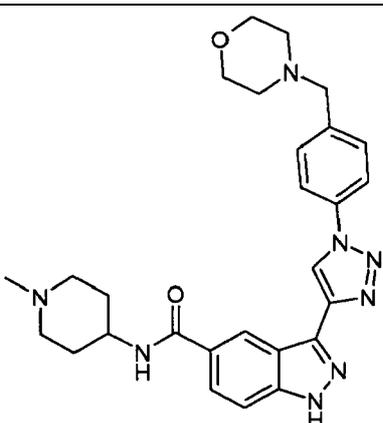
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
103		104	
105		106	
107		108	

Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
109		110	
111		112	
113		114	

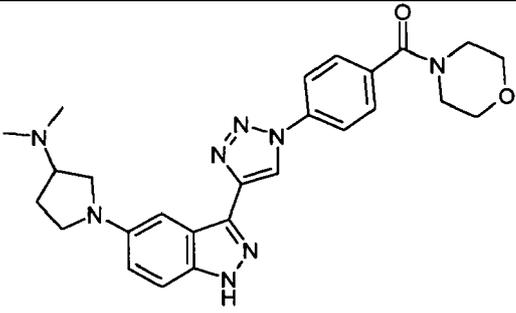
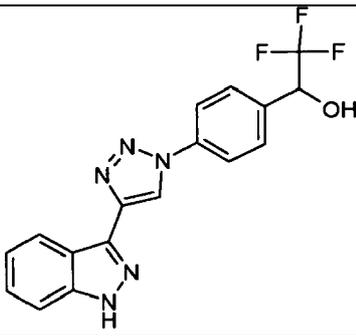
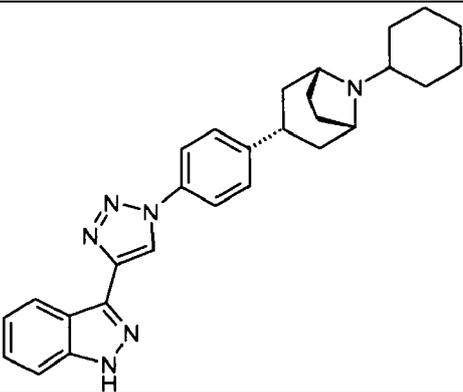
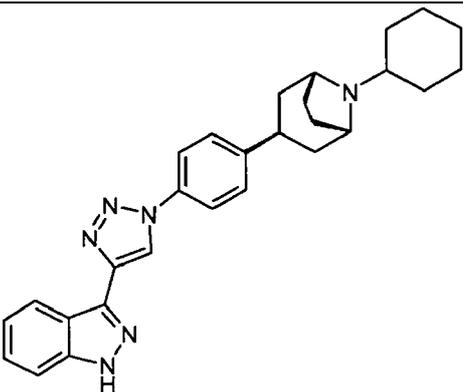
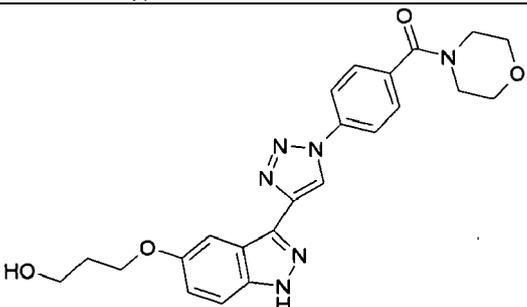
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
115		116	
117		118	
119		120	

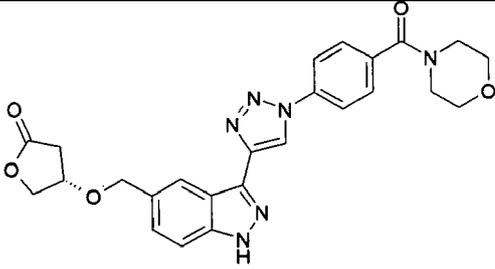
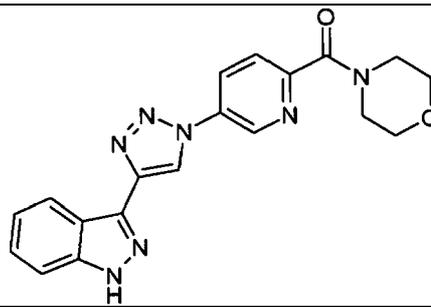
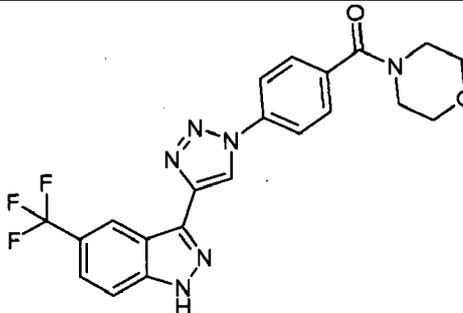
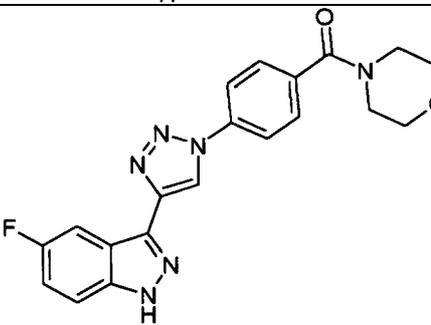
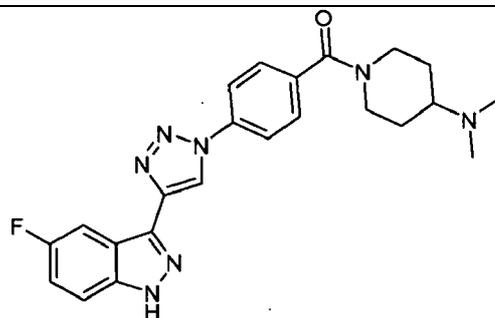
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
121		122	
123		124	
125		126	

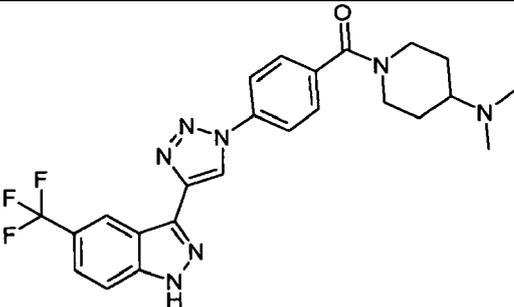
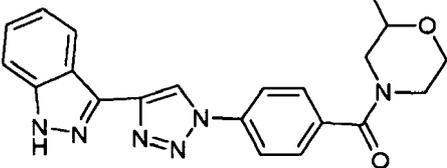
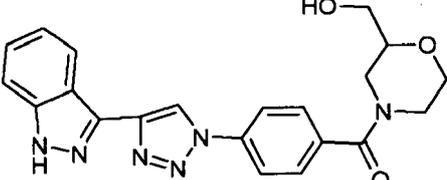
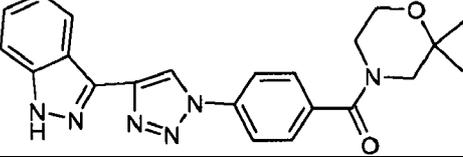
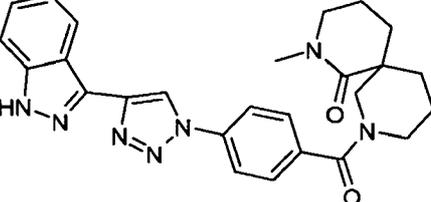
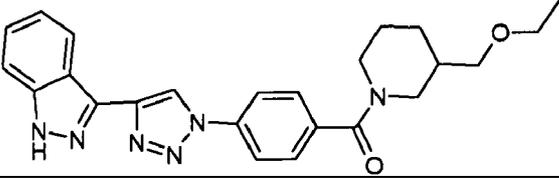
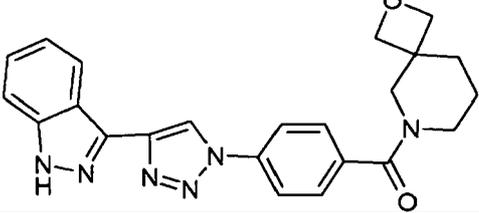
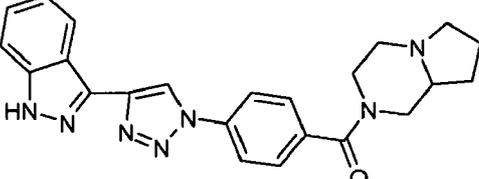
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

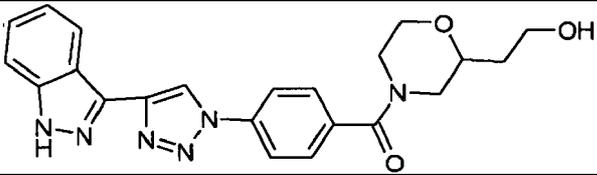
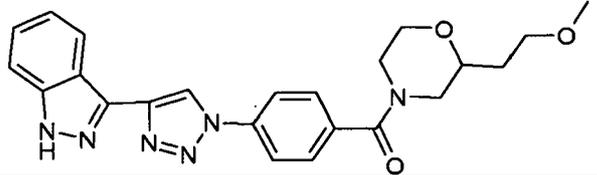
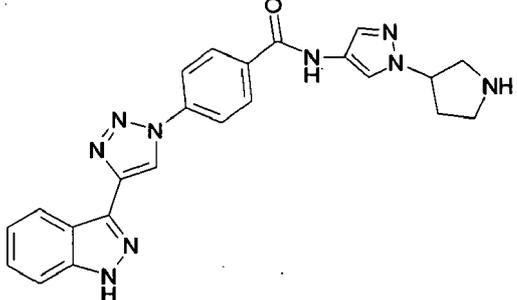
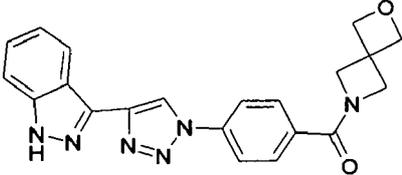
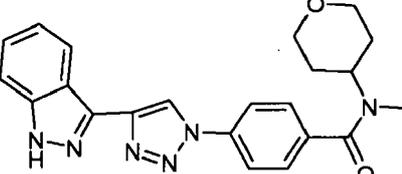
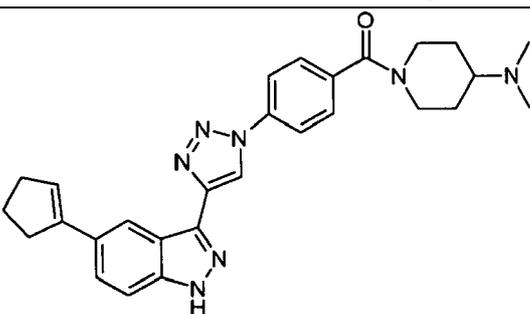
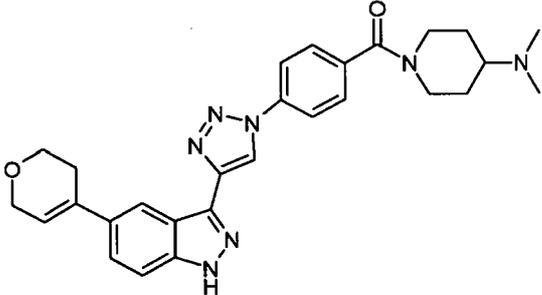
Ej.	compuestos	Ej.	compuestos
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143			

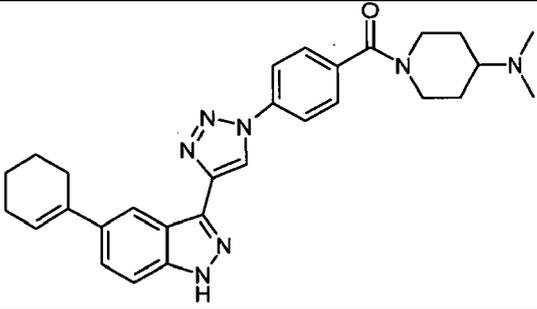
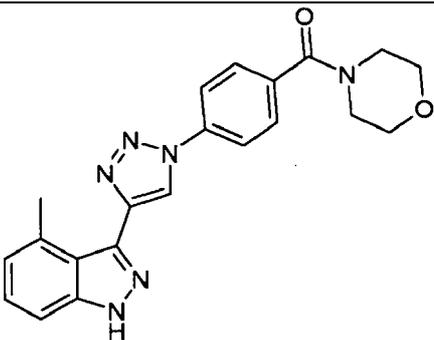
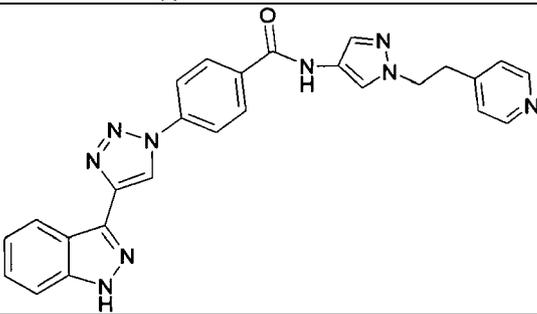
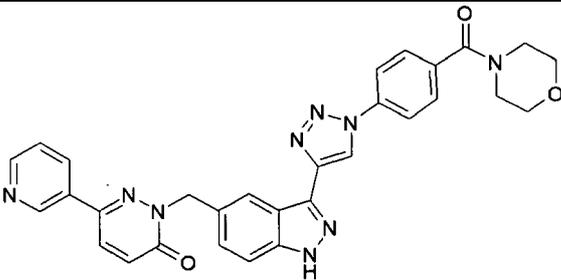
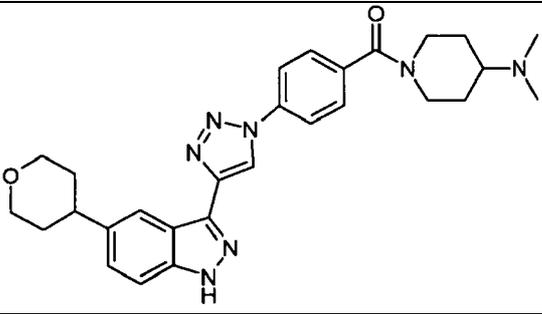
<p>144</p>	
<p>145</p>	
<p>146</p>	
<p>147</p>	
<p>148</p>	

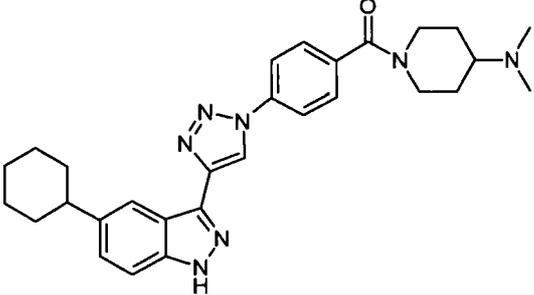
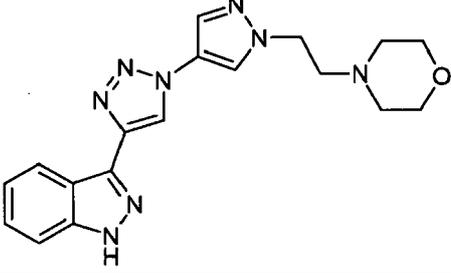
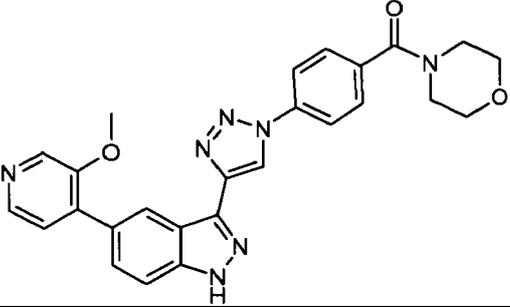
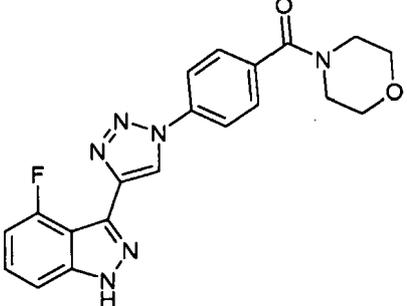
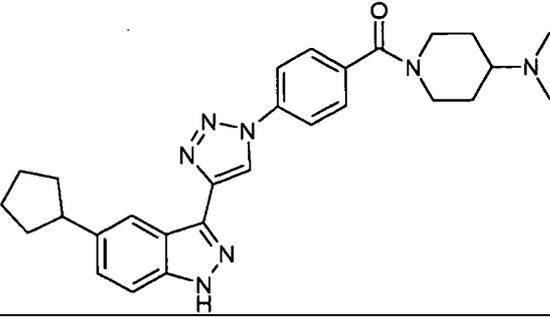
149	
150	
151	
152	
153	

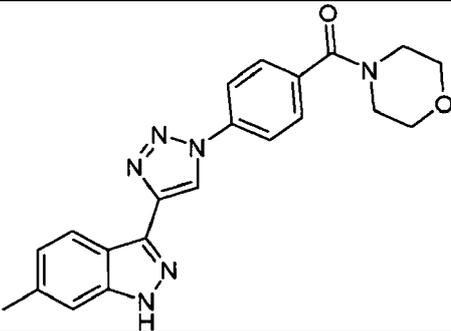
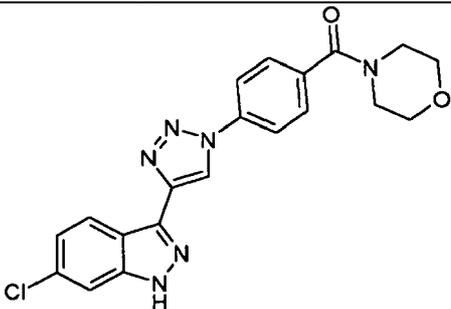
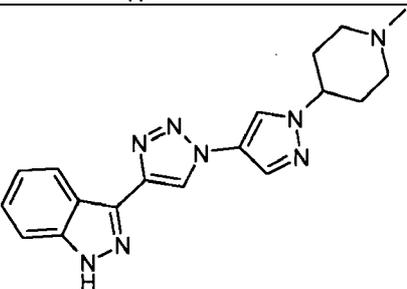
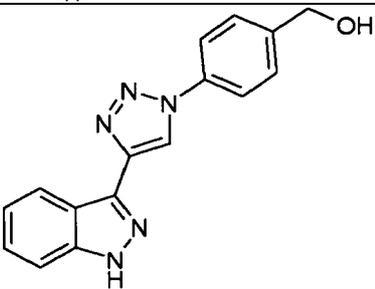
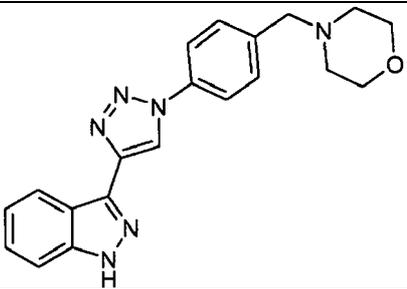
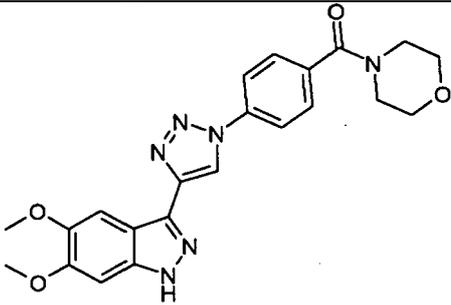
154	
155	
156	
157	
158	

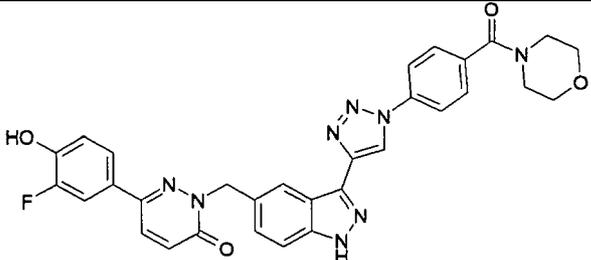
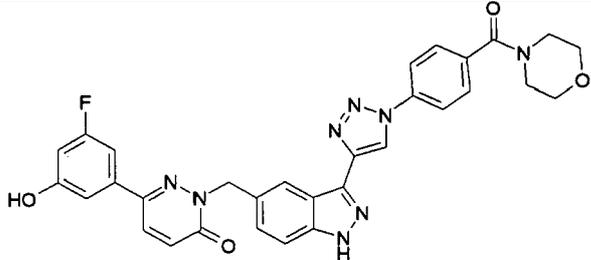
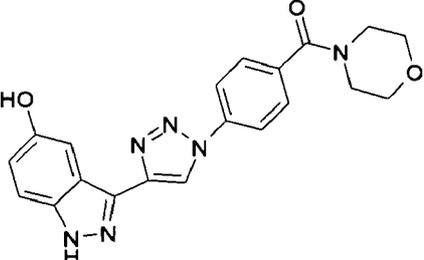
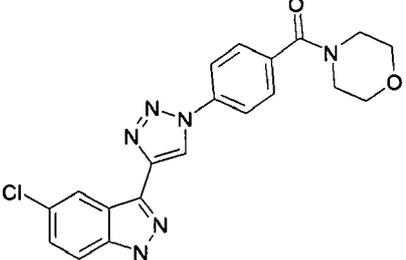
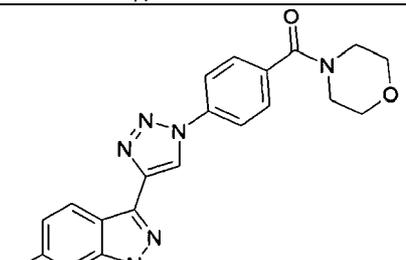
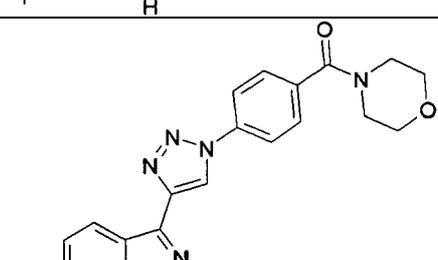
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

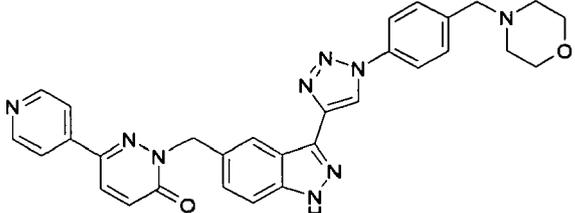
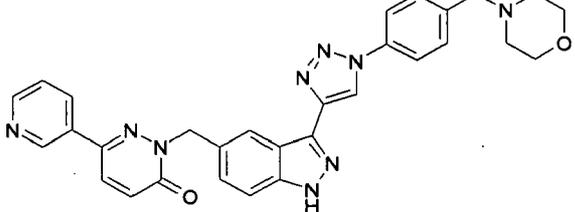
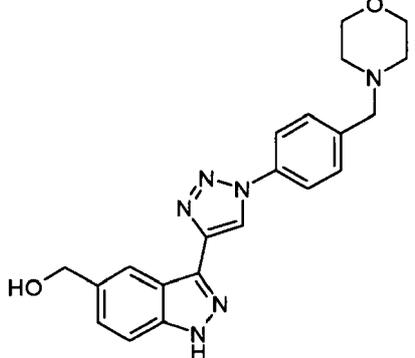
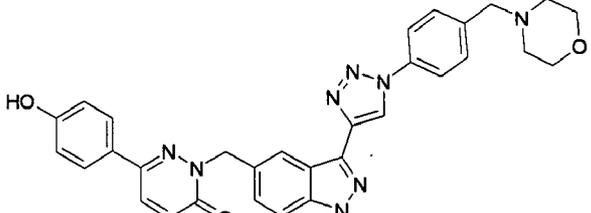
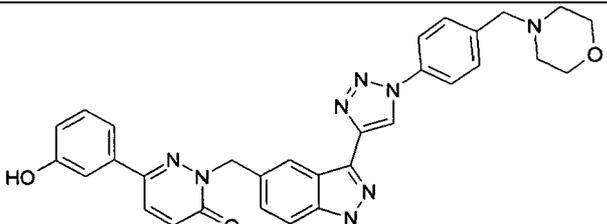
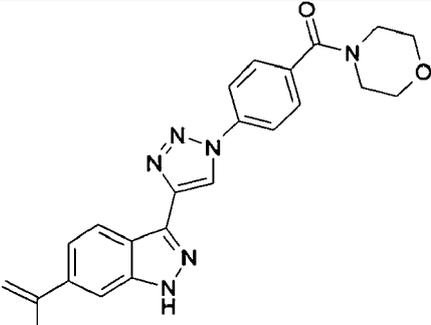
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

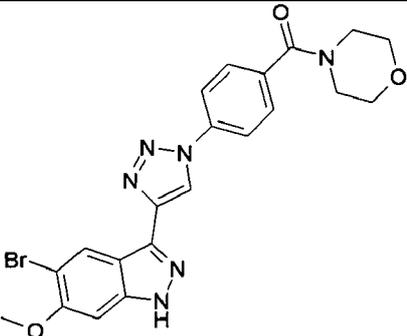
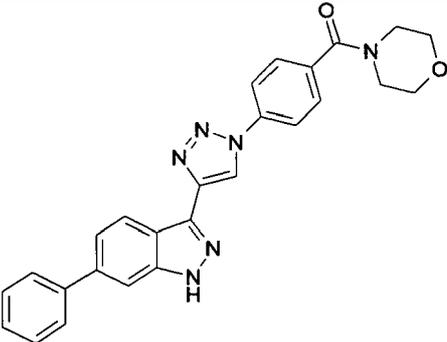
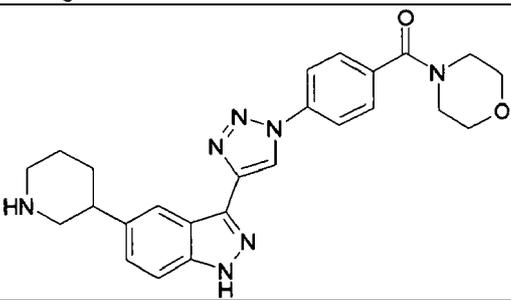
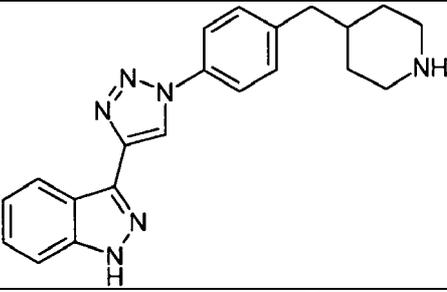
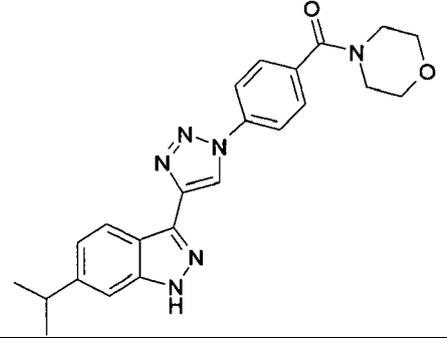
174	
175	
176	
177	
178	

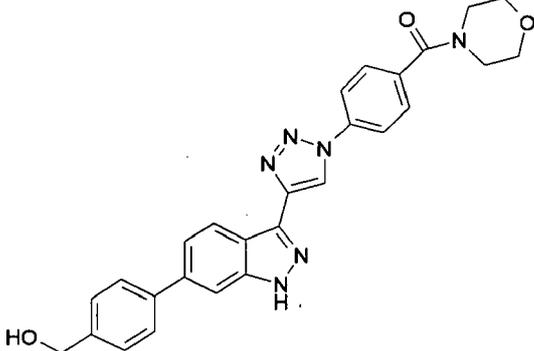
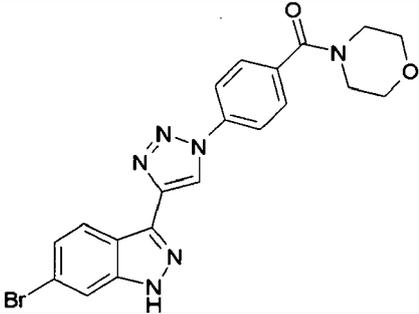
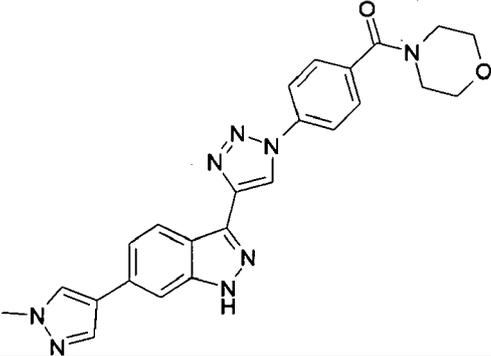
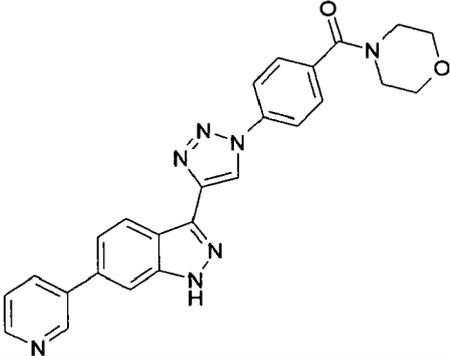
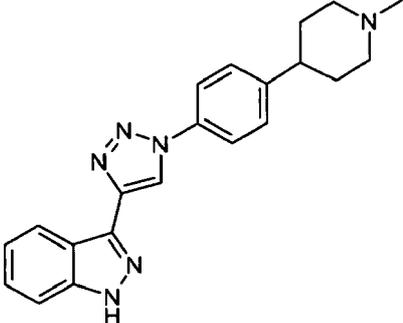
179	
180	
181	
182	
183	

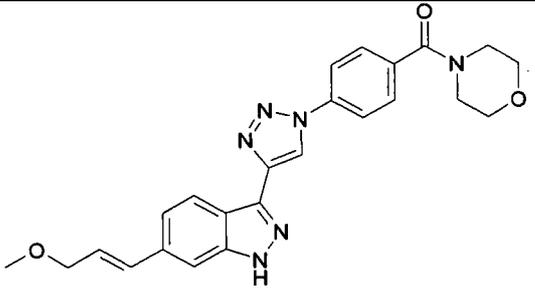
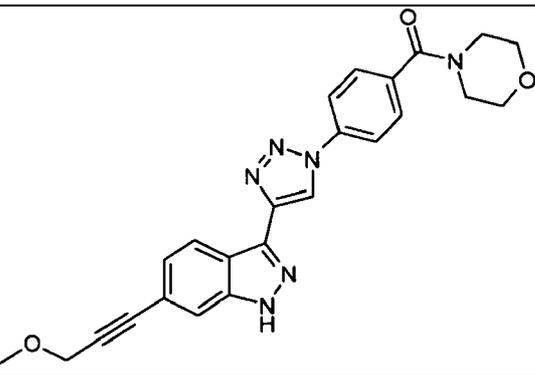
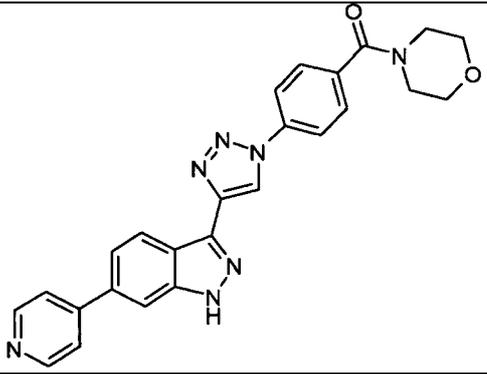
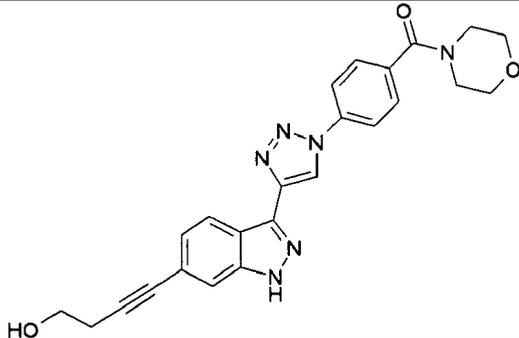
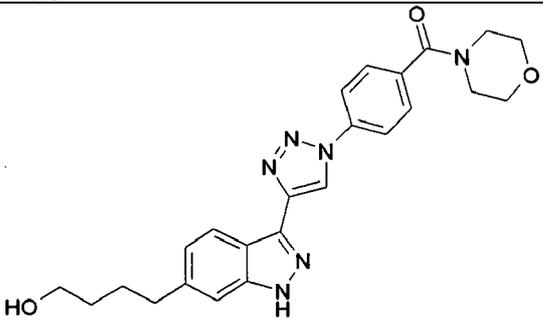
184	
185	
186	
187	
188	
189	

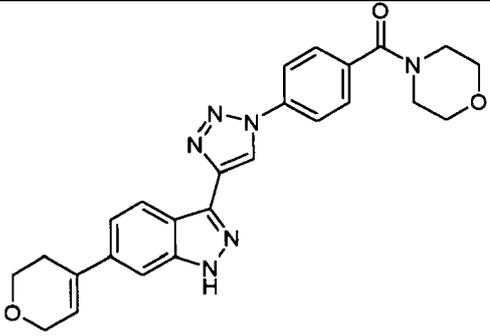
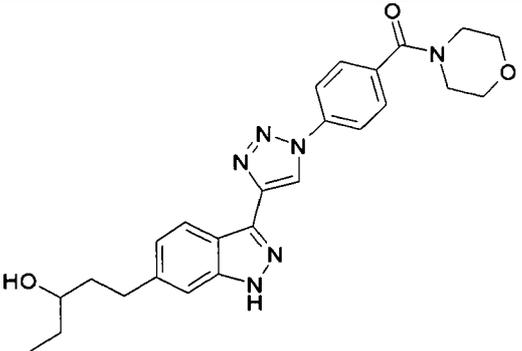
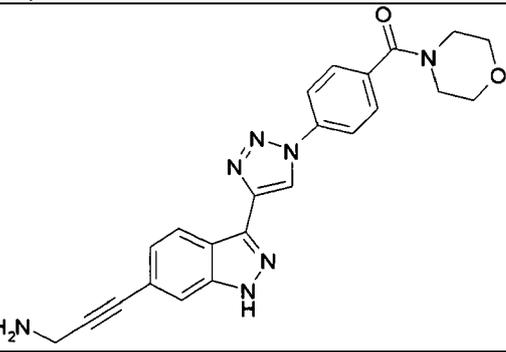
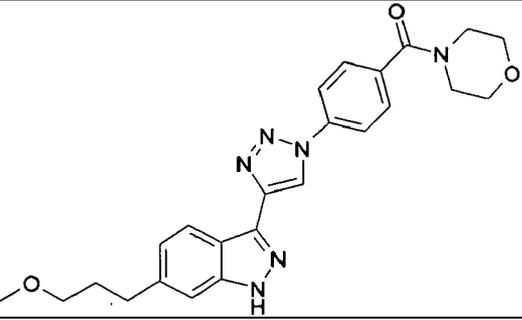
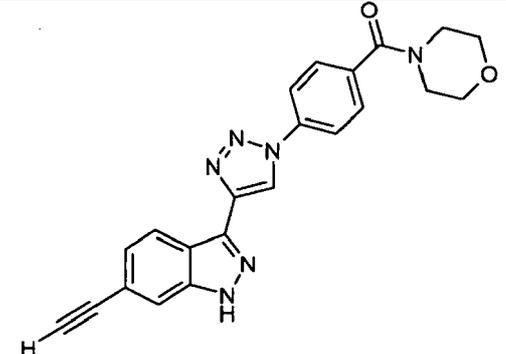
190	
191	
192	
193	
194	
195	

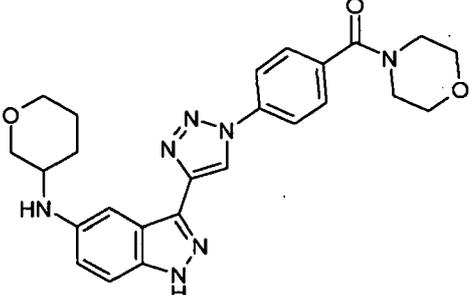
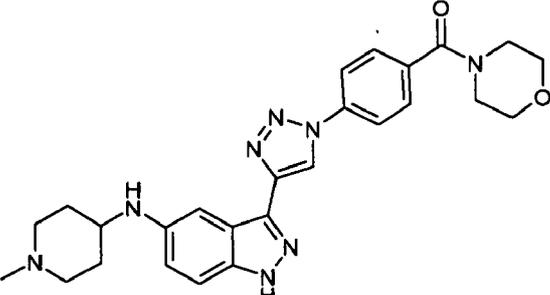
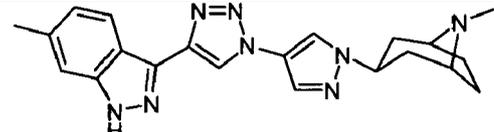
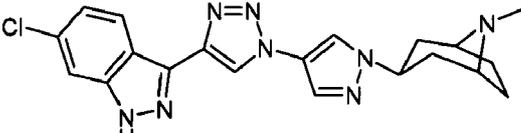
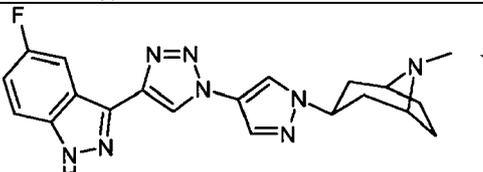
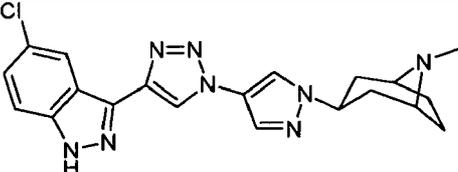
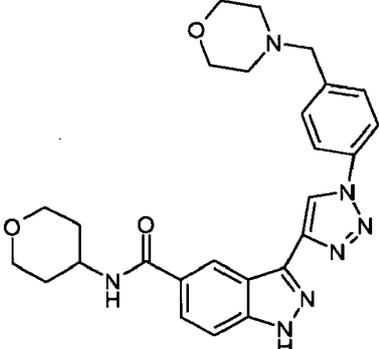
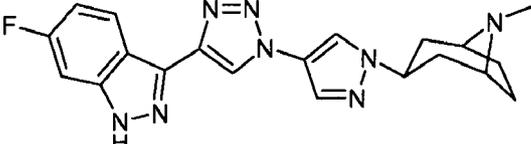
196	
197	
198	
199	
200	
201	

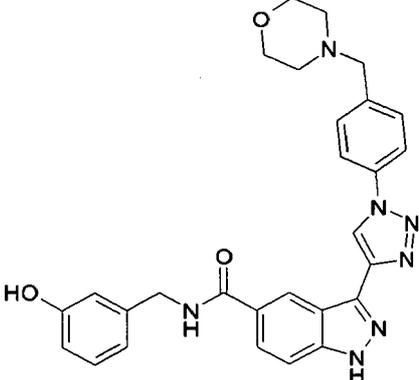
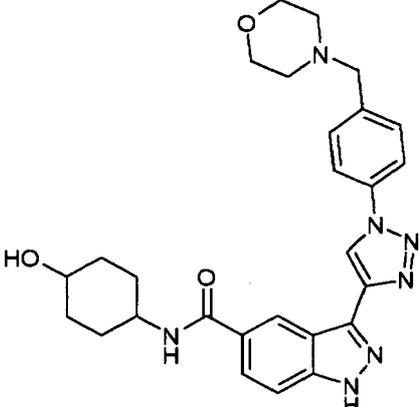
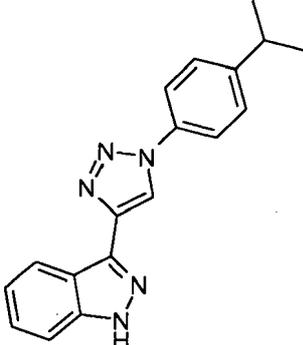
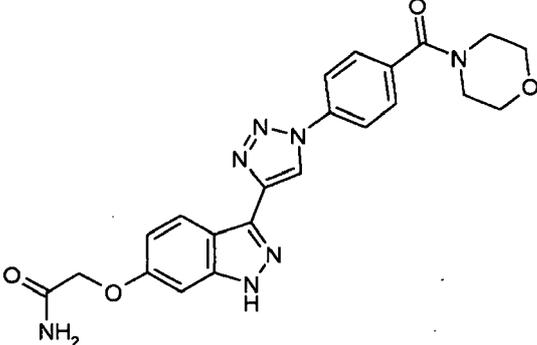
202	 <chem>COc1cc(Br)ccc2c1nnc2c1cnnc1c1ccc(cc1)nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCOCC2</chem>
203	 <chem>c1ccc(cc1)c2c3c(ccc3nnc2)nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCOCC2</chem>
204	 <chem>C1CCNCC1c2c3c(ccc3nnc2)nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCOCC2</chem>
205	 <chem>c1ccc(cc1)c2c3c(ccc3nnc2)nc1ccc(cc1)CN1CCCCC1</chem>
206	 <chem>CC(C)c1cc2c3c(ccc3nnc2)nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCOCC2</chem>

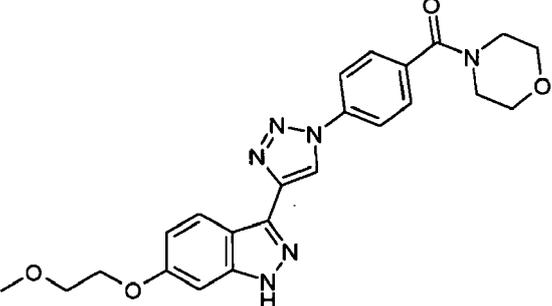
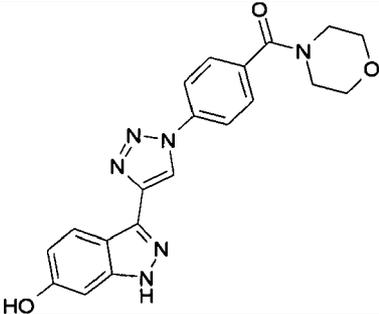
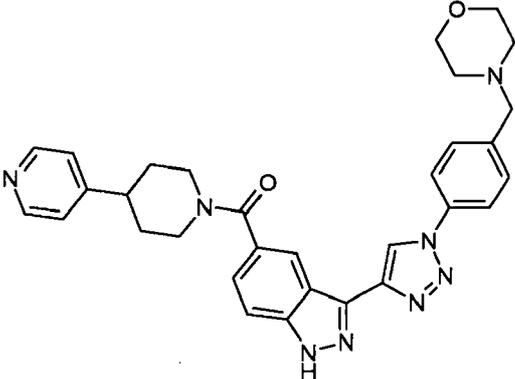
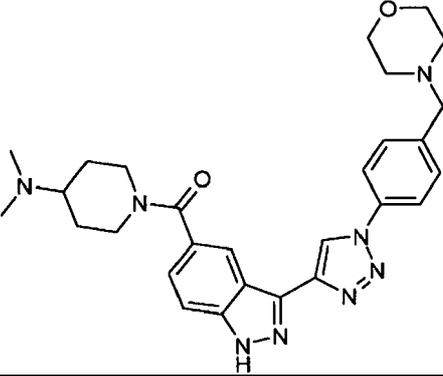
207	
208	
209	
210	
211	

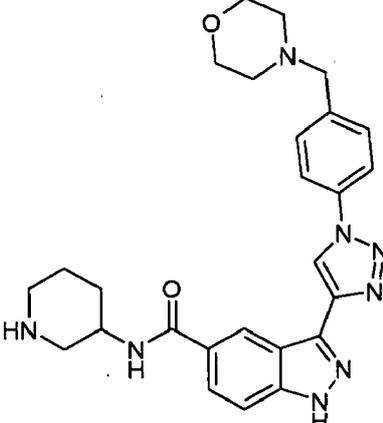
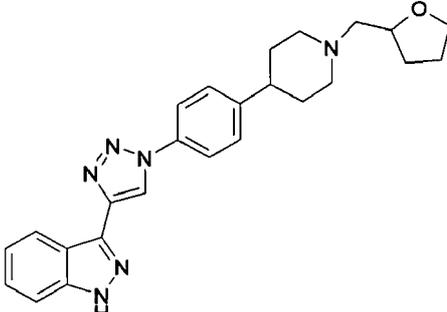
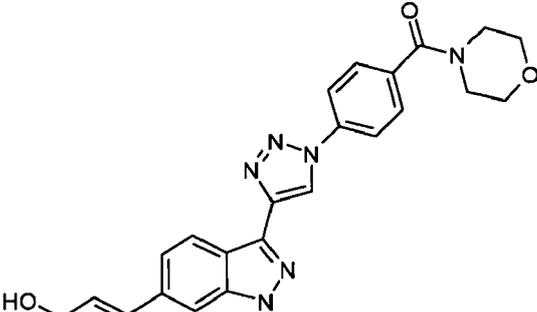
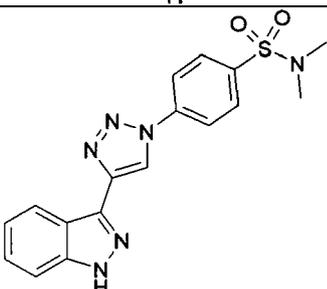
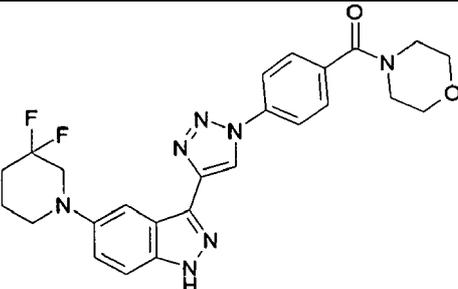
212	
213	
214	
215	
216	

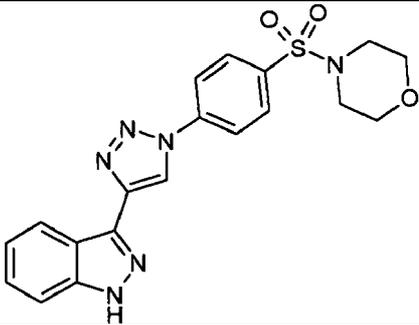
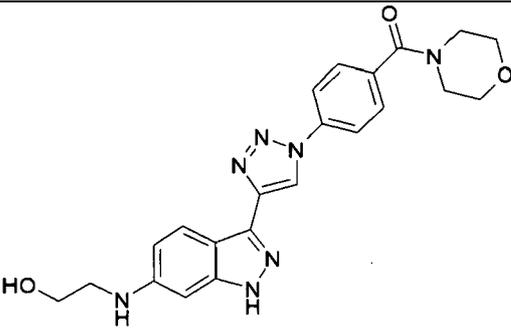
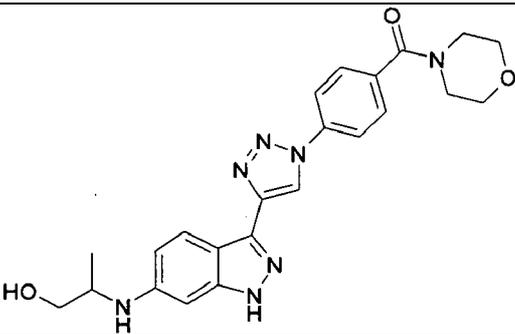
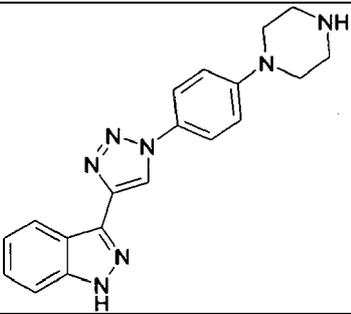
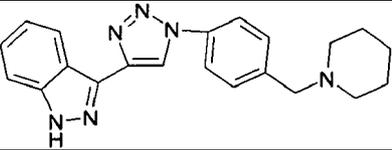
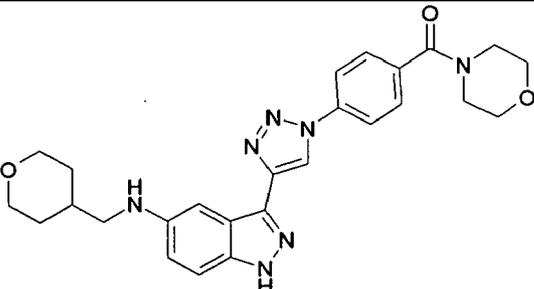
217	
218	
219	
220	
221	

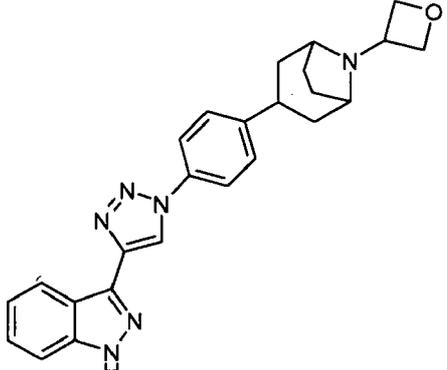
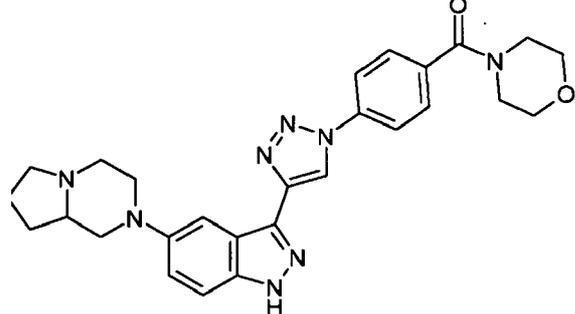
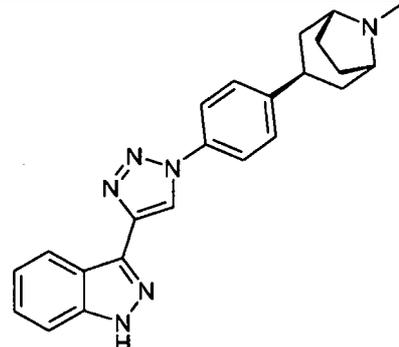
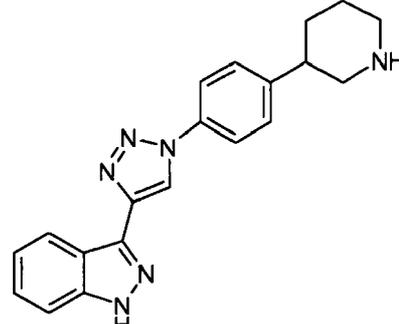
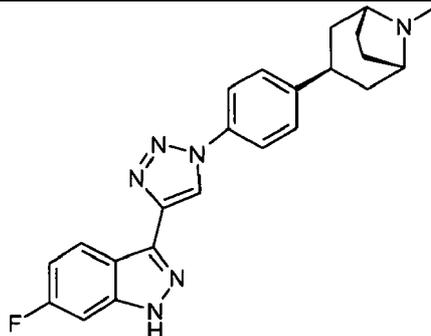
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

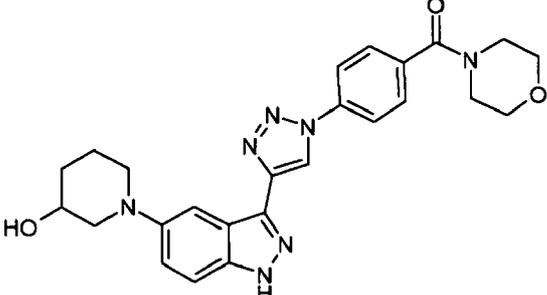
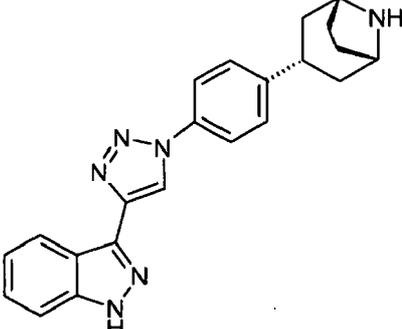
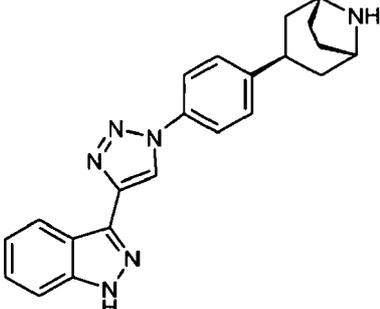
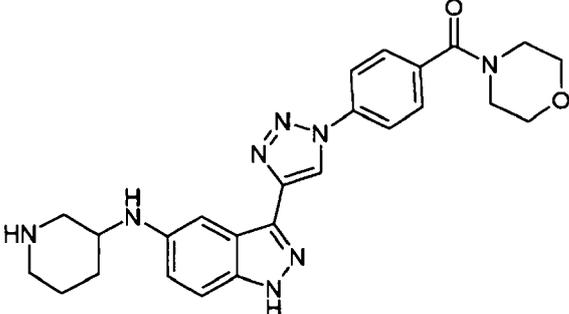
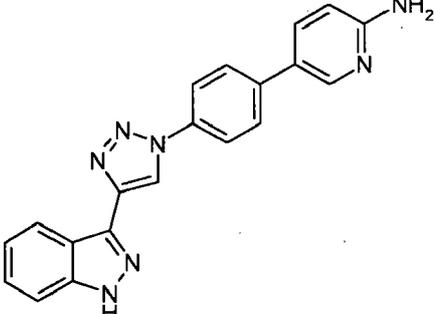
<p>230</p>	
<p>231</p>	
<p>232</p>	
<p>233</p>	

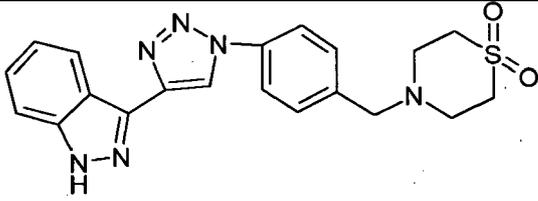
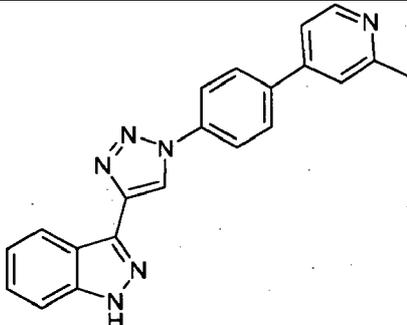
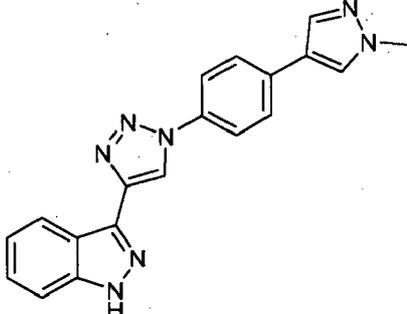
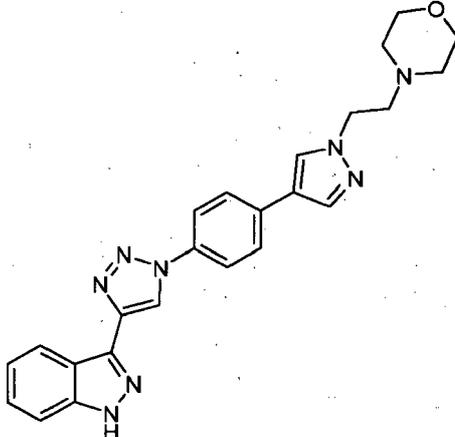
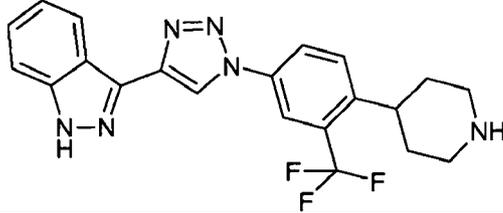
234	
235	
236	
237	

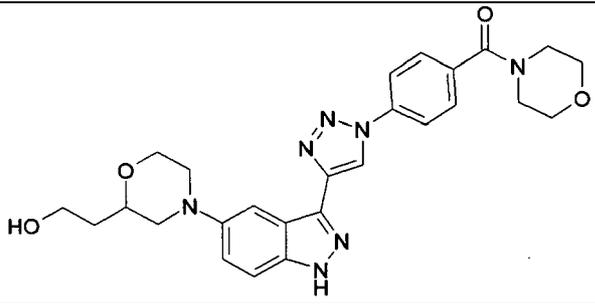
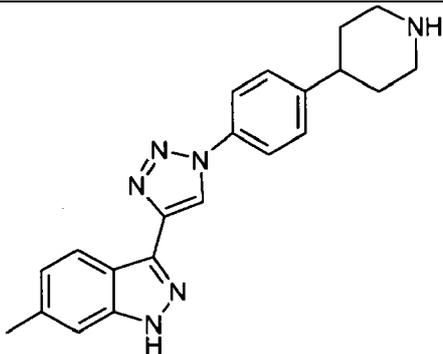
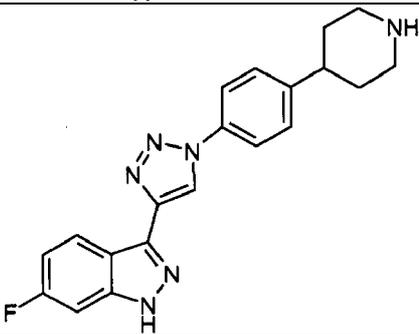
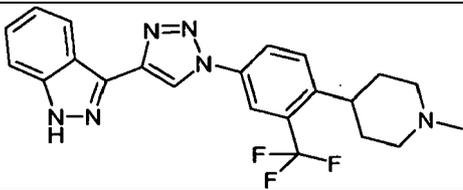
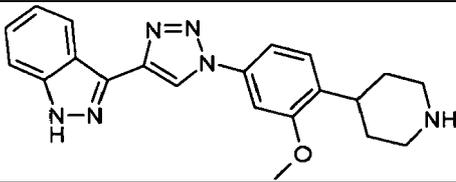
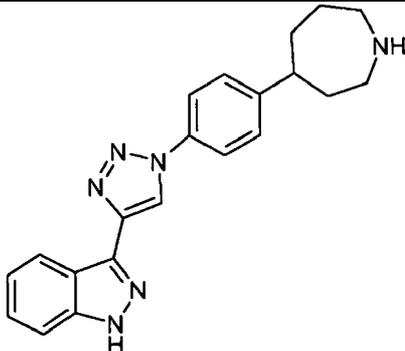
238	
239	
240	
241	
242	

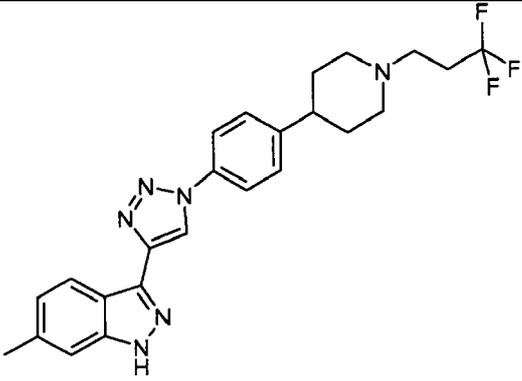
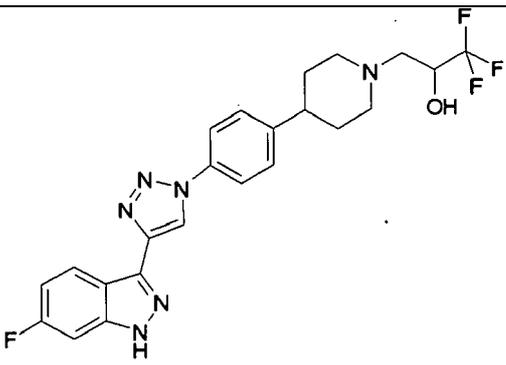
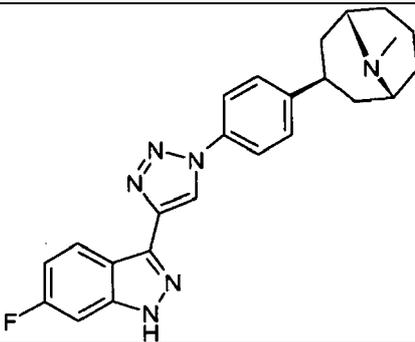
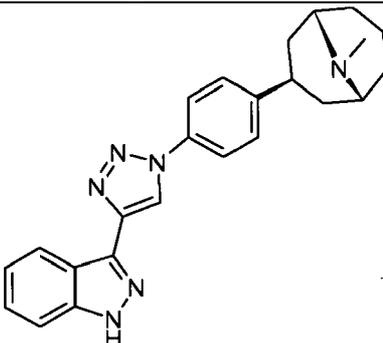
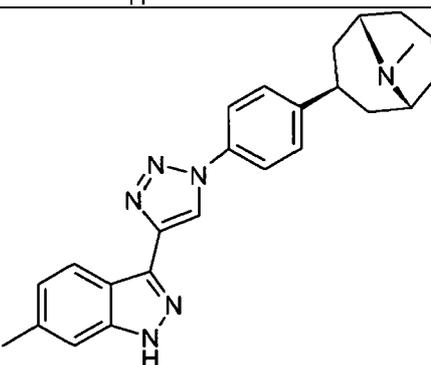
243	
244	
245	
246	
247	
248	

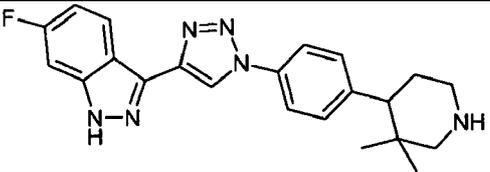
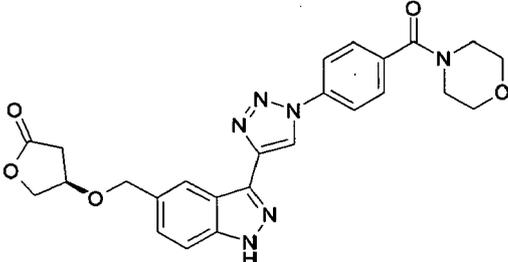
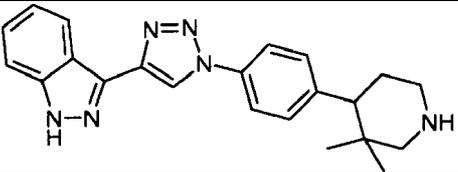
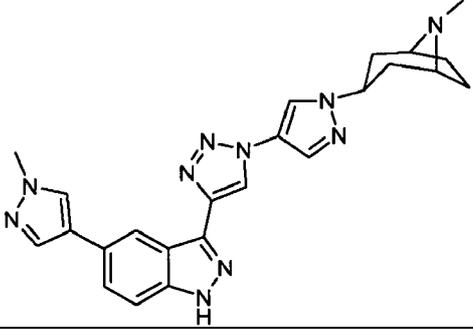
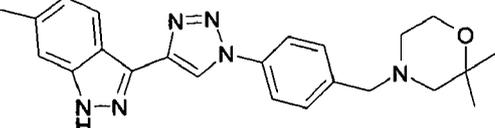
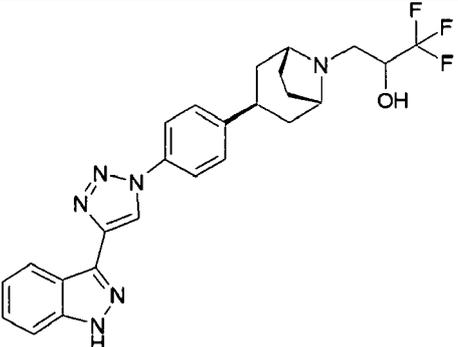
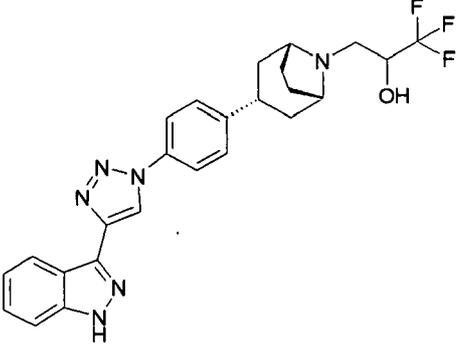
<p>249</p>	
<p>250</p>	
<p>251</p>	
<p>252</p>	
<p>253</p>	

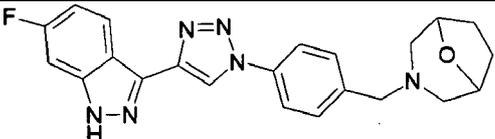
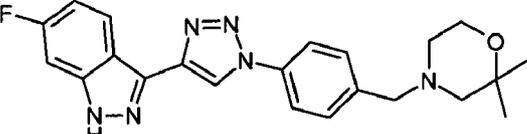
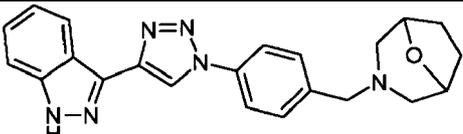
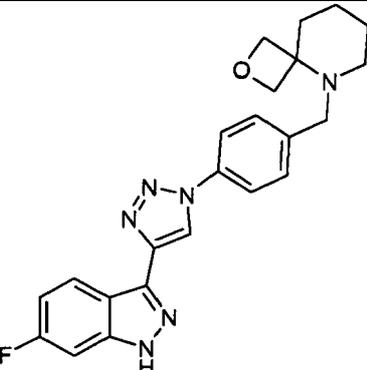
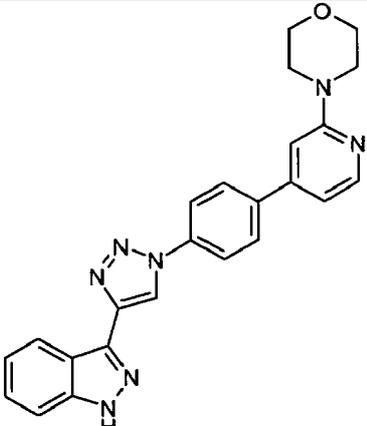
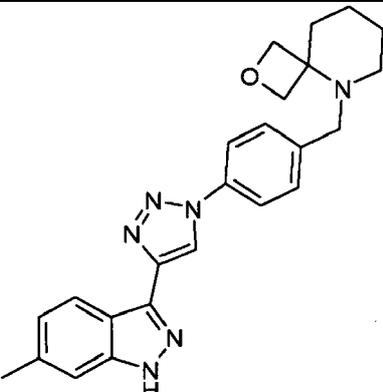
254	
255	
256	
257	
258	

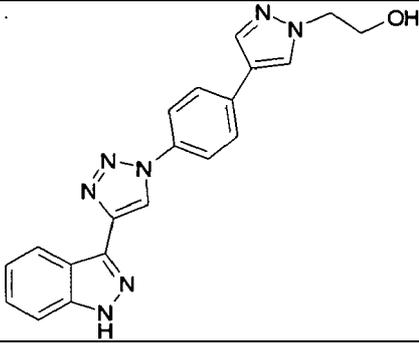
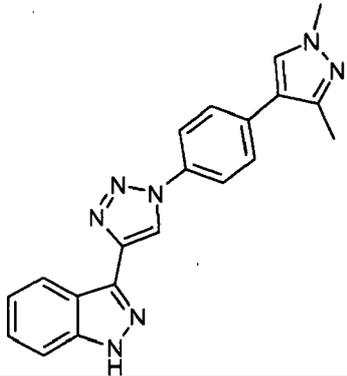
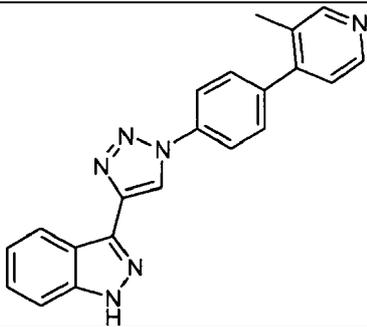
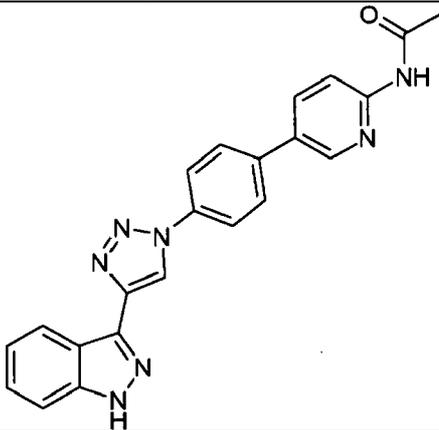
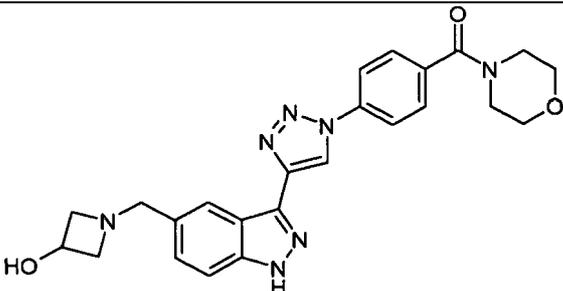
259	
260	
261	
262	
263	

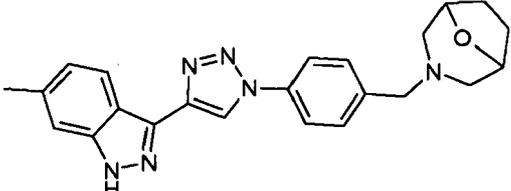
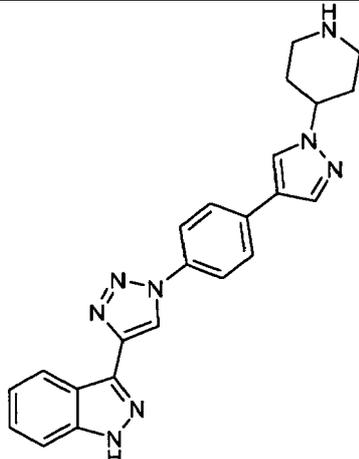
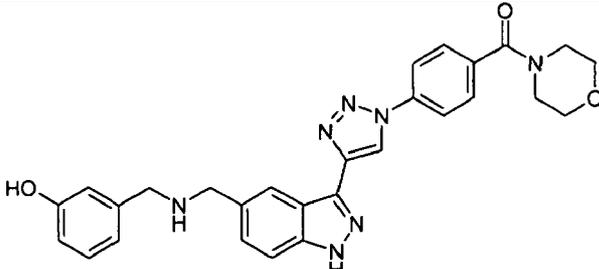
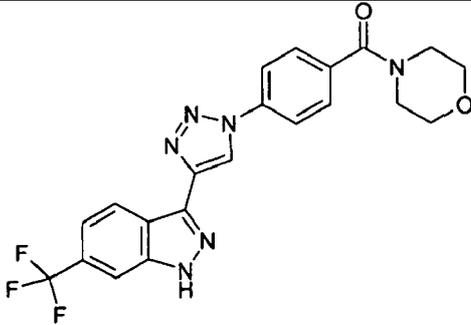
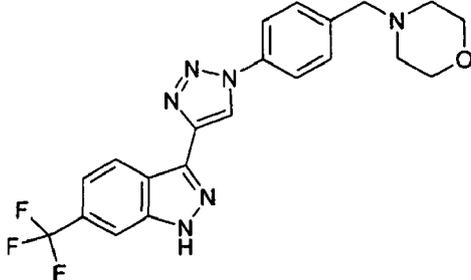
264	
265	
266	
267	
268	
269	

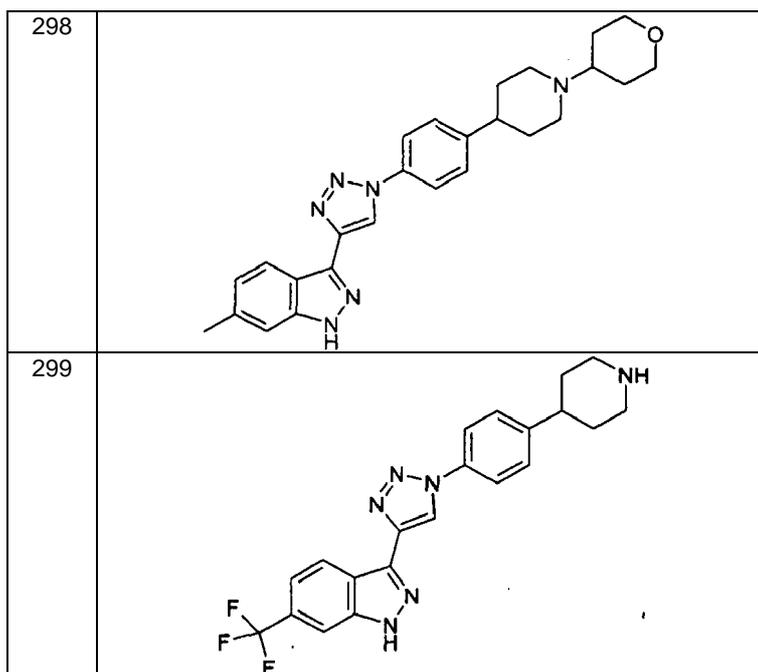
270	
271	
272	
273	
274	

275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	

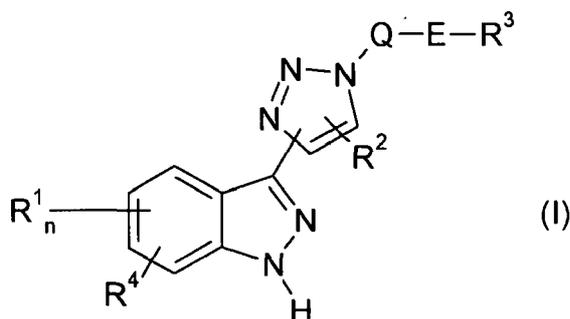
282	
283	
284	
285	
286	
287	

<p>288</p>	
<p>289</p>	
<p>290</p>	
<p>291</p>	
<p>292</p>	

293	
294	
295	
296	
297	



5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



en la que

Q indica Ar o Het,

5 E indica  $-(CH_2)_mCO-$ ,  $-(CH_2)_mSO_2-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_mNHCO-$ , o un enlace sencillo,

10  $R^1$  indica H, OH, NH-alquilo  $C_1-C_6$ , O-alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , Cyc, Hal, Het<sup>1</sup>, O-Het<sup>1</sup>, CO-Het<sup>1</sup>, NH-Het<sup>1</sup>, CO-Ar<sup>1</sup>, O-Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>, NH-Ar<sup>1</sup>,  $-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-CONH-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-CONHHet^1$ ,  $-(CH_2)_qO-Het^1$ ,  $-(CH_2)_qO-Ar^1$ ,  $-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-CONH-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-CONH-Ar^1$ ,  $-CONH-cicloalquilo C_3-C_6$ ,  $-(CH_2)_qHal$ ,  $-(CH_2)_qCyc$ ,  $CF_3$ ,  $-(CH_2)_qNH-(CH_2)_q-Het^1$ ,  $-(CH_2)_qNH-(CH_2)_q-Ar^1$  en el que NH-alquilo  $C_1-C_6$ , O-alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de O-alquilo  $C_1-C_3$ , OH,  $CONH_2$ ,  $NH_2$ ,

$R^2$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , Hal,  $CF_3$ , preferiblemente H,

$R^3$  indica Het<sup>1</sup>, Ar<sup>1</sup>,  $NR^aR^b$ , COOH,  $-(CH_2)_qHet^1$ ,  $-(CH_2)_qAr^1$ ,  $-(CH_2)_qNR^aR^b$ ,  $-(CH_2)_qCOOH$ , o alquilo  $C_1-C_6$  en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar independientemente sustituidos por OH o  $CF_3$ ,

15  $R^4$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$ , Hal;

$R^a$  indica H, alquilo  $C_1-C_6$  lineal, ramificado o cíclico,

$R^b$  indica H, Het<sup>b</sup>, Ar<sup>b</sup>,  $-CO-Het^b$ ,  $-CO-Ar^b$ , un cicloalquilo  $C_3-C_6$  o un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por Het<sup>b</sup>, Ar<sup>b</sup>,  $NH_2$ , N(alquil  $C_1-$

$C_6)_2$ , NH(alquil  $C_1-C_6$ ), N(alquil  $C_1-C_6$ )(cicloalquil  $C_3-C_8$ ), NH(cicloalquil  $C_3-C_8$ ), O(alquil  $C_1-C_6$ ), CN, OH,  $CF_3$ , Hal,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4,

q es 1, 2 ó 3,

5 s es 0, 1, 2 ó 3,

Hal indica Cl, Br, I, F, preferiblemente Cl o F,

Ar indica un grupo arileno bicíclico condensado o monocíclico divalente que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que puede estar adicionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Hal, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_mO$ -alquilo  $C_1-C_6$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $-(CH_2)_mCOOH$ ,  $-(CH_2)_mCOO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;

10 Het indica un grupo heterocíclico insaturado, saturado o aromático, bicíclico condensado o monocíclico divalente que tiene de 1 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo  $-C=O$ , que puede estar adicionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Hal, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_mO$ -alquilo  $C_1-C_6$ , CN, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $-(CH_2)_mCOOH$ ,  $-(CH_2)_mCOO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;

15  $Ar^1$  indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo, Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo, alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NH_2$ ,  $-COH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , un grupo  $R^b$  tal como  $-CH_2O$ (alquil  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2NR^aR^b$  o  $SO_2$ (alquil  $C_1-C_6$ ),

20  $Het^1$  indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico (condensado, en puente o espiro) que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo CO, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo, alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NH_2$ ,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $_2$ ,  $-COH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NHCO$ (cicloalquil  $C_3-C_8$ ), un grupo  $R^b$ ,  $-SO_2NR^aR^b$  o  $SO_2$ (alquil  $C_1-C_6$ ),

25  $Het^b$  indica un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico (condensado o espiro) que tiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S y/o un grupo CO, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NH_2$ ,  $-COH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , o con un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por  $NH_2$ ,  $N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $_2$ ,  $NH$ (alquil  $C_1-C_6$ ),  $N$ (alquil  $C_1-C_6$ )(cicloalquil  $C_3-C_8$ ),  $NH$ (cicloalquil  $C_3-C_8$ ),  $O$ (alquil  $C_1-C_6$ ), CN, OH,  $CF_3$ , Hal, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , o con un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

35  $Ar^b$  indica un anillo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo, Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NH_2$ ,  $-COH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , o con un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por  $NH_2$ ,  $N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $_2$ ,  $NH$ (alquil  $C_1-C_6$ ),  $N$ (alquil  $C_1-C_6$ )(cicloalquil  $C_3-C_8$ ),  $NH$ (cicloalquil  $C_3-C_8$ ),  $O$ (alquil  $C_1-C_6$ ), CN, OH,  $CF_3$ , Hal, cicloalquilo  $C_3-C_8$ , o con un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N,

40 Cyc indica un anillo carbocíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, en el que de 1 a 5 átomos de H están sustituidos por Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo, Hal,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , perfluoroalquilo, alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo,  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NH_2$ ,  $-COH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ , un grupo  $R^b$  tal como  $-CH_2O$ (alquil  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2NR^aR^b$  o  $SO_2$ (alquil  $C_1-C_6$ ),

y solvatos, tautómeros, sales, hidratos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para su uso como medicamento.

45 6. Compuesto según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmunitario, cáncer o esclerosis múltiple y trastornos relacionados.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en asma, artritis reumatoide, encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM), enfermedad de Addison, alopecia

areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, penfigoide ampoloso, enfermedad de Behçet, enfermedad celiaca, anticuerpos anti-transglutaminasa, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, hidradenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, nefropatía de IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, cistitis intersticial, lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, morfea, esclerosis múltiple (EM), miastenia grave, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, esquizofrenia, escleroderma, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, esclerosis sistémica, arteritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, vitiligo, granulomatosis de Wegener.

8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que la enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de comienzo en la edad adulta, gota, pseudogota, síndrome de SAPHO, enfermedad de Castleman, septicemia, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad celiaca, DIRA (deficiencia de antagonista de receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, cáncer.

9. Compuesto según la reivindicación 6, en el que la enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico.

10. Kit que consiste en envases separados de:

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, y

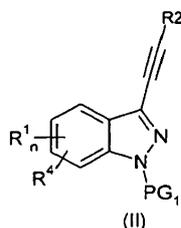
(b) una cantidad eficaz de un principio activo para medicamento adicional.

11. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 que contiene adicionalmente al menos un medicamento adicional usado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos inmunitarios.

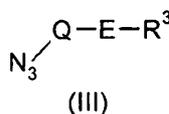
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 que contiene adicionalmente al menos un agente inmunomodulador adicional.

14. Procedimiento para producir compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la etapa de hacer reaccionar compuesto II



en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $n$  son según se definieron en reivindicación 1 y en el que  $PG_1$  indica H o un grupo protector de nitrógeno,

con compuesto de fórmula (III)



en la que Q, E y  $R^3$  son según se definieron en la reivindicación 1.